

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Servier Polska Sp. z o.o.
ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Polska

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	8
1 Dotychczasowy przebieg procesu refundacyjnego	11
2 Przyczyny ponownego składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku	14
3 Cel analizy problemu decyzyjnego	16
4 Populacja.....	17
4.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	17
4.2 Epidemiologia	17
4.3 Patogeneza i etiologia	19
4.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania	21
4.4.1 Depresja endogenna (epizod depresyjny, duża depresja).....	22
4.5 Objawy mogące towarzyszyć depresji.....	24
4.5.1 Anhedonia.....	24
4.5.2 Lęk	24
4.5.3 Zaburzenia snu i rytmu okołodobowego.....	25
4.5.4 Zaburzenia funkcji seksualnych.....	26
4.6 Diagnostyka	27
4.7 Przebieg i rokowanie.....	28
4.8 Leczenie.....	29
4.8.1 Wytyczne praktyki klinicznej.....	29
5 Interwencja – Agomelatyna (Valdoxan®)	36
5.1 Wskazania.....	37
5.2 Dawkowanie	37
5.3 Przeciwwskazania	38
5.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	38
5.5 Działania niepożądane.....	39
5.5.1 Wymogi EMA dotyczące bezpieczeństwa – warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego.....	41



5.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.....	42
6 Komparatory	44
6.1 Fluoksetyna.....	46
6.1.1 Wskazania.....	46
6.1.2 Dawkowanie	46
6.1.3 Przeciwwskazania	47
6.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	48
6.1.5 Działania niepożądane.....	48
6.2 Paroksetyna	51
6.2.1 Wskazania.....	51
6.2.2 Dawkowanie	52
6.2.3 Przeciwwskazania	53
6.2.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	53
6.2.5 Działania niepożądane.....	54
6.3 Sertralina.....	57
6.3.1 Wskazania.....	57
6.3.2 Dawkowanie	57
6.3.3 Przeciwwskazania	58
6.3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	59
6.3.5 Działania niepożądane.....	59
6.4 Wenlafaksyna.....	62
6.4.1 Wskazania.....	62
6.4.2 Dawkowanie	62
6.4.3 Przeciwwskazania	64
6.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	64
6.4.5 Działania niepożądane.....	65
7 Efekty zdrowotne	68
8 Rekomendacje.....	69
9 Dotychczasowe finansowanie.....	72

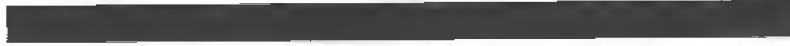
10 Grupa limitowa	76
11 Problem decyzyjny wg PICO	77
12 ANEKS	78
12.1 [redacted]	78
12.2 [redacted]	83
12.3 [redacted]	85
12.4 [redacted]	87
12.5 [redacted]	91
12.6 [redacted]	92
12.7 [redacted]	94
12.8 [redacted]	97
12.9 [redacted]	98
12.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	106
SPIS TABEL	108
SPIS RYCIN	109
PIŚMIENNICTWO	110



WYKAZ SKRÓTÓW

ACTH	hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BDI	Skala Depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>)
CBT	terapia poznawczo-behawioralna, terapia kognitywno-behawioralna (ang. <i>Cognitive Behaviour Therapy</i>)
CGI	Skala Ogólnej Oceny Klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impressions</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DSM	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EBM	medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence-Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IDS	Inwentarz Symptomatologii Depresji (ang. <i>Inventory of Depressive Symptomatology</i>)

EW	Elektrowstrząsy
GCP	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
HAM-D	Skala Oceny Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IMAO	inhibitory monoaminooksydazy (ang. <i>MonoAmine Oxidase Inhibitors</i>)
IPT	psychoterapia interpersonalna (ang. <i>Interpersonal PsychoTherapy</i>)
LPD	leki przeciwdepresyjne
MADRS	Skala Oceny Depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>)
MDD	duże zaburzenie depresyjne (ang. <i>Major Depression Disorder</i>)
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MZ	Minister Zdrowia
NDRI	inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. <i>Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NREM	faza snu, w której nie występują ruchy gałek ocznych (ang. <i>Non-Rapid Eye Movement</i>)
OCD	zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (ang. <i>Obsessive-Compulsive Disorder</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTSD	zespół stresu pourazowego (ang. <i>PostTraumatic Stress Disorder</i>)
REM	faza snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (ang. <i>Rapid Eye Movement</i>)





RZS	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
SNRI	selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. <i>Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>)
SSRI	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
TCA	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>Tricyclic antidepressants</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Dotychczasowy przebieg procesu refundacyjnego

Agomelatyna została oceniona w 2012 roku przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych”. Rada Przejrzystości w Stanowisku nr 5/2012¹ z dnia 27 lutego 2012 r. nie rekomendowała umieszczenia produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatyna) w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością 50%. Jednocześnie Rada Przejrzystości rekomendowała finansowanie leku Valdoxan® (agomelatyna), jako drugiego lub dalszego rzutu leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych, w której znajduje się wenlafaksyna (187). W uzasadnieniu oceny Rada Przejrzystości stwierdziła również, iż ze względu na unikalny mechanizm działania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa Valdoxan® może stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu dużych epizodów depresji przebiegających z zaburzeniami snu.

Firma Servier Polska Sp z o.o. (Servier) skierowała w dniu 14 marca 2012 r. pismo do Prezesa AOTM (aneks 12.2), w którym odniosła się do powyższego stanowiska Rady Przejrzystości. W piśmie tym zwrócono uwagę, iż zaproponowane przez Radę zasady refundacji leku Valdoxan® są sprzeczne z polskimi i międzynarodowymi standardami leczenia depresji. Ponadto przytoczono argumenty przemawiające za utworzeniem oddzielnej grupy limitowej dla leku Valdoxan®, przedstawione już wcześniej Prezesowi AOTM w piśmie z dnia 23 lutego 2012 r. (aneks 12.3). W piśmie nadmieniono również, iż firma Servier zwróciła się do grupy polskich ekspertów z dziedziny psychiatrii o opinię na temat zasad refundacji preparatu Valdoxan® zaproponowanych przez Radę Przejrzystości.

Polscy eksperci w dziedzinie leczenia chorób afektywnych w odpowiedzi na prośbę firmy Servier (aneks 12.4, 12.5) wydali opinię, iż brak jest uzasadnienia merytorycznego restrykcji refundacji preparatu Valdoxan® (agomelatyna) zaproponowanych przez Radę Przejrzystości. Zdaniem ekspertów nie ma uzasadnienia, aby lek o skuteczności porównywalnej do innych preparatów stosowanych do inicjacji leczenia depresji miał stanowić lek drugiego lub dalszego rzutu. Ponadto według ekspertów unikalny mechanizm działania agomelatyny, podkreślany również przez Radę Przejrzystości, uzasadnia umieszczenie leku w osobnej grupie limitowej.

W dniu 15 maja 2012 r. produkt leczniczy Valdoxan® (agomelatyna) stał się po raz pierwszy przedmiotem negocjacji cenowych prowadzonych z Zespołem Negocjacyjnym Komisji Ekonomicznej. W dniu 17 maja 2012 r. Komisja Ekonomiczna, po zapoznaniu się z instrumentem dzielenia ryzyka zaproponowanym przez firmę Servier, wydała uchwałę nr n10/17/15/12, w której uznała za nieodpowiedni wynegocjowany poziom ceny w wysokości ██████████.²

W dniu 24 maja 2012 r. firma Servier złożyła do Ministra Zdrowia nową propozycję instrumentu dzielenia ryzyka. Valdoxan® (agomelatyna) stał się ponownie przedmiotem

[REDACTED]

negocjacji cenowych z Zespołem Negocjacyjnym i w dniu 30 maja 2012 r. Komisja Ekonomiczna podjęła uchwałę nr n14/30/05/12, w której ponownie uznała wynegocjowany poziom ceny w wysokości [REDACTED] za nieodpowiedni. Firma Servier po zapoznaniu się z aktami sprawy wskazała, iż negatywna uchwała Komisji Ekonomicznej oparta jest na niewłaściwej urzędowej cenie zbytu oraz nie odnosi się do wynegocjowanego instrumentu dzielenia ryzyka.²

Dnia 9 lipca 2012 r. do kancelarii Ministra Zdrowia wpłynęło pismo [REDACTED] [REDACTED] w którym podkreślono potrzebę wprowadzenia refundacji agomelatyny. Zdaniem ekspertów skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancja agomelatyny uzasadnia potrzebę szerszego udostępniania tego leku polskim pacjentom.

Ponowne negocjacje cenowe z Zespołem Negocjacyjnym Komisji Ekonomicznej odbyły się w dniu 11 lipca 2012 r. i zakończyły się porozumieniem co do ceny zbytu netto i RSS. Po negocjacjach firma Servier przekazała szczegółowe założenia instrumentu dzielenia ryzyka. Komisja Ekonomiczna w dniu 24 lipca 2012 r. podjęła uchwałę n06/24/07/12, w której wynegocjowany poziom ceny w wysokości [REDACTED] uznała jednak za nieodpowiedni.²

Firma Servier skierowała w dniu 9 sierpnia 2012 r. (aneks 12.7) pismo do Ministra Zdrowia, w którym zwróciła się z prośbą o wyznaczenie kolejnego spotkania negocjacyjnego oraz wyraziła niezrozumienie dla uchwały Komisji Ekonomicznej, kwestionującej wynegocjowaną z zespołem negocjacyjnym dnia 11.07.2012 cenę zbytu netto w wysokości [REDACTED] wraz z instrumentem dzielenia ryzyka. Powyższa cena została wpisana do protokołu jako: "cena stanowiąca wynik negocjacji". W piśmie tym podkreślono, że uchwała zawiera jedynie stwierdzenie „nieodpowiedni poziom ceny”, a zatem w żaden sposób nie odnosi się do ustalonego w negocjacjach, instrumentu dzielenia ryzyka. Instrument ten, zgodnie z protokołem stanowiącym wynik negocjacji, stanowi integralny element wynegocjowanego rozwiązania, mający fundamentalny wpływ na określenie realnych obciążeń finansowych dla płatnika. Podkreślono również, że członkowie zespołów negocjacyjnych zgodzili się z argumentami firmy Servier przeciwko dalszemu obniżaniu ceny zbytu netto leku Valdoxan® [REDACTED], powodując ryzyko eksportu równoległego), preferując rozwiązania oparte na RSS. Nieuwzględnienie, więc w uchwale Komisji Ekonomicznej wynegocjowanego przez strony RSS jest niezrozumiałe.

W dniu 14 września 2012 r. firma Servier wystosowała do Ministra Zdrowia pismo z prośbą o kontynuowanie negocjacji w celu przedstawienia nowej propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.²

W dniu 18 września 2012 r. [REDACTED] wystosowało pismo do Ministra Zdrowia (aneks 12.8), w którym podkreślono jednoznaczne poparcie sro-


dowiska psychiatrycznego dla objęcia refundacją agomelatyny. Eksperti [REDACTED] po zapoznaniu się z przebiegiem negocjacji cenowych i uzgodnionymi korzystnymi dla płatnika rozwiązaniami finansowymi wyrazili zdziwienie negatywną opinią Komisji Ekonomicznej dotyczącą refundacji leku. Jednocześnie zwrócono się z prośbą o podjęcie dalszych działań nad procesem refundacji leku, która umożliwiłaby dostęp do agomelatyny polskim pacjentom.

Minister Zdrowia wydał w dniu 18 października 2012 r. decyzję nr RN/6407/10/12, w której odmówił objęcia refundacją produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatyna).2




2 Przyczyny ponownego składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku


Poprzedni wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valdoxan® (agomelatyna) złożony przez firmę Servier w dniu 5 października 2011 r. (aneks 12.1), mimo pozytywnej opinii Rady Przejrzystości, został rozpatrzony negatywnie przez Ministra Zdrowia. Ponadto Rada Przejrzystości w swoim stanowisku zaproponowała finansowanie leku Valdoxan® (agomelatyna), jako drugi lub dalszy rzutu leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych (187).



Ponadto, zdaniem polskich autorytetów w dziedzinie leczenia chorób afektywnych (aneks 12.2, 12.5), restrykcje refundacyjne zaproponowane przez Radę Przejrzystości nie mają uzasadnienia merytorycznego. W opinii polskich ekspertów agomelatyna (Valdoxan®) spełnia kryteria leku przeciwdepresyjnego pierwszego rzutu w leczeniu zespołów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, a unikalny mechanizm działania leku, podkreślany również przez Radę Przejrzystości, uzasadnia umieszczenie agomelatyny w osobnej grupie limitowej.

Firma Servier szukając rozwiązań umożliwiających potrzebującym pacjentom dostęp do refundowanego preparatu Valdoxan®, postanowiła złożyć ponownie wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valdoxan® (agomelatyna) wraz z nową dokumentacją uzasadniającą wniosek.

W nowej analizie klinicznej, oprócz standardowego podejścia, zostanie przedstawione porównanie agomelatyny z komparatorem połączonym, czyli wszystkimi lekami obecnie refundowanymi w leczeniu depresji w Polsce, dla których istnieją dowody bezpośrednie. Pozwoli to na porównanie skuteczności agomelatyny w poprawie objawów depresji w odniesieniu do tych leków oraz pozwoli na ocenę słuszności umieszczenia agomelatyny w osobnej grupie limitowej. Ponadto szczególna uwaga zostanie zwrócona na objawy depresji wyszczególnione we wskazaniu refundacyjnym: zaburzenia snu lub lęku lub anhedonii. Zdaniem 

 populacją chorych, którzy mogliby skorzystać w największym stopniu z leczenia preparatem Valdoxan® są dorośli pacjenci z epizodem depresyjnym (F32, F33 wg ICD-10), u których w obrazie klinicznym widoczne są objawy zaburzeń snu lub lęku lub objawy anhedonii.

