

Duální antidepresiva – použití v klinické praxi

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha

Národní ústav duševního zdraví, Česká republika

Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Duální antidepresiva (venlafaxin, duloxetin, mirtazapin) jsou široce užívána v klinické praxi. Autor zmiňuje jejich účinnost při vzájemném porovnání v léčbě depresivní poruchy, jejich snášenlivost, užití v dalších indikacích a u speciálních populací (deprese v pozdním věku, těhotenství, kojení).

Klíčová slova: duloxetin, mirtazapin, venlafaxin, milnacipram, duální antidepresiva.

Dual-action antidepressants – the use in clinical practice

Dual-action antidepressants (duloxetine, mirtazapine, venlafaxine) are widely used in clinical practice. The author comments and compares their mutual efficacy in the treatment of major depression, tolerability, use in other indications and in the treatment of special populations (depression in old age, pregnancy, breast-feeding).

Key words: duloxetine, mirtazapine, venlafaxine, milnacipram, dual-action antidepressants.

Psychiatr. praxi 2014; 15(3): 108–111

Úvod

Depresivní porucha (DP) je onemocněním, které je spojeno s rekurentním průběhem a přes pokrok dosažený ve farmakologii pouze kolem 30 % pacientů dosahuje v akutní léčbě kritéria remise (stav bez příznaků choroby) po 1. léčbě antidepresivem (AD). K překonání tohoto problému mělo vést i použití nových AD, která jsou používána v klinické praxi od 90. let minulého století a mezi která jsou řazena i tzv. duální AD.

Jedná se o AD, která ovlivňují současně dva z hlavních neurotransmiterových systémů (noradrenergní, serotoninergní, dopaminergní) podílejících se na patofyziologii DP. Již tradičně jsou mezi ně řazeny inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI, venlafaxin, duloxetin, milnacipran) a noradrenergní a specificky serotoninergní AD (NaSSA, mirtazapin). V širším pohledu by tato skupina jistě mohla zahrnovat i inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI, bupropion), tricyklická AD (TCA) aj., nicméně termín je v literatuře exkluzivně používán pro zmíněná novější AD.

K jejich výhodám měl patřit rychlejší nástup účinku a vyšší procento dosažených odpovědí na léčbu či remise, což bylo v některých studiích prokázáno. V metaanalýzách a přehledových pracích porovnávajících účinnost jednotlivých moderních AD byly venlafaxin a mirtazapin zařazeny mezi léky dosahující vyšší účinnosti než většina ostatních (1, 2), byť ne všechny práce tuto superioritu potvrdily. Například metaanalýza z roku 2007 porovnávající účinnost AD

kombinujících serotoninergní a noradrenergní mechanismus účinku (mirtazapin, milnacipran, duloxetin, mianserin a moklobemid) se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) poukázala pouze na nevelkou výhodu AD s kombinovaným mechanismem účinku při použití v léčbě DP. Počet potřebných k léčbě (NNT – number need to treat, počet pacientů, který musí být léčen zkoumanou intervencí k dosažení sledovaného benefitu oproti skupině kontrolní) byl 24, tj. vysoko nad proponovanou hranici 10 pro zřetelnou klinickou významnost výsledku (3).

Charakteristika duálních AD a jejich použití v léčbě DP byly široce komentovány i v české psychiatrické literatuře, např. (4, 5). Cílem článku proto není podat farmakologický popis či charakteristiku účinnosti duálních AD v léčbě DP, ale komentovat jejich účinnost ve vzájemném srovnání, zmínit jejich snášenlivost i v porovnání s ostatními AD, uvést jejich použití v dalších indikacích či u speciálních skupin pacientů (vyšší věk, gravidita, kojení).

Vzhledem k tomu, že milnacipran byl stažen z úrovně zdravotnických zařízení dne 5. 12. 2012 na základě ukončení platnosti rozhodnutí o registraci (www.sukl.cz), nebude již tento dále zmiňován.

Porovnání účinnosti duálních AD v léčbě DP

K dispozici je pouze několik studií porovnávajících vzájemně účinnost duálních AD. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií z roku 2008 neprokázala lepší účinnost

mirtazapinu oproti venlafaxinu po 6 týdnech léčby (relativní riziko pro dosažení odpovědi – 1,24, 95% interval spolehlivosti – 0,96–1,60), ale mirtazapin dosáhl více odpovědí již po 2 týdnech léčby (pro remise výsledek potvrzen nebyl) (6).