W nowej analizie ekonomicznej zostanie uwzględniona cena zbytu netto preparatu Valdoxan® [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3 Cel analizy problemu decyzyjnego

W niniejszym dokumencie zostanie przygotowana strategia opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

4 Populacja

4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Depresja to stan psychiczny cechujący się uczuciem smutku, osamotnienia i beznadziejności, a także obniżoną samooceną oraz samooskarżeniami. Wśród objawów depresji wyróżnia się również: spowolnienie psychoruchowe, niekiedy podniecenie, wycofanie się z kontaktów z innymi oraz objawy wegetatywne (bezsenna i utrata łaknienia).³

W znaczeniu medycznym depresja oznacza trwałe długi czas (tygodnie, miesiące) chorobowe obniżenie nastroju, któremu towarzyszy najczęściej dezorganizacja aktywności złożonej człowieka, przeżywanie niewydolności życiowej oraz często poczucie choroby.⁴

4.2 Epidemiologia

Depresja jest najczęstszą chorobą psychiczną i dotyka ludzi we wszystkich społecznościach na całym świecie. Według aktualnych danych WHO na depresję cierpi ok. 350 milionów osób. W badaniu World Mental Health Survey przeprowadzonym w 17 krajach wykazano, że 1 na 20 osób doświadcza dużego epizodu depresyjnego w ciągu roku. Ponadto jednobiegunowe zaburzenia depresyjne w 2004 roku były 3 wiodącą przyczyną światowego obciążenia chorobami i z danych WHO wynika, że do roku 2030 przesuną się na pierwsze miejsce.⁵

Na depresję chorują najczęściej osoby w wieku 30-40 lat. Wśród chorych na depresję przeważają kobiety (w stosunku 2:1). Ta przewaga występowania depresji u kobiet zmniejsza się z wiekiem, szczególnie u osób powyżej 55. roku życia. W ciągu ostatnich trzech dziesięcioleci zauważalny jest wyraźny wzrost zarówno częstości występowania, jak i zachorowalności na depresję, będący prawdopodobnie zjawiskiem globalnym. Dotyczy to zarówno mężczyzn, jak i kobiet.⁶

Przewiduje się, że jednobiegunowe zaburzenia depresyjne do 2020 roku będą drugą najważniejszą chorobą upośledzającą funkcjonowanie społeczne na świecie. Już teraz depresja jest najczęstszą przyczyną kalectwa i przedwczesnej śmierci w populacji od 18 do 44 r.ż. Według raportu WHO niemal milion ludzi corocznie popełnia samobójstwo (liczba prób samobójczych jest prawdopodobnie nawet do 20 razy wyższa).⁷ Szacuje się, że co najmniej 66% samobójstw jest poprzedzonych epizodem depresyjnym. Wśród osób chorujących na depresję odsetek samobójstw wynosi według różnych danych od 10 do 15%.⁸ W Polsce rozpowszechnienie samobójstw w 1996 roku określono na 14,3/100 tys./rok (dane WHO).⁷

Rozpowszechnienie jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych różni się w poszczególnych populacjach na świecie. Wg danych WHO wskaźniki rozpowszechnienia wynoszą od ok. 3% w Japonii do 16,9% w Stanach Zjednoczonych. W większości krajów depresja występuje z częstością od 8% do 12%.⁵

W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w 18 krajach w populacji osób dorosłych roczna chorobowość jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych była nieco wyższa w państwach o średnim i niskim dochodzie ok. 5,9% (8 państw) w porównaniu z krajami o wysokim dochodzie ok. 5,5% (10 państw). W powyższym badaniu wykazano, że duży epizod depresyjny wystąpił u 14,6% badanej populacji najbogatszych państw i u 11,1% populacji państw o średnim i niskim dochodzie (Tab. 1).⁹ Odnosząc powyższe dane do populacji Polski¹⁰ oszacowana roczna chorobowość depresji wśród osób dorosłych wynosi 18,6/100 tys. mieszkańców, natomiast chorobowość w ciągu życia wynosi 34,9/100 tys. mieszkańców.

Tab. 1
Chorobowość roczna oraz chorobowość w ciągu życia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych z podziałem na państwa o wysokim i średnim/niskim dochodzie.⁹

Państwo	Chorobowość roczna (%), śr.±SD	Chorobowość w ciągu życia(%), śr.±SD
Państwa o wysokim dochodzie		
Belgia	5,0±0,5	14,1±1,0
Francja	5,9±0,6	21,0±1,1
Niemcy	3,0±0,3	9,9±0,6
Izrael	6,1±0,4	10,2±0,5
Włochy	3,0±0,2	9,9±0,5
Japonia	2,2±0,4	6,6±0,5
Holandia	4,9±0,5	17,9±1,0
Nowa Zelandia	6,6±0,3	17,8±0,4
Hiszpania	4,0±0,3	10,6±0,5
Stany Zjednoczone	8,3±0,3	19,2±0,5
Łącznie	5,5±0,1	14,6±0,2
Państwa o średnim i niskim dochodzie		
São Paulo, Brazylia	10,4±0,6	18,4±0,8
Kolumbia	6,2±0,4	13,3±0,6
Pondicherry, Indie	4,5±0,4	9,0±0,5
Liban	5,5±0,7	10,9±0,9
Meksyk	4,0±0,3	8,0±0,5
Shenzhen, Chiny	3,8±0,3	6,5±0,4
Republika Południowej Afryki	4,9±0,4	9,8±0,7
Ukraina	8,4±0,6	14,6±0,7
Łącznie	5,9±0,2	11,1±0,2

W Polsce w 2002 roku z powodu zaburzeń afektywnych (F30-F39) w Poradniach Zdrowia Psychicznego leczonych było 230 813 chorych, w tym po raz pierwszy 57 797 osób.

Na podstawie tych danych rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych (F30-F39) w Polsce w roku 2002 wyniosło 603,7/100 tys. mieszkańców, a zapadalność 151,2/100 tys. mieszkańców.¹¹

W 2000 roku przeprowadzono po raz pierwszy w Polsce badanie, którego celem była ocena częstości występowania depresji wśród pacjentów leczonych przez lekarzy rodzinnych. Zdaniem autorów badania większość osób cierpiących na depresję, szukających pomocy medycznej, trafia do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Badaniem objęto 3027 pacjentów w wieku 18–65 lat zgłaszających się po poradę do 155 lekarzy rodzinnych z całego kraju. W pierwszym etapie badania nasilenie objawów depresji w Skali Becka (BDI) wyniosło co najmniej 12 punktów u 1220 pacjentów, co stanowi 40,3% badanej populacji. Dokładniejsza diagnoza wskazała na obecnie występujący epizod depresyjny (F32/F33) u 70% w powyższej grupie (n=773; w tym F32 u 33%, F33 u 37%), natomiast u 8% (n=104) rozpoznano dystymię.¹²

W kolejnym polskim badaniu z 2007 roku, które przeprowadzono z udziałem pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej wykazano, że 41% badanej grupy ze średnią wieku 43,3±13,2, gdzie 71% to kobiety, uzyskało 12 i więcej punktów na skali BDI, co świadczy o łagodnej depresji i koniecznej konsultacji ze specjalistą. Tylko połowa badanej grupy zasięgnęła porady psychiatry i u 23,3% osób zdiagnozowano zaburzenia depresyjne. Większość osób, u których stwierdzono zaburzenia depresyjne, chorowała na nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca, anemię, udar lub niedoczynność tarczycy. Uzyskane wyniki z powyższego badania wskazują na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych u pacjentów POZ w Polsce oraz na związek z częstym występowaniem niektórych chorób somatycznych.¹³

Powyższe badania są zgodne co do odsetka osób z objawami depresji (co najmniej 12 pkt w skali BDI) wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, który wynosi 40-41%.

W polskim badaniu DEPEND przeprowadzonym przez 111 lekarzy neurologów w populacji 3 287 pacjentów, epizod depresyjny zdiagnozowano u 17,2% pacjentów, nawracające zaburzenia depresyjne u 17,6%, a dystymię u 2,8% osób.¹⁴ W kolejnym podobnym badaniu przeprowadzonym przez 120 ginekologów na populacji 2 262 kobiet w wieku 45-55 lat, odsetek występowania zaburzeń depresyjnych został oszacowany na 19,1%.¹⁵

Nie odnaleziono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia dużych epizodów depresyjnych w całej populacji Polski. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii prof. Marka Jeremy (aneks 12.9) w Polsce na depresję leczonych farmakologicznie jest ok. 750 tys. osób.

4.3 Patogeneza i etiologia

Nie ma jednoznacznej etiologii zaburzeń depresyjnych. Rozważa się kilka koncepcji etiopatogenezy rozwoju depresji, które wzajemnie się uzupełniają.

Czynniki biologiczne:

- *Aminy biogenne* – w zaburzeniach nastroju stwierdza się dysregulację układów amin biogennych, której odbicie stanowią nieprawidłowe stężenia metabolitów monoamin: dopaminy – kwasu homowanilinowego, serotoniny – kwasu 5-hydroksyindolooctowego i noradrenaliny – 3 metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym.
- *Hormony* – zaburzenia hormonalne są prawdopodobnie spowodowane nieprawidłowym wpływem amin biogennych na podwzgórze. W depresji stwierdza się podwyższone stężenie kortyzolu, obniżone stężenie tyreotropiny (TSH), hormonu wzrostu (GH), folikulostymuliny (FSH), hormonu luteinizującego (LH), testosteronu oraz zmniejszenie wydzielania melatoniny.
- *Czynniki genetyczne* – ryzyko zachorowania na depresję wzrasta ze stopniem pokrewieństwa z osobą chorą. Dla chorych pierwszego stopnia wynosi 10-13%. W przypadku bliźniąt monozygotycznych, gdy jedno z nich zachoruje na depresję, ryzyko zachorowania drugiego wynosi około 50%. Analogicznie dla bliźnich dzygotycznych ryzyko wynosi 10-25%. Należy również brać pod uwagę dziedziczenie dyspozycji do zachorowania w postaci dziedziczenia określonego typu układu nerwowego (np. temperamentu), który determinuje sposób reagowania na sytuacje stresowe depresją.¹⁶

Czynniki psychospołeczne

- *Teoria psychoanalityczna* – współczesne koncepcje psychoanalityczne wskazują na rozwój struktury osobowości we wczesnym dzieciństwie i nadają duże znaczenie określonym urazom i konfliktom w tym okresie. W wywoływaniu depresji podstawowe znaczenie mają niezaspokojone potrzeby emocjonalne w okresie rozwoju. Badania wywodzące się z koncepcji psychoanalitycznych dotyczą głównie relacji dziecko-matka.
- *Teoria poznawcza* – według teorii poznawczej u osób, u których występuje depresja, jeszcze przed zachorowaniem ujawniają się swoiste zaburzenia w zakresie wiedzy i postrzegania własnej osoby w postaci negatywnego obrazu i negatywnej samooceny.
- *Teoria behawioralna* – w teorii behawioralnej depresja wiąże się z niskim poziomem „wzmocnień”, które człowiek otrzymuje od środowiska, a dodatkowo osoby chorujące na depresję wykazują nadwrażliwość na bodźce negatywne.
- *Stresowe wydarzenia życiowe* - około 50% pierwszych w życiu epizodów depresyjnych poprzedzają różnorodne wydarzenia życiowe o ujemnym znaczeniu emocjonalnym. Takie wydarzenia we wczesnym okresie życia mogą doprowadzić do trwałych zmian funkcji ośrodkowego układu nerwowego, a to predysponuje do późniejszych epizodów depresyjnych. Najsilniej wpływającym przeżyciem jest utrata rodzica przed ukończeniem przez dziecko 11 lat.^{3,16}

Schorzenia somatyczne

Różnorodne schorzenia somatyczne poprzedzają pojawienie się epizodów depresyjnych lub sprzyjają nawrotom chorób afektywnych. Należą do nich min.:

- choroby układu krążenia;
- choroby narządów mięszzowych (niewydolność wątroby, niewydolność nerek);
- choroby układowe (RZS, łuszczyca, toczeń rumieniowy);
- przewlekłe infekcje (gruźlica, kiła, malaria, mononukleoz, AIDS, grypa, wirusowe zapalenie wątroby);
- zaburzenia hormonalne i inne schorzenia przemiany materii;
- nowotwory złośliwe, guzy mózgu (zwłaszcza płata czołowego);
- zabiegi chirurgiczne (przeszczepy narządów i tkanek, zabiegi na otwartym sercu).¹⁶

Leki i inne substancje chemiczne


Depresja może pojawić się jako powikłanie stosowania wielu leków i innych substancji chemicznych. Mogą one wywołać nawrót zaburzeń depresyjnych. Do najczęstszych leków mogących wywołać depresję należą:

- leki hipotensyjne,
- antagoniści kanału wapniowego,
- neuroleptyki,
- środki o działaniu cholinolitycznym,
- hormonalne środki antykoncepcyjne,
- leki o działaniu dopaminergicznym,,
- środki hamujące syntezę katecholamin,,
- leki przeciwhistaminowe,
- leki przeciwnowotworowe,
- środki o działaniu noraadrenergicznym,
- leki wpływające na receptor opioidowy.¹⁶

4.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Depresja traktowana jest odmiennie w klasyfikacji amerykańskiej i europejskiej. Psychiatrzy amerykańscy traktują zaburzenia depresyjne całościowo, uważając, że są one spowodowane licznymi nakładającymi się na siebie i wchodzącymi między sobą w związki zaburzeniami, przez co koncentrują się na dokładnym określeniu kryteriów diagnostycznych. W podejściu nozologicznym reprezentowanym głównie przez psychiatrię europejską, dąży się do wyodrębniania i opisywania charakterystyki klinicznej różnych stanów depresyjnych w zależności od ich przyczyny, i wyróżnia się:

- depresje występujące w przebiegu chorób afektywnych, u podłoża których leżą przyczyny endogenne;

- 
- depresje występujące w przebiegu różnorodnych schorzeń m.in. depresje w schorzeniach somatycznych, depresje w chorobach organicznych lub depresje związane ze stosowaniem leków i umyślnym lub nieumyślnym przyjmowaniem innych substancji chemicznych. Jako przyczynę tej grupy depresji wymienia się różne choroby somatyczne (m.in.: choroby nowotworowe, choroby układowe, zaburzenia hormonalne, niedobory witaminowe), choroby organiczne OUN oraz leki i inne substancje chemiczne (m.in.: leki hipotensyjne, neuroleptyki, hormonalne środki antykoncepcyjne, leki przeciwnowotworowe);
 - depresje psychogenne, stanowiące dużą i niejednorodną grupę stanów depresyjnych związanych z różnymi urazami psychicznymi, zawodowymi i emocjonalnymi – wyróżniamy tu depresje reaktywne, depresje w reakcji na żałobę, depresje nerwicowe i depresje w przebiegu zaburzeń adaptacyjnych.^{4,17}

Granice pomiędzy tymi trzema grupami nie zawsze są ostre i często u niektórych chorych na depresję współistnieją dwie, a nawet wszystkie trzy grupy czynników przyczynowych.

Objawy występujące podczas epizodu depresyjnego mogą mieć różne nasilenie. W zależności od liczby, rodzaju i stopnia nasilenia objawów epizody depresyjne dzielą się na (klasyfikacja ICD-10):

- łagodne (tzw. subdepresje) – podstawowe objawy i cechy depresji występują w łagodnym nasileniu, pojawiają się częściowe trudności w wykonywaniu pracy oraz codziennych obowiązków;
- umiarkowane – podstawowe objawy i cechy depresji wykazują umiarkowane nasilenie, niektóre objawy mogą być silnie wyrażone i występuje wyraźne obniżenie funkcjonowania społecznego i zawodowego;
- ciężkie bez objawów psychotycznych – nasilenie objawów jest znaczne, zazwyczaj stwierdza się tzw. objawy somatyczne, dominuje smutek, zubożenie, spowolnienie psychoruchowe, lęk, często występują myśli samobójcze, występuje bardzo silne zaburzenie funkcjonowania społecznego i zawodowego;
- ciężkie z objawami psychotycznymi – gdzie obok wyżej wymienionych objawów ciężkiej depresji bez cech psychotycznych występują: urojenia np.: winy, kary, hipochondryczne; zahamowanie ruchowe, czasami osłupienie depresyjne lub podniecenie ruchowe.^{16,17,18}

4.4.1 Depresja endogenna (epizod depresyjny, duża depresja)

Jak nadmieniono we wcześniejszym rozdziale stany depresyjne występujące w przebiegu chorób afektywnych w psychiatrii europejskiej są często nazywane depresjami endogennymi. W klasyfikacji ICD-10 odpowiednikiem depresji endogennej jest „epizod depresyjny” (ang. *depressive episode*).^{4,18} Natomiast w piśmiennictwie oraz w psychiatrii amerykańskiej coraz częściej termin depresje endogenne zastępuje termin „duża depresja” (ang. *major depression*) wprowadzony do systemu klasyfikacyjnego DSM.¹⁹

4.4.1.1 Kryteria rozpoznania epizodu depresyjnego wg ICD-10

Według kryteriów ICD-10 wyróżnia się: epizod depresyjny (łagodny F 32.0, umiarkowany F 32.1, ciężki bez objawów psychotycznych F 32.2 i ciężki z objawami psychotycznymi F32.3) oraz zaburzenia depresyjne nawracające (F 33) - nawracające epizody depresji. Aby stwierdzić występowanie epizodu depresyjnego, muszą występować przez około dwa tygodnie co najmniej dwa z typowych objawów choroby oraz co najmniej 2 z innych częstych objawów depresji przedstawionych poniżej.

Typowe objawy depresji:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań i anhedonia,
- zmniejszona energia, zwiększona męczliwość.

Inne częste objawy depresji:

- trudności w skupieniu uwagi,
- obniżenie samooceny,
- poczucie winy, czucie się bezwartościowym,
- pobudzenie lub spowolnienie,
- myśli bądź zachowania samobójcze lub autoagresywne,
- zaburzenia snu,
- zmniejszony apetyt.¹⁸

4.4.1.2 Kryteria diagnostyczne dużej depresji wg DSM-IV

Do kryteriów rozpoznania dużej depresji, depresji typu MDD (ang. *major depressive disorder*) wg klasyfikacji DSM-IV należą:

- współwystępowanie w tym samym czasie co najmniej 5 spośród wymienionych niżej objawów, w tym przynajmniej jeden z tych objawów to objaw 1 i/lub 2. Objawy utrzymują się niemal przez cały dzień, przez okres co najmniej 2 tygodni:
 1. obniżenie nastroju (u ludzi młodych może to być drażliwość),
 2. wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub satysfakcji z wykonywanych czynności,
 3. wyraźna zmiana masy ciała (utrata lub wzrost masy ciała powyżej 5%), połączone ze zwiększonym lub zmniejszonym łaknieniem,
 4. bezsenność lub wzmożona senność,
 5. pobudzenie lub zahamowanie ruchowe,
 6. zmęczenie (poczucie utraty energii),
 7. poczucie małej wartości lub nieuzasadnionej winy,
 8. zaburzenia koncentracji, trudności z podejmowaniem decyzji,

9. nawracające myśli o śmierci, samobójstwie. objawy choroby powodują istotne klinicznie upośledzenie w osobistym, zawodowym lub innym ważnym obszarze funkcjonowania społecznego,

- objawy choroby nie są związane z efektem psychologicznym substancji chemicznych (leków, narkotyków etc.) lub współistniejącą chorobą/stanem somatycznym,
- objawy choroby nie są związane z żałobą po stracie bliskiej osoby (chyba, że żałoba przedłuża się lub dołączają się takie objawy jak chorobliwe poczucie własnej bezwartości, zamiary samobójcze, wyraźny spadek wydolności oraz spowolnienie psychoruchowe),
- nie występują epizody manii lub hiopomanii
- objawy choroby nie są związane z chorobami schizofektywnymi i nie nakładają się na schizofrenię, zaburzenia schizofrenoidalne, omamy, urojenia lub inne psychozy.^{16,19}

4.5 Objawy mogące towarzyszyć depresji

4.5.1 Anhedonia

Anhedonia jest jednym z najważniejszych objawów depresji. W klasyfikacjach DSM-IV i ICD-10 jest jednym z kluczowych objawów służących do diagnozowania jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych (rozdział 4.4.1.1 i 4.4.1.2).

Anhedonię definiuje się jako niezdolność do odczuwania radości, szczęścia, zadowolenia z czegokolwiek lub z większości rzeczy, które zwykle budziły takie uczucia. Pacjenci tracą swoje dotychczasowe zainteresowania, na nic nie mają ochoty, każde działanie uważają za bezsensowne i bezcelowe.²⁰

W badaniach obrazowych wykazano, że u pacjentów z depresją nasilenie anhedonii jest skolerowane z obniżeniem aktywności w prążkowie brzusznej (*ventral striatum*) i zwiększeniem aktywności regionu brzusznej kory przedczołowej.²¹ Wyniki te sugerują, że anhedonia związana jest z zaburzeniem układu nagrody w mózgu.²²

4.5.2 Lęk

Objawy depresji i lęku często współistnieją ze sobą. O stopniu zależności depresji i zaburzeń lękowych świadczyć mogą objawy występujące jednocześnie w kryteriach diagnostycznych obu chorób. Są to: drażliwość, niepokój, bezsenność, męczliwość, trudności w koncentracji, dolegliwości somatyczne. Jednakże aktualnie obowiązujące systemy klasyfikacyjne DSM-IV i ICD-10 nie uwzględniają lęku w opisach jednobiegunowych zaburzeń afektywnych (rozdział 4.4.1.1 i 4.4.1.2). Wyłączenie lęku spośród kryteriów rozpoznawczych tych zaburzeń było podyktowane względami metodologicznymi — było ono warunkiem zapewnienia rozdzielności kryteriów.²³

Lęk niemal zawsze towarzyszy depresji, a ponadto często jest jej najbardziej widocznym objawem.²⁴ Najczęściej w przebiegu zaburzeń depresyjnych występuje tak zwany lęk wolnopłynący. Ten rodzaj lęku występuje przewlekłe, posiada niewielką amplitudę (z okresami większego nasilenia), zazwyczaj nie zależy od czynników zewnętrznych, a jego typowym umiejscowieniem jest okolica przedsercowa (tzw. lęk przedsercowy).²³ Lęk wolnopłynący pojawia się szczególnie rano, typowo po obudzeniu, czasem po krótkim okresie wewnętrznego spokoju, trwa długo, nawet większą część dnia. Towarzyszy mu zwykle generalna trwoga o własne życie i przyszłość. Jest to uczucie utraty podstawowego wewnętrznego oparcia, wiary w siebie i w pomyślność życia.²⁴

Innym typowym i często obserwowanym u chorych na depresję rodzajem lęku są napady paniki, typowe szczególnie w epizodach depresji reaktywnej.²³

Lęk może też występować jako tzw. maska depresji. Obniżenie nastroju i inne objawy afektywne usuwają się wtedy na dalszy plan, a dominuje uczucie uogólnionego lęku, z lękiem przewlekłym lub jego napadami.²³


Oprócz pojedynczych objawów lękowych (lęk wolnopłynący, napady paniki) jednobiegunowym zaburzeniom depresyjnym mogą towarzyszyć zaburzenia lękowe. Należą do nich: zaburzenie paniczne (ang. *panic disorder*), zaburzenie lękowe uogólnione (ang. *generalized anxiety disorder*), zespół lęku społecznego (ang. *social anxiety disorder*) i zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ang. *obsessive-compulsive disorder*).²³ Jeśli w przebiegu epizodu depresyjnego wystąpią objawy spełniające kryterium zaburzenia lękowego, to mamy do czynienia z podwójnym rozpoznaniem.²⁵

Częstość występowania objawów lękowych u chorych na depresję może wynosić nawet 95%, a częstość występowania wtórnej depresji w zaburzeniach lękowych szacuje się na około 65%. Według niektórych autorów wszystkie postacie zaburzeń lękowych mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozpoznania depresji w późniejszym okresie.²⁵ Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych po przebytych epizodach depresyjnym ocenia się na 47-58% w ciągu całego życia.²³

4.5.3 Zaburzenia snu i rytmu okołodobowego

Zaburzenia snu stanowią bardzo częste powikłanie występujące w depresji.¹⁹ Silny związek między depresją a zaburzeniami snu został uwzględniony w kryteriach diagnostycznych depresji w klasyfikacji DSM-IV oraz ICD-10 (rozdział 4.4.1.1 i 4.4.1.2). Bezsenność występuje u ok. 80% pacjentów z depresją, i według niektórych badań uznawana jest za czynnik ryzyka ujawnienia się tendencji samobójczych u pacjentów z dużym epizodem depresyjnym. Zaburzenia snu, jakie towarzyszą depresji, to nie tylko bezsenność, ale również nadmierna senność w ciągu dnia, która może wynikać z braku snu lub jego złej jakości w ciągu nocy.²⁶

Sen jest dobrze zorganizowaną czynnością fizjologiczną organizmu i ma określoną kolejność swoich składowych. Na niezakłócony przebieg snu u zdrowego człowieka składają się naprzemienne fazy snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM) oraz fazy po-



zbawione tych ruchów (NREM). Zaburzenia w architekturze snu podczas epizodu depresyjnego występują u 90% pacjentów hospitalizowanych oraz u 40-60% leczonych ambulatoryjnie.²⁶ U pacjentów z depresją występują zaburzenia ciągłości snu (zwiększenie liczby przebudzeń, przedwczesne budzenie się, skrócenie czasu snu), głębokości snu (zmniejszenie czasu trwania snu głębokiego, przesunięcie snu głębokiego z pierwszego do drugiego cyklu snu) oraz następuje zmiana wzorca snu REM (skrócenie latencji snu REM, zwiększenie ilości snu REM, zwiększenie ilości i gęstości szybkich ruchów oka). Pacjenci z depresją skarżą się często na sen płytki, czujny, niedający wypoczynku oraz na niemożność zaśnięcia głębokim snem.²⁷ Dodatkowo ze względu na zmianę wzorca snu REM, pojawiają się senne koszmary, powodujące u chorych uczucie zmęczenia i wyczerpania.²⁶

Ponadto, oprócz zaburzeń snu, w depresji występuje desynchronizacja rytmów okołodobowych i zakłócenia w pracy wewnętrznego zegara biologicznego, które przejawiają się:

- zaburzeniami w cyklu sen-czuwanie;
- spłaszczeniem amplitudy rytmu aktywności (spadek w dzień, zwiększenie w nocy);
- spłaszczeniem amplitudy rytmu temperatury ciała (podwyższona temperatura w nocy, obniżona w dzień);
- spłaszczeniem rytmu częstości akcji serca;
- zmianami stężenia neurohormonów(m.in.: spadkiem amplitudy poziomu melatoniny, podwyższeniem się stężenia kortyzolu, zmianami rytmów stężeń: serotoniny, noradrenaliny, dopaminy).

Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że zaburzenia snu są przyczyną depresji, jednak ich analiza jest niezwykle przydatnym wskaźnikiem oceny ryzyka zachorowania na depresję i ryzyka nawrotów po okresie remisji.

Wybór odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego powinien uwzględniać wpływ leku na stabilizację rytmów dobowych, porządkowanie architektury snu, ułatwianie zasypiania oraz wpływ na latencję snu, jednakże efektywność leczenia przeciwdepresyjnego związana jest zawsze z osiągnięciem poprawy nastroju, wzrostu energii życiowej i sprawności poznawczej.²⁶

4.5.4 Zaburzenia funkcji seksualnych

Współczesne klasyfikacje diagnostyczne (ICD-10, DSM-IV) dzielą dysfunkcje seksualne na zaburzenia odpowiadające kolejnym cyklom reakcji seksualnej, czyli na:

- zaburzenia popędu (libido),
- zaburzenia wzbudzenia (podniecenia),
- zaburzenia orgazmu oraz inne.

W depresji najczęstszą postacią dysfunkcji seksualnych jest brak pożądania seksualnego, który wiąże się ze zróżnicowanymi pod względem płci niekorzystnymi objawami fizjologicznymi oraz ogólnym poczuciem dyskomfortu.

Zaburzenia seksualne stwierdza się u ok. 60% chorych z zespołami depresyjnymi lecz tylko 15% z nich spontanicznie je zgłasza.²⁸ Wśród pacjentów z depresją leczonych ambulatoryjnie problemy seksualne ujawnia 25% chorych. Im bardziej zaawansowana jest postać zaburzenia depresyjnego, tym bardziej widoczne są problemy seksualne. U pacjentów z jednobiegunowymi zaburzeniami depresyjnymi dysfunkcje seksualne stwierdza się u 36% chorych.²⁹

Związki między zaburzeniami seksualnymi, a zespołami depresyjnymi mają charakter złożony i wielokierunkowy:

- Zaburzenia seksualne mogą być jedną z przyczyn zespołu depresyjnego. Wynikające z zaburzeń problemy seksualne i związane z nim problemy intra- i interpersonalne mogą kształtować obraz i nasilenie depresji, wpływając na jej przebieg.
- Zespół depresyjny pogłębia istniejące zaburzenia seksualne bądź uaktywnia predyspozycję do ich wystąpienia. Oddziaływanie to zachodzi zarówno w sferze psychicznej, jak i biologicznej.
- Zaburzenia seksualne są objawem zespołu depresyjnego. Obniżenie popędu seksualnego jest jednym z zasadniczych objawów depresji, szczególnie endogennej. Może być ono jednym z pierwszych jej zwiastunów. Jest prawdopodobnie wynikiem podstawowego podłoża biologicznego depresji.²⁸

Przyczyną zaburzeń seksualnych jest niekiedy sam fakt leczenia farmakologicznego i związane z nim skutki niepożądane działania stosowanych leków. Do leków przeciwdepresyjnych zaburzających funkcje seksualne należą m.in.: TCA (imipramina, klomipramina, nortryptylina), IMAO (tranylcypromina, fenelzyna, izokarboksazyd), SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, cytalopram) i neuroleptyki. Zaburzenia najczęściej powodowane przez te leki to: zanik potrzeby seksualnej (obniżenie libido), zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji oraz zaburzenia orgazmu.¹⁶

4.6 Diagnostyka

W diagnostyce jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych użyteczne są badania laboratoryjne, psychologiczne oraz neuroobrazowe:

Badania laboratoryjne nie mają rozstrzygającego znaczenia dla rozpoznania. Do najczęściej stosowanych testów laboratoryjnych w diagnostyce depresji należą:

- test hamowania deksametazonem: dodatni wynik – brak hamowania jest wynikiem nadmiernego wydzielania kortyzolu, co jest następstwem nadmiernej czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza; u 50% pacjentów z depresją



nawracającą wynik testu jest nieprawidłowy; często fałszywie dodatni albo fałszywie ujemny;

- zmniejszone wydzielanie tyreotropiny w odpowiedzi na tyreoliberynę (również w manii),
- zmniejszone wydzielanie prolaktyny po podaniu tryptofanu.