Ve velké otevřené studii, kde byla léčba venlafaxinem u pacientů, kteří neodpověděli na předchozí léčby s různými AD, dosáhl venlafaxin vyššího počtu odpovědí na léčbu než mirtazapin (77 % vs. 65 %) (7). Rozdíl v účinnosti venlafaxinu, mirtazapinu a paroxetinu v akutní léčbě rezistentní deprese neidentifikovala novější, dvojité slepá čínská studie (8). Metaanalýza hodnotící účinnost a snášenlivost venlafaxinu a duloxetinu v porovnání s SSRI, konstatovala, že venlafaxin dosahoval lepší účinnosti a horší snášenlivosti než SSRI a duloxetin neměl žádnou výhodu oproti ostatním AD v účinnosti, ale byl hůře snášen než SSRI či venlafaxin (9).

Na základě dosavadních dostupných prací lze soudit, že účinnost duálních antidepresiv je v zásadě porovnatelná.

Snášenlivost duálních AD

K nejvíce obtěžujícím nežádoucím účinkům antidepresiv třídy SSRI, která dlouho představovala léčbu první volby, patří sexuální dysfunkce, nárůst hmotnosti, insomnie, únava a nevolnost (10). Pravděpodobnost jejich výskytu a přítomnosti i dalších nežádoucích účinků duálních AD a jejich porovnání s bupropionem (NDRI), escitalopramem (SSRI) a amitriptylinem (TCA) přináší tabulka 1 (11). Tabulky 2 a 3, které vycházejí z novější metaanalýzy Serrettiho et al. (12), ukazují změnu hmotnosti při akutní či dlouhodobé léčbě

Tabulka 1. Nežádoucí účinky duálních antidepresiv a jejich porovnání s sertralinem, escitalopramem a amitriptylinem (Upraveno podle Bauer et al., 2013 (11))

Antidepresivum	ACH	GIT	sedace	nespavost/ agitovanost	sexuální dysfunkce	hypotenze	nárůst hmotnosti	specifický nežádoucí účinek	letalita při předávkování
amitriptylin	+++	-	+++	-	+	+++	+++	EKG změny, snížení záchvatového prahu	vysoká
bupropion	+	+	-	++	-	-	-		nízká
duloxetin	-	++	-	++	+	-	-		nízká
escitalopram	-	++	-	++	++	-	-		nízká
mirtazapin	-	-	++	-	-	+	++		nízká
venlafaxin	-	++	-	++	++	-	-	hypertenze	nízká

Vysvětlivky: ACH – anticholinergní nežádoucí účinky, GIT – gastrointestinální nežádoucí účinky, EKG – elektrokardiograf, +++ – výrazná intenzita, ++ – střední intenzita, + – mírná intenzita, - – velmi nízká intenzita/ev. bez nežádoucího účinku

Tabulka 2. Změna hmotnosti u pacientů léčených antidepresivy v průběhu akutní léčby (4–12 týdnů) (upraveno podle Serreti et al., 2010 (12))

Antidepresivum	Počet analyzovaných	Změna hmotnosti – kg (95%CI)	p ^a
amitriptylin	710	1,52 (1,08–1,98)	SS
imipramin	751	-0,20 (-0,77–0,38)	NS
nortriptylin	80	2,00 (0,74–3,25)	SS
clomipramin	148	1,00 (-0,44–2,43)	NS
desimipramin	110	0,82 (-0,77–2,42)	NS
citalopram	368	-0,64 (-0,89–0,38)	SS
escitalopram	310	-0,33 (-0,58–0,07)	SS
fluoxetin	2 219	-0,94 (-1,24–0,65)	SS
fluvoxamin	162	-0,02 (-0,49–0,45)	NS
paroxetin	631	-0,28 (-0,46–0,09)	SS
sertralin	886	-0,87 (-1,04–0,70)	SS
venlafaxin	1 326	-0,50 (-0,74–0,27)	SS
duloxetin	2 652	-0,55 (-0,77–0,33)	SS
mirtazapin	1 173	1,74 (1,28–2,20)	SS
bupropion	2 129	-1,13 (-1,41–0,84)	SS
trazodon	155	-0,2 (-0,94–0,54)	NS
moclobemid	348	-0,21 (-0,3–0,13)	SS