Badania psychologiczne pomagają w rozpoznaniu depresji oraz służą do oceny skuteczności leczenia. W badaniach psychologicznych istotne zastosowanie mają skale psychometryczne takie jak:

- Skala Depresji Becka (BDI),
- Skala Samooceny Depresji Zunga,
- Skala Depresji Hamiltona (HAM-D),
- Skala Depresji Montgomery-Asberg (MADRS),
- Inwentarz Symptomatologii Depresji (IDS).

Badania obrazowe najczęściej nie ujawniają dużych zmian anatomicznych. W badaniu tomografii komputerowej OUN obserwuje się poszerzenie komór mózgu w depresji psychotycznej. W badaniu MR obserwuje się mniejszą objętość jąder ogoniastych i płatów czołowych w depresji nawracającej.³

4.7 Przebieg i rokowanie

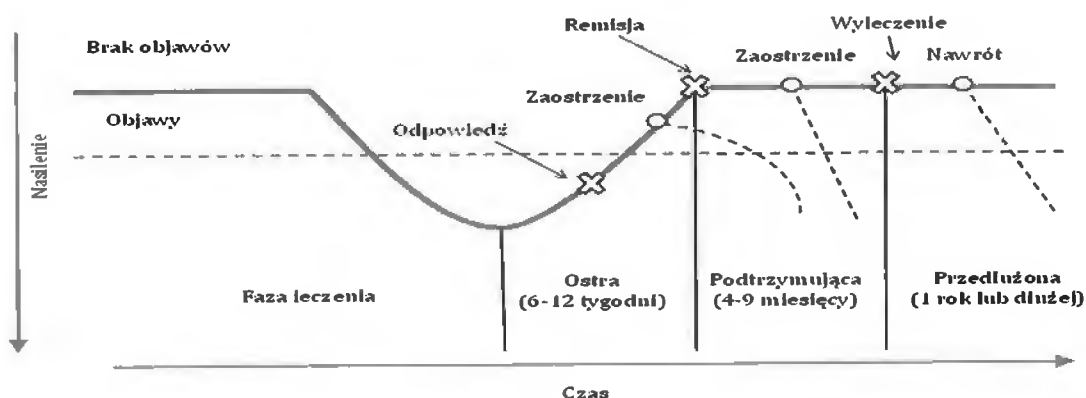
Nieleczony epizod depresyjny trwa średnio 10 miesięcy.³ U około 10–15% pacjentów, objawy depresji utrzymują się przez 2 lata lub dłużej co oznacza, że choroba ma przebieg przewlekły.³²

W chorobie afektywnej jednobiegunowej wystąpienie każdego kolejnego epizodu depresji niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia następnego epizodu.³⁰ U około $\frac{3}{4}$ chorych w ciągu 6 miesięcy po pierwszym epizodzie depresyjnym występuje nawrót choroby.³ Ryzyko pojawienia się kolejnych trzech epizodów depresji w ciągu pierwszych 3 lat po pierwszym epizodzie wynosi odpowiednio 50, 70 i 90%.³⁰ Kolejne epizody depresyjne mogą różnić się, zarówno jeśli chodzi o ich obraz kliniczny, przebieg, jak i wyniki leczenia przeciwdepresyjnego. Skumulowane ryzyko nawrotu choroby po 5 i 15 latach sięga natomiast odpowiednio 74% i 85%.³²

Średnio występuje 5 epizodów w ciągu życia. W polskim badaniu obserwacyjnym wykazano, że po pół roku od rozpoczęcia leczenia remisję uzyska tylko połowa pacjentów z pierwszym epizodem oraz $\frac{2}{5}$ pacjentów z drugim epizodem. Natomiast po roku od rozpoczęcia terapii u $\frac{1}{3}$ chorych z pierwszym i u $\frac{2}{5}$ z drugim epizodem depresji nie dojdzie do stanu remisji. Jednocześnie u pacjentów z wielokrotnymi epizodami depresji znacznie częściej zachodzi konieczność hospitalizacji psychiatrycznej.³⁰

Na rycinie poniżej przedstawiono fazy leczenia epizodu depresyjnego.

Ryc. 1
Fazy leczenia depresji (źródło: Quaseem 2008³¹).



4.8 Leczenie

4.8.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu dużych epizodów depresyjnych przeszukano bazy medyczne Medline, Embase i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Odnalezione Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej.

4.8.1.1 Polskie standardy leczenia i profilaktyki depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegowej (2007)^{32,33}

W przypadku epizodu depresyjnego o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu postępowaniem pierwszego rzutu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii. W przypadku łagodnego epizodu depresyjnego można rozważyć psychoterapię, bez farmakoterapii. Natomiast w głębokiej depresji ze znacznym zahamowaniem, odmową przyjmowania pokarmów, tendencjami samobójczymi, u kobiet w ciąży oraz u pacjentów, którzy preferują tego typu leczenie przy wyborze terapii I rzutu należy brać pod uwagę zastosowanie elektrowstrząsów. Na każdym etapie leczenia depresji należy rozważyć włączenie psychoterapii.

Farmakoterapia: leki przeciwdepresyjne, bez względu na mechanizm działania, charakteryzują się generowaniem porównywalnych odsetków odpowiedzi na leczenie, wahających się w granicach 50-75% i znacząco większych od placebo oraz z reguły brakiem istotnej przewagi nad aktywnym lekiem przeciwdepresyjnym użytym w roli komparatora. Jedynie w przypadku głębokich, wymagających hospitalizacji epizodów depresyjnych, istnieją dane wskazujące na większą skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA) (amitriptylina, klomipramina) i wenlafaksyny, w porówna-

niu z grupą selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz porównywalną skuteczność TCA, wenlafakasy i mirtazapiny.

Sugestie dotyczące wyboru leku z uwzględnieniem profilu objawów depresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Agomelatyna w momencie powstawania powyższych wytycznych nie była dopuszczona do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Agomelatyna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu depresji w bardziej aktualnych polskich standardach leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych z 2011 r. (Autorzy analizy nie mają dostępu do aktualnych wytycznych leczenia depresji wydanych w roku 2011 - „Standardy leczenia niektórych zaburzeń psychicznych 2011” M. Jarema, a swoją wiedzę o zaleceniach stosowania agomelatyny w leczeniu depresji czerpią z pism polskich ekspertów w dziedzinie psychiatrii przedstawionych w aneksach: 12.4, 12.6 i 12.9).

Tab. 2
Leki przeciwdepresyjne w poszczególnych rodzajach depresji.³²

Rodzaj depresji	Zalecane leki
Zahamowanie, apatia, zaburzenia poznawcze, brak motywacji, wycofanie społeczne	reboksetyna, dezipramina, sertralina, wenlafakasy- na, milnacipram
Lęk: napadowy, uogólniony, społeczny, mieszany	wszystkie leki z grupy SSRI, wenlafakasy (małe dawki)
Niepokój, agitacja, bezsenność	mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitriptylina, klomipramina, paroksetyna

4.8.1.2 Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, 2013)³⁴

Wytyczne aktualizują rekomendacje dotyczące leczenia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych, które zamieszczono w zaleceniach opublikowanych w roku 2002³⁵ i 2007³⁵. Autorzy wytycznych przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa i ocenę odnalezionych dowodów. Wszystkie zalecenia zostały zatwierdzone przez Guidelines Task Force.

Zgodnie z powyższymi wytycznymi leki przeciwdepresyjne są I linią leczenia umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresyjnych. Jednocześnie pacjenci przez cały okres leczenia powinni mieć dostęp do ogólnego wsparcia psychoterapeutycznego. Farmakoterapia w połączeniu z psychoterapią jest rekomendowana u pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów depresyjnych oraz w przypadku tylko

częściowej odpowiedzi pacjentów na farmakoterapię. Leki przeciwdepresyjne mogą być również wskazane w łagodnych epizodach depresyjnych, choć w wielu przypadkach psycho- i socioterapia jest wystarczająca.

Terapia elektrowstrząsami powinna być rozważona jako leczenie I rzutu tylko w szczególnych sytuacjach wymagających szybkiego zniesienia objawów ciężkiej depresji (ciężka depresja psychotyczna, ciężka depresja z opóźnieniem psychoruchowym, ciężkie skłonności samobójcze, długotrwała odmowa jedzenia), u pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na EW i u kobiet w ciąży, zwłaszcza w 3 trymestrze ciąży.

Farmakoterapia: żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności nad innymi. Jednakże zalecanymi lekami pierwszego rzutu w umiarkowanej depresji są leki z grupy SSRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne (również agomelatyna) oprócz reboksetyny; natomiast w ciężkiej depresji: TCA, SSRI i SNRI (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny). W przypadku ciężkiej depresji u pacjentów hospitalizowanych nieco skuteczniejsze od SSRI okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina i klomipramina) oraz wenlafaksyna.


4.8.1.3 Wytyczne American Psychiatric Association (APA, 2010)³⁶

Wytyczne są aktualizacją rekomendacji wydanych w 2000 roku,³⁷ dotyczących leczenia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych i zostały oparte na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. Przeprowadzono ocenę jakości odnalezionych dowodów. Rekomendacje utworzono na podstawie konsensusu ekspertów. Siłę rekomendacji podzielono na trzy kategorie:

- (I) – rekomendowane z dużym zaufaniem klinicznym (ang. *clinical confidence*),
- (II) – rekomendowane z umiarkowanym zaufaniem klinicznym,
- (III) – zalecane w indywidualnych okolicznościach.

Leczenie epizodów depresyjnych może obejmować farmakoterapię, psychoterapię, połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi np.: terapią elektrowstrząsami (EW), przezczaszkową stymulacją magnetyczną (TMS, ang. *transcranial magnetic stimulation*), terapią światłem. Wybór początkowej metody leczenia powinien uwzględniać cechy kliniczne (np.: nasilenie objawów, współwystępujące zaburzenia), jak również inne czynniki (np.: preferencje pacjenta, wcześniejsze doświadczenia związane z leczeniem) (I).

Terapia elektrowstrząsami (EW) jest zalecana jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię i/lub leczenie farmakologiczne lub u chorych z epizodami depresyjnymi z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi, u których potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie (próby samobójcze, odmowa przyjmowania jedzenia i płynów) (I).



Psychoterapia jest rekomendowana jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku łagodnych i umiarkowanych epizodów dużej depresji (I), w szczególności poparta dowodami klinicznymi terapia kognitywno-behawioralna (I), psychoterapia interpersonalna (I), terapia psychodynamiczna (II) oraz terapia rozwiązywania problemów (III). Psychoterapia zalecana jest w postaci sesji indywidualnych (I) oraz grupowych (III).

Połączenie psychoterapii i leków przeciwdepresyjnych może być stosowane jako leczenie początkowe w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką dużą depresją (I) oraz w łagodniejszych epizodach depresji u pacjentów z problemami psychospołecznymi i interpersonalnymi, konfliktem intrapsychoicznym lub współwystępującymi zaburzeniami Osi II - zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe (II).

Farmakoterapia: skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna między poszczególnymi grupami leków i w obrębie tych grup. Wybór leku I rzutu podczas ostrej fazy dużej depresji powinien w dużej mierze opierać się na przewidywanych skutkach ubocznych i ich tolerancji przez pacjenta, oraz innych czynnikach, takich jak odpowiedź na leczenie podczas wcześniejszych epizodów, koszt terapii i preferencje pacjenta (I).

Dla większości pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji będą leki z grupy SSRI, SNRI, metazapina i bupropion (I). Stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (MAO-I) (np.: fenelzyna, tranylcypromina, izokarboksazyd) jest zalecane wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie innymi lekami (I). U pacjentów, którzy preferują terapie alternatywne można rozważyć stosowanie s-adenozylometioniny (III) lub leczenie dziurawcem zwyczajnym (III).

Agomelatyna w momencie tworzenia rekomendacji, jak i obecnie, nie była dopuszczona do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

4.8.1.4 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2009)³⁸

Wytyczne aktualizują wcześniejsze wytyczne NICE (CG23) dotyczące leczenia depresji u osób dorosłych, które opracowano w roku 2004.³⁹

Łagodna depresja

Chorym z łagodną lub umiarkowaną depresją można zaproponować terapie psychospołeczne o małej intensywności np.: metody samopomocowe wykorzystujące zasady terapii kognitywno-behawioralnej, terapia kognitywno-behawioralna z użyciem programów komputerowych, programy grupowej aktywności fizycznej. W przypadku braku skuteczności, należy zaproponować terapię o większej intensywności np.: terapię kognitywno-behawioralną, terapię interpersonalną. Nie należy stosować rutynowo leków przeciwdepresyjnych w przypadku łagodnej depresji, ponieważ stosunek korzyści do ryzyka w tym przypadku jest niewystarczający. Natomiast warto rozważyć farmakoterapię (przeważnie SSRI) łagodnej depresji odpornej na wcześniejsze terapie.

Umiarkowana i ciężka depresja

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją należy zastosować łącznie farmakoterapię i bardzo intensywnej terapii psychologicznej (terapia kognitywno-behawioralna, psychoterapia interpersonalna). Zalecane jest stosowanie SSRI (zwłaszcza preparatów generycznych) ze względu na porównywalną skuteczność z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz korzystniejszy stosunek ryzyka do korzyści. Przy stosowaniu leków z grupy SSRI, należy wziąć pod uwagę:

- zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza u osób starszych lub przyjmujących leki uszkadzające śluzówkę przewodu pokarmowego lub wpływające na krzepnięcie;
- większą skłonność do interakcji z innymi lekami w przypadku stosowania fluoksetyny, fluwoksaminy i paroksetyny, w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI;
- większą częstość występowania objawów odstawiennych w przypadku stosowania paroksetyny w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI.

W przypadku przepisywania leków innych niż SSRI, należy wziąć pod uwagę:

- zwiększone prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas terapii wenlafaksyną, duloksetyną i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi;
- szczególne wymogi dotyczące monitorowania leczenia: wenlafaksyną, duloksetyną, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych.

NICE nie może rekomendować stosowania agomelatyny w leczeniu epizodów dużej depresji z powodu braku możliwości przeprowadzenia oceny dowodów klinicznych leku. Producent agomelatyny (firma Servier) poinformował NICE, że nie będzie składał dokumentacji do oceny skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Firma Servier zwróciła uwagę na fakt, że wytyczne NICE rekomendują jako terapię I rzutu w leczeniu depresji leki z grupy SSRI (zwłaszcza preparaty generyczne), a następnie jako terapię II rzutu: inne leki z grupy SSRI lub lepiej tolerowane leki nowej generacji. Producent podkreślił, że w większości badań klinicznych agomelatynę stosowano jako terapię I rzutu, a ponadto nie przeprowadzono porównania z wszystkimi możliwymi komparatorami.⁴⁰

4.8.1.5 Wytyczne Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT, 2009)⁴¹

Wytyczne Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) dotyczą leczenia jednobiegunowych dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych. Rekomendacje opracowano na podstawie badań klinicznych dostępnych w bazach PubMed, PsycInfo, Cochrane Library of Systematic Reviews and Clinical Trial. Okres wyszukiwania obejmował lata 2000-2008. Wytyczne składają się z 5 części: 1) Klasyfikacja, rozpoznanie i zasady leczenia, 2) Psychoterapia oraz łącznie psychoterapii i farma-

koterapii, 3) Farmakoterapia, 4) Neurostymulacja i 5) Medycyna komplementarna i alternatywna. Poniżej przedstawione wytyczne dotyczące farmakoterapii.

Farmakoterapia: leki z grupy SSRI, SNRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne (w tym agomelatyna) są bezpieczne, skuteczne i dobrze tolerowane w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych i są rekomendowane jako terapia I rzutu. Rekomendowanymi lekami II rzutu są między innymi trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, natomiast inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) są rekomendowane jako leki III rzutu.

Leki przeciwdepresyjne zalecane w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wybór leku przeciwdepresyjnego powinien być zindywidualizowany i powinien uwzględniać: czynniki ryzyka, choroby współistniejące, odpowiedzi pacjentów na wcześniejsze terapie, preferencje pacjentów, profil bezpieczeństwa leków, potencjalne interakcje lekowe, i koszty leków.

Tab. 3
Leki przeciwdepresyjne rekomendowane przez CANMAT w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych.⁴¹

Nazwa leku	Mechanizm działania	Dawka
Leki I rzutu		
Agomelatyna	agonista MT ₁ i MT ₂ , antagonist 5-HT ₂	25-50 mg
Bupropion	NDRI	150-300 mg
Citalopram	SSRI	20-60 mg
Deswenlafaksyna	SNRI	50-100 mg
Duloksetyna	SNRI	60-120 mg
Escitalopram	ASRI	10-20 mg
Fluoksetyna	SSRI	20-80 mg
Fluwoksamina	SSRI	100-300 mg
Mianseryna	agonista α ₂ -adrenergiczny, antagonist 5-HT ₂	60-120 mg
Milnacipran	SNRI	100-200 mg
Mirtazapina	agonista α ₂ -adrenergiczny, antagonist 5-HT ₂	30-60 mg
Moklobemid	odwracalny inhibitor MAO-A	300-600 mg
Paroksetyna	SSRI	20-60 mg; 25-50 mg w CR
Reboksetyna	inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny	8-12 mg
Sertralina	SSRI	50-200 mg
Tianeptyna	Zwiększa wychwyt zwrotny serotoniny	25-50 mg

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego.

Nazwa leku	Mechanizm działania	Dawka
Wenlafaksyna	SNRI	75-375 mg
Leki II rzutu		
Amitryptylina, Klomipramina i inne	TCA	różnie dawkowane
Kwetiapina	Atypowy neuroleptyk	150-300 mg
Selegilina	Odwracalny inhibitor MAO-B	6-12 mg przezskórnie
Trazodon	Inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, antagonist 5-HT ₂	150-300 mg
Leki III rzutu		
Fenelzyna	nieodwracalne inhibitory MAO	45-90 mg
Tranilcypromina		30-60 mg

5 Interwencja - Agomelatyna (Valdoxan®)

Informację o leku agomelatyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Valdoxan®.⁴²

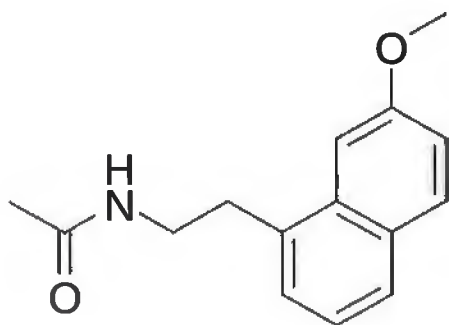
Nazwa międzynarodowa	Agomelatinum
Nazwa handlowa	Valdoxan®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne N06AX22
Postać	tabletki powlekane
Dawka	25 mg
Data dopuszczenia do obrotu	19 lutego 2009 r
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/499/001-008
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

Agomelatyna (Ryc. 2) jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT₁ i MT₂) i antagonistą receptorów 5-HT_{2c}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α - i β -adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych. Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w zwierzęcych modelach zakłóconego rytmu okołodobowego.

Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny. Wykazano wpływ agomelatyny podobny do działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji (wyuczony test bezradności, test rozpaczki, przewlekły umiarkowany stres), jak również w modelach desynchronizacji rytmu okołodobowego i w modelach związanych ze stresem i lękiem.

U ludzi agomelatyna wykazuje właściwości pozytywnego przesunięcia faz, wywołuje przyspieszoną fazę snu, spadek temperatury ciała oraz rozpoczęcie działania melatoniny.

Ryc. 2
Schemat budowy cząsteczki agomelatyny.



5.1 Wskazania

Agomelatyna (Valdoxan®) jest wskazana w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

5.2 Dawkowanie

Zalecana dawka agomelatyny to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.

Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni przez wystarczający okres przynajmniej 6 miesięcy.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby na początku leczenia, a następnie okresowo po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane. Badania czynności wątroby należy powtórzyć przy zwiększeniu dawki do 50 mg na dobę.

Przerwanie leczenia: nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież: nie zaleca się produktu Valdoxan® w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Valdoxan® w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) ustalono u pacjentów z depresją w wieku <75 lat. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥75 lat, z tego względu agomelatyna nie powinna być



stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej. Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: należy zachować ostrożność przepisując produkt Valdoxan® pacjentom chorującym na depresję z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby: produkt Valdoxan® jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przeciwwskazania

Valdoxan® jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu oraz zaburzenia czynności wątroby (marskość wątroby, czynna choroba wątroby). Nie należy stosować agomelatyny równoległe z silnymi inhibitorami CYP1A2 (fluwoksamina, cyprofloksacyna).

Zgodnie z informacjami na stronie EMA w dniu 19 sierpnia 2013 r. CHMP wydał nowe przeciwwskazanie do stosowania leku Valdoxan®: „Zaburzenia czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekraczająca górny zakres normy”.⁴³ Powyższa informacja zostanie opisana w zaktualizowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która zostanie opublikowana w zmienionej wersji Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) i będzie dostępna we wszystkich językach urzędowych Unii Europejskiej. Pozostałe dwa przeciwwskazania do stosowania preparatu Valdoxan® (nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu oraz jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP1A2 (fluwoksamina, cyprofloksacyna)), pozostały w niezmienionej formie.

5.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych produktem Valdoxan®, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następowało głównie na poziomie hepatocytów. Gdy u tych pacjentów przerwano stosowanie produktu Valdoxan®, aktywności aminotransferaz w surowicy zwykle powracały do poziomów prawidłowych.

Zalecenia dotyczące terminów przeprowadzenia badań czynności wątroby przedstawiono w rozdziale 5.2.

Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest 3 razy powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu, należy przerwać leczenie i regularnie wykonywać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe możliwego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemno zabarwiony mocz, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie), należy natychmiast przerwać leczenie produktem Valdoxan®.

Należy zachować ostrożność, podając produkt Valdoxan® pacjentom, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowych zakresów i ≤ 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Valdoxan® pacjentom z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np. otyłym, z nadwagą, z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą, spożywającym znaczne ilości alkoholu lub jednocześnie leczonym produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Produkt Valdoxan® nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu.

Choroba afektywna dwubiegunowa/mania/hipomania

Produkt Valdoxan® powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka.

5.5 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych ponad 7200 pacjentów z depresją otrzymywało produkt Valdoxan®. Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi

były nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane agomelatyny zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i przedstawione w Tab. 4. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

Tab. 4
Działania niepożądane agomelatyny (Valdoxan®) raportowane podczas badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia psychiczne	Często	lęk
	Niezbyt często	pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój), agresja, koszmary senne, niezwykle sny
	Rzadko	mania/hipomania (objawy mogą być spowodowane przez chorobę podstawową), omamy
	Nieznana częstość	myśli lub zachowania samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność, migrena
	Niezbyt często	parestezje
Zaburzenia oka	Niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększone wartości AlAT i/lub AspAT
	Rzadko	zapalenie wątroby, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu), niewydolność wątroby, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wzmoczone pocenie się,
	Niezbyt często	egzema, świąd, pokrzywka,
	Rzadko	wysypka rumieniowata, obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból pleców

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	zmęczenie
Badania diagnostyczne	Rzadko	zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała

5.5.1 Wymogi EMA dotyczące bezpieczeństwa – warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w czasie wprowadzania produktu do obrotu ma obowiązek zapewnienia wszystkim doświadczonym specjalistom przepisującym i stosującym produkt Valdoxan® dostęp do materiałów edukacyjnych, zawierających następujące dane:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego;
- Wytyczne dla lekarza dotyczące przepisywania leku, w tym schemat monitorowania czynności wątroby.

Wytyczne dla lekarza dotyczące przepisywania leku powinny zawierać następujące ważne informacje:

- o potrzebie poinformowania pacjentów o ryzyku zwiększenia aktywności aminotransferaz, ryzyku uszkodzenia wątroby i interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksaminą, cyprofloksacyną);
- o potrzebie wykonania badań czynności wątroby u wszystkich pacjentów na początku leczenia oraz następnie okresowo po około trzech, sześciu (koniec ostrej fazy), dwunastu i dwudziestu czterech tygodniach (koniec fazy podtrzymującej), a następnie wtedy, kiedy jest to klinicznie wskazane;
- o potrzebie przeprowadzenia badań czynności wątroby u wszystkich pacjentów w razie zwiększania dawkowania, z tą samą częstością, jak podczas rozpoczęcia leczenia;
- wytyczne w przypadku klinicznych objawów zaburzenia czynności wątroby;
- wytyczne w przypadku nieprawidłowych wyników badania czynności wątroby;
- o zachowaniu ostrożności, gdy terapia jest prowadzona u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz przed leczeniem (>wartości górnej granicy prawidłowych zakresów i ≤ 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu);
- o zachowaniu ostrożności, gdy terapia jest przepisywana pacjentom z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np. otyłym, z nadwagą, niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą, spożywającym znaczne ilości alkoholu lub jednocześnie leczonym produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby;

- o przeciwwskazaniu stosowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (tj. z marskością lub czynną chorobą wątroby);
- o przeciwwskazaniu stosowania u pacjentów otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP1A2.

5.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych

W celu zidentyfikowania badań klinicznych agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych przeprowadzono wstępne przeszukiwanie baz Medline, Embase i Cochrane. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5

Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

Badanie	Populacja	Interwencja (N)	Komparator (N)	Metoda badania
Hale 2010 ⁴⁴	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg (N=252)	fluoksetyna 20-40 mg/d (N=263)	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Kasper 2010 ⁴⁵	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg/d (N=154)	sertralina 50-100 mg/d (N=159)	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Kennedy 2008 ⁴⁶	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD), pacjenci aktywni seksualnie	agomelatyna 50 mg/d (N=137)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=140)	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Lemoine 2007 ⁴⁷	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	agomelatyna 25-50 mg/d (N=165)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=167)	wieośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe

Badanie	Populacja	Interwencja (N)	Komparator (N)	Metoda badania
Loo 2002 ⁴⁸	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD), choroba afektywna dwubiegunowa typu II (z hipomanią) w fazie depresji	agomelatyna 25 mg/d (N=137) agomelatyna 1 mg/d (N=141) agomelatyna 5 mg/d (N=147)	paroksetyna 20 mg/d (N=147) placebo (N=139)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Martinotti 2012 ⁴⁹	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD);	agomelatyna 25-50 mg/d (N=30)	wenlafaksyna 75-150 mg/d (N=30)	dwuośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą otwartą
Montgomery 2004 ⁵⁰	duży epizod depresyjny (depresja typu MDD); do głównej fazy badania (odstawienie leków) włączano pacjentów, u których w 12. tyg. leczenia nastąpiła remisja	agomelatyna 25 mg/d / agomelatyna 25 mg/d (N=61) agomelatyna 25 mg/d / placebo (N=27)	paroksetyna 20mg/d / paroksetyna 20 mg/d (N=61) paroksetyna 20mg/d / placebo (N=43)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe

6 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.⁵¹ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).⁵²

Agomelatyna (Valdoxan®) jest wskazana do stosowania w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi w rozdziale 4.8 w przypadku dużej depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu postępowaniem pierwszym rzutu jest stosowanie dowolnego leku przeciwdepresyjnego w monoterapii lub połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi. W przypadku łagodnego epizodu dużej depresji u osób dorosłych leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia.

Wytyczne rekomendują również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji, w sytuacjach zagrożenia życia, u pacjentów z dużymi epizodami depresji z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi oraz u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię i/lub leczenie farmakologiczne zastosowanie elektrowstrząsów.

Aktualne standardy leczenia i profilaktyki dużej depresji wskazują na porównywalną skuteczność leków przeciwdepresyjnych, bez względu na mechanizm działania, jednocześnie podkreślając, że dla większości dorosłych pacjentów optymalnym leczeniem ostrej fazy dużej depresji, będą leki z grupy SSRI, SNRI i inne nowe leki, ze względu na ich bezpieczeństwo, skuteczność i dobrą tolerancję. Leki z grupy TCA i IMAO są rekomendowane w przypadku niepowodzenia terapii lekami I wyboru.