Vysvětlivky: ^a – oproti placebu, NS – nesignifikanční, p – statistická významnost, SS – signifikantní, 95% CI – 95% interval spolehlivosti

Tabulka 3. Změna hmotnosti u pacientů léčených antidepresivy v průběhu dlouhodobé léčby (≥ 4 měsíce) (upraveno podle Serreti et al., 2010 (12))

Antidepresivum	Počet analyzovaných	Změna hmotnosti – kg (95%CI)	p ^a
amitriptylin	170	2,24 (1,82–2,66)	SS
imipramin	368	-0,04 (-1,36–1,28)	NS
nortriptylin	100	1,24 (-0,51–2,99)	NS
citalopram	286	1,69 (-0,97–4,34)	NS
escitalopram	944	0,65 (-0,16–1,45)	NS
fluoxetin	616	-0,31 (-1,04–0,43)	NS
paroxetin	399	2,73 (0,78–4,68)	SS
sertralin	239	-0,12 (-1,65–1,42)	NS
duloxetin	1 471	-0,71 (-0,23–1,69)	NS
mirtazapin	559	2,59 (-0,23–5,41)	0,07
bupropion	637	-1,87 (-2,37–1,37)	SS

Vysvětlivky: ^a – oproti placebu, NS – nesignifikanční, p – statistická významnost, SS – signifikantní, 95% CI – 95% interval spolehlivosti

AD, kde je v případě duálních AD znám potenciál mirtazapinu zvyšovat hmotnost léčených.

Nelze konstatovat, že by duální AD byla tolerována lépe než ostatní. Navíc sloučení dvou skupin AD (NaSSA a SNRI) porovnání komplikuje. Již zmíněná metaanalýza Ciprianiho et al. (1) nehodnotila pouze účinnost moderních AD, ale i jejich snášenlivost (vyřazení ze studií z jakéhokoliv důvodu) a ani jedno z duálních AD nebylo komentováno mezi těmi, které by byly snášeny lépe než ostatní, ba naopak duloxetin i venlafaxin byly hůře tolerovány než sertralin a escitalopram.

Duální AD v léčbě depresivní poruchy ve stáří

K fyziologickým změnám u starší populace, které mohou ovlivňovat farmakokinetiku AD, patří snížený průtok krve trávicím systémem, redukce jaterní hmoty a krevního průtoku játry spolu s ovlivněním aktivity cytochromu P 450, snížení objemu svalové a zvýšení objemu tukové hmoty, snížení koncentrace plazmatického albuminu a snížená glomerulární filtrace. Psychiatrická literatura, ačkoli popisuje např. snížení clearance venlafaxinu a duloxetinu, nedoporučuje redukci dávek duálních AD ve vyšším věku (13). Nicméně například u dávky venlafaxinu nad 150 mg lze očekávat horší snášenlivost a u mirtazapinu je doporučována pomalejší titrace na dávku 45 mg pro die. Bezesporně je nutné mít na mysli možnou somatickou komorbiditu pacientů přicházející s vyšším věkem a přizpůsobit jí výběr AD (např. hypertenze při léčbě venlafaxinem atd.). Přehled randomizovaných, kontrolovaných studií s duálními AD v léčbě DP a komentář k jejich účinnosti a snášenlivosti u starší populace přináší tabulka 4 (14).

Další indikace duálních AD

Mimo DP jsou duální AD indikována i u dalších psychických poruch či obtíží, ev. jsou u nich

používána „off-label“, protože existují předpoklady o jejich účinnosti potvrzené výzkumnými výsledky.

Tabulka 5 uvádí oficiální indikace duálních AD (www.sukl.cz, únor 2014, použita data z SPC originálních přípravků – Efectin, Remeron, Cymbalta) a jejich další možnosti použití (15).

Je třeba mít na vědomí, že důkazy o účinnosti duálních AD v jiných než oficiálně deklarovaných indikacích kolísají od kazuistických sdělení či sérií po dvojité slepé, kontrolované studie různé velikosti.

Z alternativních indikací duloxetinu – viz Tabulka 5 – nebyla žádná potvrzena výsledky dvojité slepé studie.