Ponieważ sama psychoterapia lub inne terapie somatyczne, a także elektrowstrząsy nie są rekomendowane dla wszystkich pacjentów z dużym epizodem depresyjnym, a ich wybór uzależniony jest od nasilenia objawów depresyjnych oraz występowania innych objawów, nie będą brane pod uwagę jako komparatory dla agomelatyny.

Potencjalnymi komparatorami agomelatyny dla analizowanego problemu decyzyjnego są wszystkie leki przeciwdepresyjne finansowane z budżetu państwa, a w przypadku braku leków refundowanych inne leki przeciwdepresyjne, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych.

Według indeksu leków WHO (ATC/DDD Index 2013)⁵³ leki przeciwdepresyjne dzielą się na:

1. Nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin (kod ATC: N06AA),
2. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (kod ATC: N06AB),
3. Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (kod ATC: N06AF),
4. Inhibitory monoaminooksydazy A (kod ATC: N06AG),
5. Inne leki przeciwdepresyjne (kod ATC: N06AX).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia⁵⁴ z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., lekami przeciwdepresyjnymi refundowanymi w Polsce w leczeniu depresji są:

- amitryptylina, klomipramina (grupa limitowa 183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe);
- fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina (184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny),
- mianseryna (225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna),
- moklobemid (227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid),
- tianeptyna, trazodon, wenlafaksyna (187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne).

Ze względu na dużą liczbę refundowanych leków przeciwdepresyjnych, które potencjalnie mogłyby być komparatorami, podjęto decyzję, że jako komparatory w analizie HTA zostaną wybrane te leki, które są refundowane w depresji w Polsce i zostały bezpośrednio porównane z agomelatyną w badaniach klinicznych.

Po wstępnie przeprowadzonym przeszukiwaniu baz Medline, Embase i Cochrane pod kątem badań RCT agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych odnaleziono 7 badań klinicznych, w których agomelatynę porównywano z lekami przeciwdepresyjnymi refundowanymi w Polsce, czyli: fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną.

6.1 Fluoksetyna

Informację o leku fluoksetyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fluxemed®.⁵⁵

Nazwa międzynarodowa	Fluoxetinum
Nazwa handlowa	Fluxemed®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny N06AB03
Postać	kapsułki twarde
Dawka	20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	29.10.2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	16055
Podmiot odpowiedzialny	PRO.MED. CS. Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny i na tym polega prawdopodobnie mechanizm jej działania. Fluoksetyna nie ma praktycznie żadnego powinowactwa do innych receptorów, takich jak receptory alfa-1, alfa-2 i beta-adrenergiczne, serotoninerгіczne, dopaminergiczne, histaminergiczne (H1), muskarynowe i GABA-ergiczne.

6.1.1 Wskazania

Fluoksetyna jest wskazana u dorosłych w leczeniu:

- epizodów dużej depresji,
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych,
- żarłoczności psychicznej (łac. *Bulimia nervosa*): fluoksetyna jest wskazana jako leczenie uzupełniające psychoterapii w celu zmniejszenia napadów żarłoczności i częstości stosowania zabiegów przeczyszczających.

Fluoksetyna jest wskazana u dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej w leczeniu epizodów depresji umiarkowanych do ciężkich, jeśli objawy depresji nie ustępują po 4-6 sesjach psychoterapii. U dzieci i młodych osób z depresją o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego leczenie przeciwdepresyjne należy stosować tylko w połączeniu z jednoczesną terapią psychologiczną.

6.1.2 Dawkowanie

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Epizody dużej depresji: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy zwerfikować i w razie konieczności dostosowywać w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych pacjentów, w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na dawkę 20 mg, można stopniowo zwiększyć dawkę do maksymalnie 60 mg.

U pacjentów z depresją leczenie powinno trwać wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, tak aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. U niektórych pacjentów, w przypadku niedostatecznej po 2 tygodniach odpowiedzi na dawkę 20 mg, można stopniowo zwiększyć dawkę do maksymalnie 60 mg..

Wydaje się, że u pacjentów wykazujących odpowiedź terapeutyczną kontynuacja leczenia ponad 10 tygodni jest uzasadniona. Jednakże nie wykazano długotrwałej (powyżej 24 tygodni) skuteczności leczenia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

Bulimia nervosa: zalecana dawka wynosi 60 mg/dobę.

Nie wykazano długotrwałej skuteczności (powyżej 3 miesięcy) w leczeniu żarłoczości psychicznej.

Wszystkie wskazania: zalecana dawka może być zwiększana lub zmniejszana. Dawki powyżej 80 mg na dobę nie były systematycznie oceniane. Fluoksetynę można podawać w pojedynczej dawce lub w dawkach podzielonych, podczas posiłku lub pomiędzy posiłkami. Po przerwaniu podawania, substancje czynne utrzymują się w ustroju przez kilka tygodni.

Dzieci i młodzież w wieku 8 lat i powyżej:

Epizody depresji umiarkowane do ciężkich: dawka początkowa wynosi 10 mg. Po 1-2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę. Doświadczenie z badań klinicznych dotyczące dawek dobowych większych niż 20 mg jest minimalne. Dane dotyczące leczenia trwającego powyżej 9 tygodni są ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku:

Wszystkie wskazania: zalecana jest ostrożność podczas zwiększania dawki, a dawka dobową nie powinna na ogół być większa niż 40 mg. Zalecana maksymalna dawka wynosi 60 mg na dobę.

6.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania fluoksetyny są nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy stosować fluoksetyny w skojarzeniu z nioselektywnymi inhibitorami MAO oraz w skojarzeniu z odwracalnym inhibitorem MAO (np. z moklobemidem). Leczenie fluoksetyną należy rozpoczynać najwcześniej po upływie 2 tygodni od przerwania leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO oraz następnego dnia po odstawieniu odwracalnego inhibitora MAO.

6.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży przed 18 rokiem życia:

W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. U dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 18 lat fluoksetynę należy stosować tylko w leczeniu epizodów depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, nie należy stosować produktu w innych wskazaniach.

W trwającym 19 tygodni badaniu klinicznym obserwowano zmniejszenie wzrostu oraz przyrostu masy ciała u dzieci i młodzieży leczonych fluoksetyną. Z tego względu podczas leczenia fluoksetyną oraz po jego zakończeniu konieczne jest monitorowanie wzrostu i przebiegu pokwitania (wzrost, masa ciała i punktacja Tannera).

Mania: produkty lecznicze przeciwdepresyjne należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, fluoksetynę należy odstawić u każdego pacjenta, który wchodzi w fazę manii.

Samobójstwa i myśli samobójcze: Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu stosowania SSRI: objawy odstawienia po zakończeniu leczenia są częste, szczególnie, gdy leczenie przerwano nagle. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia zależy od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i wielkości dawki oraz szybkości jej zmniejszania. Zwykle objawy te są samoograniczające i ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów utrzymują się dłużej (przez 2-3 miesiące). Dlatego zaleca się stopniowe odstawienie fluoksetyny przez okres co najmniej 2 tygodni, w zależności od potrzeby pacjenta.

Leczenie elektrowstrząsami: zalecana jest ostrożność ze względu na rzadkie doniesienia o występowaniu przedłużonych napadów drgawkowych u pacjentów otrzymujących fluoksetynę, u których stosowano terapię elektrowstrząsami.

Preparaty z dziurawca: w przypadku jednoczesnego stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i preparatów z dziurawca (*Hypericum perforatum*) może występować nasilenie działań serotoninergicznych, takich jak zespół serotoninowy.

6.1.5 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia i na ogół nie prowadzą do jego przerwania.

Działania niepożądane fluoksetyny sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA przedstawiono w Tab. 6. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Przerwanie stosowania fluoksetyny często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Najczęściej zgłaszane objawy to zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia sienne), astenia, pobudzenie i lęk, nudności i/lub wymioty, drżenia oraz bóle głowy. Na ogół objawy są łagodne lub umiarkowane, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i przedłużające się. Dlatego, jeżeli dalsze leczenie nie jest konieczne, zaleca się stopniowe odstawienie fluoksetyny poprzez zmniejszanie dawki.

Tab. 6
Działania niepożądane fluoksetyny (Fluxemed®) raportowane podczas badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia dotyczące całego organizmu	Brak informacji w ChPL	nadwrażliwość (np. świąd, wysypka, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, zapalenie naczyń, reakcja przypominająca chorobę posurowiczą, obrzęk naczynioruchowy), dreszcze, zespół serotoninowy, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	rumień wielopostaciowy, który może przechodzić w Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczno-rozpływną martwicę naskórka (zespół Lyella).
Układ pokarmowy	Brak informacji w ChPL	zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty), niestrawność, zaburzenia połykania, zaburzenia smaku, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
	Bardzo rzadko	idiosynkrazja w postaci zapalenia wątroby
Układ nerwowy	Brak informacji w ChPL	ból głowy, zaburzenia snu (np. nieprawidłowe marzenia sienne, bezsenność), zawroty głowy, jadłowstręt, uczucie zmęczenia (np. ospałość, senność), euforia, przemijające ruchy mimowolne (np. drżenia pęczkowe, ataksja, drżenie, mioklonie), napady drgawkowe, omamy, reakcja maniakalna, dezorientacja, pobudzenie psychoruchowe, lęki i objawy towarzyszące (np. nerwowość), zaburzenia koncentracji i procesów myślowych (np. depersonalizacja), napady paniki
	Rzadko	napady psychoruchowe/akatyzyja



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
	Bardzo rzadko	zespół serotoninowy
Układ moczowo-płciowy	Brak informacji w ChPL	zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego	Brak informacji w ChPL	seksualne (opóźnienie lub brak wytrysku, anorgazmia), priapizm, mlekotok
Układ oddechowy	Brak informacji w ChPL	zapalenie gardła, duszność
	Rzadko	zdarzenia niepożądane ze strony płuc (w tym procesy zapalne o różnym obrazie histopatologicznym i/lub zwłóknienie
Różne	Brak informacji w ChPL	łysienie, ziewanie, zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie, rozszerzenie źrenic), pocenie się, rozszerzenie naczyń, bóle stawów, bóle mięśni, niedociśnienie ortostatyczne, wybroczyny
	Rzadko	krwotoki z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia w obrębie skóry lub błon śluzowych

6.2 Paroksetyna

Informację o leku paroksetyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Paroxinor®.⁵⁶

Nazwa międzynarodowa	Paroxetine
Nazwa handlowa	Paroxinor®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny N06A B05
Postać	tabletki powlekane
Dawka	20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	04.08.2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	17122
Podmiot odpowiedzialny	Orion Corporation Orionintie 1 02200 Espoo Finlandia

Paroksetyna jest silnie działającym i selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotonina). Uważa się, że jej działanie przeciwdepresyjne oraz działanie w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, zespołu lęku społecznego/fobii społecznej, zaburzeń lękowych uogólnionych, zaburzeń stresowych pourazowych oraz zaburzeń lękowych z napadami lęku są związane ze swoistym hamowaniem wychwyty zwrotnego 5-HT w neuronach.

6.2.1 Wskazania

Paroksetyna jest wskazana w leczeniu:

- epizodu ciężkiej depresji,
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (nerwicy natręctw),
- zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii,
- fobii społecznej,
- zaburzeń lękowych uogólnionych,
- zaburzenia stresowego pourazowego.

6.2.2 Dawkowanie

Zaleca się podawanie paroksetyny raz na dobę, rano z pokarmem.

Epizody ciężkiej depresji: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Dawkowanie należy zweryfikować i w razie konieczności dostosowywać w ciągu 3-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na lek w dawce 20 mg dawkę można stopniowo zwiększyć o 10 mg maksymalnie do dawki 50 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne: zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawka początkowa wynosi 20 mg na dobę; może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi należy leczyć wystarczająco długo, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii: zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki 10 mg na dobę; następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana o 10 mg, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej, do dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana reakcja na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększenia dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę.

Pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku należy leczyć wystarczająco długo, aby zapewnić ustąpienie objawów.

Fobia społeczna: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.

Zaburzenia lękowe uogólnione: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.

Zaburzenia stresowe pourazowe: zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej po kilku tygodniach leczenia dawką zalecaną, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stopniowego zwiększenia dawki o 10 mg, maksymalnie do 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.

Szczególne populacje:

U osób w podeszłym wieku należy rozpocząć od dawki początkowej stosowanej u osób dorosłych. Zwiększenie dawki może u niektórych pacjentów spowodować poprawę, ale nie należy przekraczać dawki maksymalnej 40 mg na dobę.

Paroksetyny nie należy stosować w leczeniu *dzieci i młodzieży w wieku 7-17 lat*, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że powoduje u nich zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych i wrogości. Ponadto paroksetyny nie należy stosować u *dzieci w wieku poniżej 7 lat*, gdyż nie badano leku w tej grupie wiekowej.

6.2.3 Przeciwwskazania

Paroksetyna jest przeciwwskazana w przypadku nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Paroksetyna jest przeciwwskazana do stosowania w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Leczenie paroksetyną można rozpocząć dwa tygodnie po przerwaniu podawania nieodwracalnego inhibitora MAO lub nie wcześniej niż po 24 godzinach od odstawienia odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu, linezolidu). Pomiedzy przerwaniem podawania paroksetyny a rozpoczęciem leczenia dowolnym inhibitorem MAO musi upłynąć co najmniej tydzień.

6.2.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwa i myśli samobójcze: pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci ze znacznego stopnia wyobrażeniami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w szczególności na początku leczenia i po jego zmianach.

Mania: podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie paroksetyny u pacjentów w fazie manii.

Padaczka: podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką.

Jaskra: podobnie jak w przypadku innych leków z grupy SSRI, paroksetyna niezbyt często powoduje rozszerzenie źrenic. Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Objawy obserwowane podczas odstawiania paroksetyny: po przerwaniu stosowania paroksetyny często występują objawy odstawiennne, szczególnie jeżeli leczenie przerwano nagle. Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennnych może zależeć od wielu czynników, w tym od czasu trwania leczenia i dawki oraz szybkości zmniejszania dawki.

6.2.5 Działania niepożądane

Nasilenie i częstość występowania niektórych działań niepożądanych mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia i na ogół nie prowadzą do jego przerwania.

Działania niepożądane paroksetyny sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA przedstawiono w Tab. 7. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Przerwanie stosowania paroksetyny (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawiennych. Zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, uczucie porażenia prądem i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, niestabilność emocjonalna, drażliwość i zaburzenia widzenia. U większości pacjentów te działania niepożądane były łagodne do umiarkowanie nasilonych i ustępowały samoistnie. Niemniej jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i/lub się przedłużać. Dlatego zaleca się, aby w przypadku braku dalszych wskazań do leczenia paroksetyną, dawka była stopniowo zmniejszana.