U mirtazapinu menší dvojité slepé studie poukázaly na účinnost v léčbě sociální fobie (16) a negativních příznaků schizofrenie (17).

Dvě velké studie demonstrovaly účinnost venlafaxinu v léčbě posttraumatické stresové poruchy při porovnání s placebem a sertralinem (18, 19) a další studie ukázala jeho lepší účinnost v porovnání s placebem u premenstruální dysforie (20).

Pokud jsou duální AD užita v jiných než regulačními úřady uznávaných indikacích, je nutné bedlivě zvažovat jejich rizika a přínos, a to včetně vyhodnocení zdrojů ukazujících na jejich léčebný potenciál.

Duální AD v graviditě a při kojení

Všechna tři AD jsou zařazena do třídy C podle hodnocení rizika teratogenního potenciálu léku podle amerického regulačního úřadu Food and Drug Administration (studie na zvířatech ukazují teratogenní riziko či riziko pro embryo, ale nejsou k dispozici kontrolované studie na lidských subjektech nebo nejsou žádné studie na zvířatech či lidech).

V porovnání s SSRI je k dispozici pouze omezené množství dat o rizicích použití duálních AD v těhotenství. V současné době nebyla prokázána souvislost mezi jejich aplikací (mirtazapin a venlafaxin) v těhotenství a výskytem velkých kongenitálních defektů (21), k dispozici však takřka nejsou data pro duloxetin.

Syndrom špatné neonatální adaptace (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS; respirační tíseň, třes, podrážděnost, neklid, poruchy spánku, slabý či chybějící pláč, hypoglykemie aj.), který vzniká pravděpodobně v důsledku přerušení léčby léky inhibujícími zpětné vychytávání serotoninu anebo může být následkem serotoninové toxicity, se může vyskytnout i u novorozenců, jejichž matky byly v 3. trimestru léčeny AD typu SNRI (22). Pro NaSSA jeho výskyt není jasný, ale dostupných dat je velmi málo.

Důkazy o souvislosti syndromu přetrvávající plicní hypertenze (persistent pulmonary hyper-

tension, PPHN) a aplikace AD jsou v současné době považovány za nedostatečné (22).

Vzhledem k tomu, že nejsou dostupná longitudinální data o farmakokinetice duálních AD v graviditě, nejsou k dispozici ani žádná jasná vodítka o dávkování duálních AD v těhotenství, dávky mají být podobné jako u netěhotných žen. Doporučené dávky duálních AD v průběhu těhotenství uvádí tabulka 6 (23).

Všechna duální AD přecházejí do mateřského mléka. Dostupné informace o jejich vlivu na kojence jsou velmi omezené. Nebyly popsány nežádoucí účinky u novorozenců exponovaných venlafaxinu a mirtazapinu s výjimkou jedné kazuistiky (sedace, malý hmotnostní přírůstek u mirtazapinu) a k dispozici nejsou žádná data pro vliv duloxetinu (23). Vzhledem k nedostatečným informacím je opatrnost na místě, pokud kojící matka bere duální AD, je třeba, aby sledovala stav kojeného dítěte (tranzientní podrážděnost, poruchy spánku, teplota, periferní cyanóza, hypotonie, nepravidelné dýchání, oslabené sání atd.), ev. v případě pochybností konzultovala svého lékaře.

Závěr

Některá očekávání, která byla spojena s duálními AD v době jejich uvedení na trh (rychlý nástup účinku, vyšší účinnost atd.), byla prověřena

Tabulka 4. Přehled randomizovaných, kontrolovaných studií s duálními antidepresivy v léčbě geriatrické deprese (upraveno podle Mulsant a Pollock, 2013 (14))

	Počet studií/počet zařazených pacientů	Studovaná dávka antidepresiva (mg pro die)	Komentář
Duloxetin	1/311	20–60	Duloxetin účinnější než placebo, účinný také u bolesti. Tolerovaný stejně jako placebo.
Mirtazapin	2/370	15–45	Účinný jako nízká dávka amitriptylinu (30–90 mg pro die) a mírně účinnější než paroxetin.
Venlafaxin	9/1 032	50–300	Stejně účinný jako placebo v 1 studii. Stejně účinný jako citalopram, klomipramin, dothiepin, fluoxetin, nortriptylin a sertralin. Účinnější než paroxetin u rezistentních pacientů. Hůře snášený než placebo, fluoxetin, sertralin. Stejně snášený jako citalopram, dothiepin. Lépe snášený než klomipramin, amitriptylin a trazodon.