Tab. 7
Raportowane działania niepożądane paroksetyny (Paroxinor®).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	nieprawidłowe krwawienie, głównie w obrębie skóry i błon śluzowych (najczęściej wybroczyny)
	Bardzo rzadko	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	reakcje alergiczne (w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zmniejszenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu
	Rzadko	hiponatremia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia psychiczne	Często	senność, bezsenność, pobudzenie
	Niezbyt często	splątanie, omamy
	Rzadko	reakcje maniakalne, lęk, depersonalizacja, napady paniki, akatyzyje (objawy te mogą także być spowodowane przez chorobę, z powodu której pacjent jest leczony)
	Częstość nieznana	wyobrażenia i zachowania samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Często	zawroty głowy, drżenie
	Niezbyt często	objawy pozapiramidowe
	Rzadko	drgawki
	Bardzo rzadko	zespół serotoninowy (objawy mogą obejmować pobudzenie, splątanie, nadmierne pocenie się, omamy, nasilenie odruchów, mioklonie, dreszcze, tachykardię i drżenie)
Zaburzenia oka	Często	niewyraźne widzenie
	Niezbyt często	rozszerzenie źrenic
	Bardzo rzadko	ostra jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Częstość nieznana	szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tachykardia zatokowa
	Rzadko	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	prześciowe podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	ziewania
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	zaparcia, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	krwawienia z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Bardzo rzadko	zdarzenia niepożądane ze strony wątroby (takie jak zapalenie wątroby, niekiedy związane z żółtaczką i/lub niewydolnością wątroby)



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	pocenie się
	Niezbyt często	wysypki skórne, świąd
	Rzadko	nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	bóle stawowe, bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	zaburzenia czynności seksualnych
	Rzadko	hiperprolaktynemia/mlekokot
	Bardzo rzadko	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	osłabienie, zwiększenie masy ciała
	Bardzo rzadko	obrzęk obwodowy

6.3 Sertralina

Informację o leku sertralina zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Asentra®.⁵⁷

Nazwa międzynarodowa	Sertralinum
Nazwa handlowa	Asentra®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny N06A B06
Postać	tabletki powlekane
Dawka	50, 100 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05.12.2002 r.
Data przedłużenia pozwolenia	30.08.2007 r.
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	9632; 9633
Podmiot odpowiedzialny	KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Mechanizm działania sertraliny polega na wybiórczym hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny w komórkach nerwowych mózgu. Badania kliniczne z użyciem dawek leczniczych wykazały, że sertralina hamuje wychwyt serotoniny przez płytki krwi. Badania powinowactwa do receptorów wykazały, że sertralina ma małe powinowactwo do receptorów adrenergicznych (alfa 1, alfa 2, beta), cholinergicznym, GABA, dopaminergicznym, histaminergicznym, serotonergicznym i benzodiazepinowym.


6.3.1 Wskazania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- zaburzeń depresyjnych, w tym depresji z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi,
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia,
- zespołu lęku napadowego z agorafobią lub bez agorafobii,
- zespołu stresu pourazowego (PTSD),
- fobii społecznej – zespołu lęku społecznego.

6.3.2 Dawkowanie

Depresja



Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg sertraliny raz na dobę, rano lub wieczorem. Jeśli leczenie jest nieskuteczne można stopniowo, w odstępach nie krótszych niż tydzień, zwiększać dawki o 50 mg, maksymalnie do 200 mg na dobę.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

Dorośli: dawka początkowa wynosi 50 mg sertraliny raz na dobę, rano lub wieczorem. Jeśli leczenie jest nieskuteczne, można stopniowo w odstępach nie krótszych niż tydzień zwiększać dawki o 50 mg, maksymalnie do 200 mg na dobę.

Dzieci od 6 do 12 lat: dawka początkowa wynosi 25 mg sertraliny raz na dobę, rano lub wieczorem. Po tygodniu leczenia dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę, a następnie maksymalnie do 200 mg na dobę.

Młodzież od 13 do 17 lat: dawka początkowa wynosi 50 mg sertraliny raz na dobę, rano lub wieczorem. Dawkę dobową można stopniowo, w odstępach nie krótszych niż tydzień, zwiększać w zależności od potrzeb maksymalnie do 200 mg na dobę.

Zespół lęku napadowego, zespół stresu pourazowego i zespół lęku społecznego

Dawka początkowa wynosi 25 mg sertraliny raz na dobę, rano lub wieczorem. Po upływie tygodnia można zwiększyć dawkę do 50 mg sertraliny raz na dobę, a następnie można stopniowo, w odstępach nie krótszych niż tydzień, zwiększać dawki o 50 mg, maksymalnie do 200 mg na dobę. Kliniczne efekty działania leku mogą wystąpić po 7 dniach leczenia. Optymalne efekty leczenia występują, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, dopiero po 2 do 4 tygodniach leczenia.

W leczeniu podtrzymującym, mającym zapobiegać nawrotom dotychczasowych stanów depresyjnych lub wystąpieniu nowych zaburzeń depresyjnych, zaleca się stosowanie minimalnych, skutecznych dawek leku. Dawki te należy okresowo dostosowywać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w wieku podeszłym: nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie mniejszych dawek leku lub podawanie leku w większych odstępach czasowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: nie ma konieczności dostosowywania dawek sertraliny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu niewielkiego wydalania leku przez nerki.

6.3.3 Przeciwwskazania

Sertralina jest przeciwwskazana w przypadku nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Sertralina jest przeciwwskazana do stosowania w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) i pimozydem. Leczenie sertralina można rozpocząć nie wcześniej niż po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia inhibitorami MAO; także leczenie inhibitorami MAO można rozpocząć dopiero w dwa tygodnie po zakończeniu leczenia sertralina. Jednoczesne stosowanie sertraliny z inhibitorami MAO może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego (mioklonie i inne ruchy mimowolne, wzmożenie odruchów, sztywność, niedociśnienie ortostatyczne, splątanie, stany pobudzenia).

6.3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia: produkt leczniczy Asentra® nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi. W czasie badań klinicznych obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo.

Samobójstwa i myśli samobójcze: pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie, wykazujący skłonności do wyobrażeń samobójczych przed rozpoczęciem leczenia należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w szczególności na początku leczenia i po jego zmianach.

Padaczka: ryzyko wystąpienia napadu padaczkowego po podaniu sertraliny jest mniejsze niż po trójcyklicznych lekach przeciwdepresyjnych, mimo to nie zaleca się jej stosowania u pacjentów z padaczką, z wyjątkiem przypadków, w których jest to konieczne. Jeśli w czasie leczenia sertralina wystąpią napady padaczkowe, należy leczenie przerwać.

Objawy odstawiennne obserwowane podczas przerywania stosowania sertraliny: w przypadku przerywania leczenia, zwłaszcza nagłego, powszechne są objawy odstawiennne. Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych zależy od kilku czynników, w tym od czasu trwania terapii i wielkość dawki oraz tempa zmniejszania dawkowania. Objawy te zwykle występują podczas kilku pierwszych dni po przerywaniu leczenia, choć rzadko zdarzały się, gdy pacjent zapomniał jednej dawki. Zazwyczaj objawy te są przemijające i ustępują w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych mogą trwać dłużej (2-3 miesiące i dłużej). Dlatego też zaleca się stopniowo zmniejszać dawkę leku Asentra® podczas przerywania leczenia, przez kilka tygodni lub miesięcy zgodnie z odpowiedzią pacjenta.

6.3.5 Działania niepożądane

Działania niepożądane sertraliny sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA przedstawiono w Tab. 8Tab. 4. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Przerwanie przyjmowania sertraliny (zwłaszcza nagłe) bezpośrednio wpływa na wystąpienie objawów odstawiennych. Najczęściej obserwowanymi objawami są zawroty głowy, zaburzenia czucia (włączając parestezje), zaburzenia snu (włączając bezsenność i głęboki sen), pobudzenie lub lęk, mdłości i/lub wymioty, drżenie i ból głowy. Na ogół objawy te są łagodne i umiarkowane i same ustępują, choć u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki charakter i/lub trwać dłużej.

Tab. 8
Raportowane działania niepożądane sertraliny (Asentra®).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	trombocytopenia, zaburzenia czynności płytek, leukopenia, sporadyczne krwotoki, plamica
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	hiperprolaktemia, mlekotok, ginekomastia, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	brak łaknienia
	Rzadko	odwracalna hiponatremia; występuje głównie u pacjentów w wieku podeszłym, pacjentów leczonych lekami moczopędnymi i u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów ustrojowych
Zaburzenia psychiczne	Często	bezsenność
	Rzadko	objawy depresji, halucynacje, reakcje agresywne, niepokój, mania/hipomania, zaburzenia lękowe, psychozy
	Częstość nieznana	zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia sertralina, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku
Zaburzenia układu nerwowego	Często	drżenie, niepokój, bóle głowy, zawroty głowy, senność
	Rzadko	drgawki, zaburzenia ruchu (takie jak objawy pozapiramidowe, niepokój ruchowy/akatyzyja)
Zaburzenia naczyniowe i zaburzenia serca	Rzadko	kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, niedociśnienie, obrzęk, omdlenia i tachykardia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	mdłości, biegunka/wolne stolce, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, osłabione łaknienie
	Rzadko	bóle brzucha, wymioty, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zapalenie wątroby, żółtaczka i niewydolność wątroby, wzrost poziomu enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	reakcje nadwrażliwości (zaburzenia oddychania, lub duszność, obrzęk powiek, twarzy lub warg, pokrzywka, świąd skóry całego ciała), wysypka skórna (włącznie z rzadkimi przypadkami rumienia wielopostaciowego)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia czynności seksualnych u mężczyzn (zaburzenia erekcji, opóźniony wytrysk nasienia), zaburzenia cyklu miesięczkowego
	Rzadko	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	nadmierna potliwość, nadmierna utrata wagi

6.4 Wenlafaksyna

Informację o leku wenlafaksyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Symfaksin®.⁵⁸

Nazwa międzynarodowa	Venlafaxinum
Nazwa handlowa	Symfaksin®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne leki przeciwdepresyjne N06AX16
Postać	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dawka	75 mg
Data dopuszczenia do obrotu	04.05.2007
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	12882
Podmiot odpowiedzialny	SymPhar Sp. z o.o. ul. Włoska 1 00-777 Warszawa, Polska

Wenlafaksyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym, chemicznie niespokrewnionym z trójpierscieniowymi, czteropierscieniowymi ani innymi znanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit – O-demetylowenlafaksyna (ODV), są silnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna hamuje także słabo wychwyt zwrotny dopaminy.

6.4.1 Wskazania

Wenlafaksyna jest wskazana w leczeniu:

- epizodów dużej depresji oraz zapobieganiu nawrotom dużej depresji,
- uogólnionych zaburzeń lękowych,
- fobii społecznej,
- lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

6.4.2 Dawkowanie

Epizody dużej depresji: zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów nie reagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, dawka może być zwiększona do 150 mg, następnie do 225 mg. Pacjenci nie reagujący na te dawki mogą potrzebować do 375 mg wenlafaksyny, jednakże doświadczenie z dużymi dawkami jest wciąż ograniczone. Dawki należy zwiększać w odstępach około 2 tygodni lub większych, z minimalnym odstępem 4 dni między

każdorazowym zwiększeniem dawki. Jeżeli po 2-4 tygodniach nie wystąpi żadna odpowiedź, kontynuowanie leczenia nie przyniesie korzyści.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka wenlafaksyny w fazie przedłużonej leczenia jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe: zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów nie reagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo, w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej.

Fobia społeczna: zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg na dobę. Brak dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści. Jednakże w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach 2 tygodni lub dłuższych.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej.

Lęk napadowy: zalecana dawka wynosi 75 mg na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 37,5 mg na dobę przez pierwsze 7 dni, po których należy zwiększyć dawkę do 75 mg na dobę. U pacjentów, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi na dawkę 75 mg, dawka ta może być zwiększana o 75 mg w odstępach około 2-tygodniowych, ale nie mniejszych niż 4 dni, do uzyskania maksymalnej dawki 225 mg.

Pacjenci z zespołem leku napadowego zazwyczaj wymagają długotrwałego leczenia.

Szczególne grupa pacjentów:

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby: u pacjentów z uszkodzeniem nerek, ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego od 10 do 70 ml/min, całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o 25-50%. U pacjentów poddawanych hemodializie całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o połowę. Podawanie leku należy odłożyć do czasu zakończenia cyklu dializ. U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym uszkodzeniem wątroby dawkę dobową należy zmniejszyć o 50%. U niektórych pacjentów może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki o ponad 50%. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, jednak należy zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki o ponad 50%.



Dzieci i młodzież: wenlafaksyny nie należy stosować w leczeniu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku: u pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpocząć od najniższej zalecanej dawki. W przypadku indywidualnego dostosowywania dawki należy zachować szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki.

6.4.3 Przeciwwskazania

Wenlafaksyna jest przeciwwskazana w przypadku nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie należy stosować wenlafaksyny jednocześnie z inhibitorem MAO lub w ciągu 14 dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorem MAO. Leczenie wenlafaksyną należy przerwać na 7 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO.

6.4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwa i myśli samobójcze: pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie oraz pacjenci przejawiający znaczący stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w szczególności na początku leczenia i po jego zmianach.

Agresywność: podobnie jak w przypadku innych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, w trakcie leczenia wenlafaksyną podczas zmniejszania dawki oraz na końcu leczenia może wystąpić agresywne zachowanie. Dlatego też u pacjentów z agresywnym zachowaniem w wywiadzie wenlafaksynę należy stosować ostrożnie.

Mania/hipomania: mania lub hipomania może wystąpić u niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniami nastroju, gdy podawane im są leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksyna.

Złośliwy zespół neuroleptyczny: podobnie jak w przypadku leków wybiórczo hamujących wychwyt zwrotny serotoniny, wenlafaksynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów już otrzymujących leki przeciwpsychotyczne, ponieważ donoszono o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w trakcie stosowania tego połączenia.

Napady padaczkowe występują bardzo rzadko. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, ostrożne dawkowanie – łącznie z regularnym i wnikliwym obserwowaniem pacjenta – jest wymagane u pacjentów z padaczką i/lub zespołem organicznego uszkodzenia mózgu.