Tabulka 5. Indikace duálních antidepresiv a možnosti jejich použití (upraveno podle Schatzberg a Nemeroff, 2013 (15))

	Indikace dle SPC	Možnosti dalšího použití
Duloxetin	Léčba depresivní poruchy Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti Léčba generalizované úzkostné poruchy	Fibromyalgie Stresová močová inkontinence
Mirtazapin	Léčba epizod depresivní poruchy u dospělých	Dysthymie Generalizovaná úzkostná porucha Obsedantně kompulzivní porucha Spánkové poruchy Chronická bolest Nevolnost spojená s chemoterapií či anestezií (podáváno předoperačně) Pervazivní vývojová porucha Akatie indukovaná antipsychotiky Přidatná léčba schizofrenie – negativní příznaky
Venlafaxin	Léčba depresivní poruchy Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti Léčba generalizované úzkostné poruchy Léčba sociální úzkostné poruchy Léčba panické poruchy s agorafobií nebo bez ní	Premenstruální dysforie Posttraumatická stresová porucha Obsedantně kompulzivní porucha

Tabulka 6. Doporučená dávkování duálních antidepresiv v průběhu těhotenství (upraveno podle Patil et al., 2011 (23))

	Úvodní dávka	Zvyšování dávky	Poznámka
Duloxetin	40 mg, rozděleno do 2 dávek	Možno zvýšit na 60 mg denně, v jedné dávce či rozděleno na 2 dávky	Není důkaz, že dávka vyšší než 60 mg přináší vyšší účinek
Mirtazapin	15 mg na noc	Možno zvyšovat na 45 mg v 1–2týdenním intervalu	
Venlafaxin	75 mg, rozděleno do 2–3 dávek	Možno zvýšit v krocích po 75 mg každé 4 dny do maximální dávky 225 mg (ambulantní léčba)	Celkovou dávkou podávat rozděleně 2–3 podání

časem a byla potvrzena pouze částečně. Přesto bezesporu představují jednu ze základních částí armamentaria léčby DP. Venlafaxin posléze našel další oficiální indikační pole v léčbě úzkostných poruch. Zajímavou a důležitou oblastí, kde jsou používána SNRI, je léčba bolesti.

Vznik práce byl podpořen grantem IGA MZ ČR No. NT 14287 a grantem RVO PCP/2014.

Literatura

- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 200 9; 373(9665): 746–758.
- Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(6): 323–329.
- Papakostas GI, Thase ME, Fava M, et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1217–1227.
- Látalova K, Pidrman V. Antidepressiva s duálním působením – účinnost a indikace. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 218–222.
- Raboch J. Použití novějších antidepresiv v klinické praxi. *Farmakoterapie* 2005(6): 595–602.
- Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9): 1404–1415.
- Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, et al. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety* 2005; 22(2): 68–76.
- Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of extended-release venlafaxine, mirtazapine, and paroxetine in treatment-resistant depression: a double-blind, randomized pilot study in a Chinese population. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(4): 357–364.
- Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123(4): 247–265.
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(7): 959–965.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(5): 334–385.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1259–1272.
- Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2012. The professional's pocket handbook and aide memoire. Dorsington: Lloyd-Rheinhold Communications 2012: 540s.
- Mulsant BH, Pollock BG. Psychopharmacology. In: Clinical manual of geriatric psychiatry. Thakur ME, Glazer DG, Steffens DC (eds). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. pp. 17–83.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB. Essentials of clinical psychopharmacology. Arlington: American Psychiatric Publishing 2013: 877s.
- Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(6): 580–583.
- Berk M, Ichim C, Brook S. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2): 87–92.
- Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, et al. Treatment of post-traumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(10): 1158–1165.
- Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, et al. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(3): 259–267.
- Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, et al. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1): 737–744.
- Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(6): F472–F476.
- Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(2): 94–114.
- Patil AS, Kuller JA, Rhee EH. Antidepressants in pregnancy: a review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(12): 777–787.

Článek doručen redakci: 7. 4. 2014
Článek přijat k publikaci: 8. 7. 2014

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8 – Bohnice
bares@pcp.f3.cuni.cz