Ostrożne dawkowanie, łącznie z regularną i ścisłą obserwacją pacjenta, jest wymagane w następujących przypadkach:

- zaburzenia oddawania moczu;

- ostra jaskra z wąskim kątem przesączania, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- zmniejszone lub zwiększone ciśnienie krwi;
- zaburzenia kardiologiczne, takie jak zaburzenia przewodzenia, dusznica bolesna oraz niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego.

Objawy odstawienne obserwowane po zakończeniu leczenia wenlafaksyną: objawy odstawienne po zakończeniu leczenia są częste, zwłaszcza gdy zakończenie leczenia jest nagłe. Ryzyko objawów odstawiennych może zależeć od wielu czynników, w tym długości leczenia i wielkości przyjmowanej dawki oraz tempa zmniejszania dawki. Na ogół objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Z reguły występują w ciągu pierwszych kilku dni po zaprzestaniu leczenia, jednak były bardzo rzadkie przypadki wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie i zwykle zanikają w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą się utrzymywać przez dłuższy czas (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego też lek Symfazin ER powinien być odstawiony stopniowo przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta.

6.4.5 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wenlafaksyny ($\geq 1/10$) podczas badań klinicznych należą nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne). Działania niepożądane wenlafaksyny sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA przedstawiono w Tab. 9. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 9
Działania niepożądane wenlafaksyny (Symfazin®) raportowane podczas badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	wybroczyny, krwawienia z przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	krwawienia z błon śluzowych, wydłużony czas krwawienia, trombocytopenia, nieprawidłowy skład krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)

Klasyfikacja i narządów MedDRA	układów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Często	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie masy ciała
		Niezbyt często	zwiększenie masy ciała
		Częstość nieznana	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, hiponatremia, zapalenie wątroby, zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH), zwiększone stężenie prolaktyny we krwi
Zaburzenia układu nerwowego		Bardzo często	suchość w ustach, ból głowy
		Często	niezwykłe sny, obniżone libido, zawroty głowy, wzmożone napięcie mięśniowe (hipertonie), bezsenność, nerwowość, parestezje, uspokojenie polekowe, drżenie, stan splątania, depersonalizacja
		Niezbyt często	apatia, omamy, skurcze miokloniczne mięśni, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi
		Rzadko	akatyzyja/niepokój psychoruchowy, drgawki, reakcje maniakalne
		Częstość nieznana	złośliwy zespół neurologiczny (ang. NMS), zespół serotoninowy, majaczenie, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna, myśli i zachowania samobójcze
Zaburzenia zmysłów		Często	zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
		Niezbyt często	zaburzenia smaku, szum w uszach
		Częstość nieznana	jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia naczyniowe	sercowo-	Często	nadciśnienie, rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia krwi do głowy/nagłe zaczerwienienie), kołatanie serca
		Niezbyt często	hipotonia ortostatyczna, omdlenia, tachykardia
		Częstość nieznana	niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT, migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym wielokształtny częstoskurcz komorowy)
Zaburzenia oddechowego	układu	Często	ziewanie
		Częstość nieznana	eozynofilia płucna

Klasyfikacja i narządów MedDRA	układów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia trawiennego	układu	Bardzo często	nudności
		Często	zmniejszenie łaknienia (anoreksja), zaparcia, wymioty
		Niezbyt często	bruksizm, biegunka
		Częstość nieznana	zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Bardzo często	pocenie się (w tym poty nocne)
		Niezbyt często	wysypka, łysienie
		Częstość nieznana	rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka
Zaburzenia szkieletowe i tkanki łącznej	mięśniowo-	Częstość nieznana	rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Często	zaburzenia ejakulacji/ orgazmu (mężczyźni), brak orgazmu, zaburzenia erekcji (impotencja), zaburzenia krwawienia miesięczkowego związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np.: krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny)
		Niezbyt często	zaburzenia orgazmu (kobiety)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Często	problemy z oddawaniem moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz
		Niezbyt często	zatrzymanie moczu
Organizm jako całość		Często	astenia (osłabienie), dreszcze
		Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości na światło
		Częstość nieznana	anafilaksja



7 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁵² Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D);
- zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS);
- poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI);
- wpływ leczenia na jakość snu;
- wpływ leczenia na odczuwanie lęku;
- wpływ leczenia na zdolność odczuwania przyjemności (anhedonia);
- wpływ leczenia na funkcje seksualne.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

8 Rekomendacje

Agomelatyna została oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) we wskazaniu leczenie dużych epizodów depresyjnych. Zgodnie ze Stanowiskiem nr 5/20121 z dnia 27 lutego 2012 r. Rada Przejrzystości nie rekomenduje umieszczenia w wykazie leków refundowanych produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w oddzielnej grupie limitowej z odpłatnością 50%.

Jednocześnie Rada Przejrzystości rekomenduje umieszczenie produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatinum) 25 mg (tabletki powlekane, 28 tabletek) we wskazaniu „Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych” w obwieszczeniu MZ, jako drugi lub dalszy rzut leczenia po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych, po włączeniu do grupy limitowej dla leków przeciwdepresyjnych innych, w której znajduje się wenlafaksyna (187).


Rada uzasadnia swoją decyzję tym, że nie udowodniono wyższej skuteczności klinicznej produktu leczniczego Valdoxan® nad innymi produktami stosowanymi w leczeniu depresji obecnie finansowanymi ze środków publicznych. Jednakże, ze względu na unikalny mechanizm działania oraz zadowalający profil bezpieczeństwa może on stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu dużych epizodów depresji przebiegających z zaburzeniami snu bez zwiększenia obciążenia dla płatnika publicznego.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów w dziedzinie leczenia chorób afektywnych [REDAKTOWANE] z dnia 23 marca 2012 roku dotyczącą zaproponowanych przez Radę Przejrzystości warunków refundacji preparatu Valdoxan® (agomelatine), brak jest uzasadnienia merytorycznego do restrykcji jakimi ta refundacja miałaby być objęta:

1. Leczenie pierwszorzutowe i drugorzutowe

W opinii ekspertów nie ma uzasadnienia merytorycznego, aby lek o skuteczności porównywalnej do innych preparatów stosowanych do inicjacji leczenia miał stanowić lek drugiego lub dalszego rzutu. Eksperci podkreślają, że obowiązujące wytyczne międzynarodowe oraz polskie standardy leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych rekomendują agomelatynę, jako lek pierwszego rzutu. Ponadto unikalny mechanizm działania zwiększający prawdopodobieństwo sukcesu rozpoczynania terapii, skuteczność, co najmniej porównywalna do innych leków stosowanych do inicjacji leczenia, dobre bezpieczeństwo i tolerancja wskazują na potrzebę traktowania agomelatyny jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

2. Proponowane stosowanie agomelatyny „po przynajmniej 4 miesiącach udokumentowanego nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych”



Zdaniem ekspertów skuteczność obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych ocenia się po 4-6 tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii. W tym okresie działanie leków jest zauważalne w badaniach klinicznych i możliwe do oceny za pomocą powszechnie używanych skal np.: Skala Depresji Hamiltona, Skala Depresji Montgomery-Asberg. Przyjmuje się, że brak stwierdzonej skuteczności leku po 4-6 tygodniach pozwala z dużym prawdopodobieństwem prognozować brak efektu leczenia w późniejszym czasie. Na tej podstawie należy uznać, że lek przeciwdepresyjny drugiego rzutu to lek podawany po upływie nie więcej niż 6 tygodni, a lek kolejnego wyboru po upływie 12 tygodni. Eksperci nie znają wyników badań, które wskazywałyby na konieczność oczekiwania przez 4 miesiące (17 tygodni) na włączenie kolejnego leku przeciwdepresyjnego. **Propozycja stosowania agomelatyny dopiero po upływie 4 miesięcy nieskutecznej terapii innymi lekami, w opinii ekspertów, nie ma żadnego naukowego uzasadnienia.**

3. Udokumentowanie nieskutecznego stosowania innych leków przeciwdepresyjnych

Zdaniem ekspertów, w kontekście poprzedniego punktu, rozważania dotyczące sposobu dokumentowania nieskutecznego stosowania leków przeciwdepresyjnych wydają się bezpodstawne.

4. Zasadność umieszczenia agomelatyny w oddzielnej grupie limitowej

W opinii ekspertów, ze względu na unikalny mechanizm działania (agonista receptorów melatoninergicznych MT1 i MT2 oraz antagonistę receptora serotoninergicznego 5HT1C), podkreślany również przez Radę Przejrzystości, **uzasadnione jest umieszczenie agomelatyny w osobnej grupie limitowej.**

5. Grupy chorych, które w największym stopniu mogłyby skorzystać z leczenia agomelatyną

Zdaniem ekspertów działanie agomelatyny na szerokie spektrum objawów depresyjnych i zadowalający profil tolerancji i bezpieczeństwa, pozwala na stosowanie leku bez ograniczeń u chorych z dużym epizodem depresji.

W Tab. 10 przedstawiono stanowiska innych agencji HTA w sprawie finansowania agomelatyny (Valdoxan®) ze środków publicznych.

Tab. 10
Rekomendacje w sprawie finansowania agomelatyny (Valdoxan®) ze środków publicznych.

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko i uzasadnienie
PBAC, Australia	Marzec 2012 ⁵⁹	Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony , ponieważ nie wykazano większej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny nad lekami z grupy SSRI oraz porównywalnej skuteczności i większego bezpieczeństwa w porównaniu z wenlafaksyną.
	Lipiec 2011 ⁶⁰	Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony , ponieważ nie wykazano większej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa agomelatyny nad lekami z grupy SSRI.
	Listopad 2010 ⁶¹	Wniosek o finansowanie agomelatyny został odrzucony ze względu na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej i wybór niewłaściwego komparatora.
HAS, Francja	Luty 2009 ⁶²	HAS rekomenduje finansowanie agomelatyny ze środków publicznych. Poziom refundacji 65%. Jednakże HAS podkreśla, że chciałby otrzymać wyniki długoterminowego badania agomelatyny (okres monitorowania 1 rok) w celu udokumentowania następujących parametrów w rzeczywistych warunkach klinicznych: charakterystyka leczonych pacjentów, warunki stosowania agomelatyny (m.in. dawka, czas trwania leczenia), częstość przerywania leczenia wraz z przyczynami, skuteczność leczenia, wpływ terapii na jakość życia pacjentów, skutki społeczne i/lub zawodowe leczenia, bezpieczeństwo.

9 Dotychczasowe finansowanie

Agomelatyna (Valdoxan®), zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., nie jest finansowana ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.

Zgodnie z powyższym obwieszczeniem lekami przeciwdepresyjnymi refundowanymi w Polsce w leczeniu depresji są:

- amitryptylina, klomipramina (grupa limitowa 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe);
- fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina (184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny),
- mianseryna (225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna),
- moklobemid (227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid),
- tianeptyna, trazodon, wenlafaksyna (187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne).

Dane refundacyjne dla wymienionych wyżej leków zestawiono w Tab. 11.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych agomelatyny (Valdoxan®) we wskazaniu: leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w ramach odrębnej grupy limitowej.

Należy podkreślić, że zgodnie z pismem [redacted] polskie środowisko psychiatryczne wyraża jednoznaczne poparcie dla objęcia refundacją agomelatyny, jako pierwszego od 15 lat innowacyjnego leku przeciwdepresyjnego, którego skuteczność, bezpieczeństwo, a przede wszystkim unikatowy mechanizm działania dają nadzieję na leczenie wielu chorych na depresję. Eksperti podkreślają również, że agomelatyna jest refundowana w wielu krajach europejskich, wzbogacając grupę leków stosowanych w leczeniu depresji, choroby stanowiącej problem nie tylko w kategoriach medycznych, ale również ekonomicznych (koszty absencji i utraconej produktywności).

Tab. 11

Dane refundacyjne dotyczące leków przeciwdepresyjnych (źródło: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.).⁵⁴

Substancja czynna	Nazwa preparatu	Grupa limitowa	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP,	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	1. We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia; 2. Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	1. Neuralgie, ból neuropatyczny	30% (1), bezpłatny (2)
Clomipraminum	Anafranil, Anafranil SR 75	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	bezpłatny
Fluoxetinum	Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoksetyna EGIS, Fluoxetin Polpharma, Fluxemed, Seronil,	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytnu zwrotnego serotoniny	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Fluvoxaminum	Fevarin	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytnu zwrotnego serotoniny	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%

Substancja czynna	Nazwa preparatu	Grupa limitowa	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Mianserinum	Deprexolet, Lerivon, Miansec, Miansec 30, Miansegen,	225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Moclobemidum	Aurorix, Mobemid, Moklar	227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO – moklobemid	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Paroxetinum	Arketis, Parogen, Paroxinor, Paxtin 20, Paxtin 40, Rexetin, Seroxat, Xetanor 20 mg	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Sertralinum	Asentra, Asertin 100, Asertin 50, Miravil, Sertagen, Sertralina KRKA, Sertraline Arrow, Sertralinum 123ratio, Sertramorm, Setalof, Stimuloton, Zolof	184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Tianeptinum	Coaxil, Tianesal	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%
Trazodonum	Triticco CR	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	30%

Agomelatyna (Valdoxan®) w leczeniu epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego.

Substancja czynna	Nazwa preparatu	Grupa limitowa	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Venlafaxinum	Alventa, Axyven, Efectin ER 150, Efectin ER 75, Efevelon SR, Faxigen XL 150 mg, Faxigen XL 37,5 mg, Faxigen XL 75 mg, Faxolet ER, Jarvis 75, Lafactin, Olivexya, Oriven, Prefaxine, Symfaxin ER, Velafax, Velafax XL, Velafax ER, Venlabax MR 150, Venlabax MR 75, Venlafaxine Bluefish XL, Venlectine	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bólowa polineuropatia cukrzycowa	30%




10 Grupa limitowa

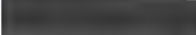
Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych agomelatyny (Valdoxan®) we wskazaniu: leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w ramach odrębnej grupy limitowej.

Na podstawie Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. art. 15 ust. 2⁶³ do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Agomelatyna jest środkiem o silnym działaniu agonistycznym na receptory melatoninergiczne M1 i M2. Lek ten wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów serotoninergicznych. Takie właściwości pozwalają zakwalifikować agomelatynę do leków przeciwdepresyjnych o unikalnym profilu farmakologicznym, co wyróżnia ją spośród innych leków przeciwdepresyjnych.

Według opinii polskich ekspertów przytoczonej w rozdziale 8 mechanizm działania agomelatyny, unikalny dla tego leku, uzasadnia umieszczenie leku w osobnej grupie limitowej. 

 w związku z odmiennym od dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych mechanizmem farmakologicznym należy umieścić agomelatynę w osobnej grupie limitowej, a umieszczenie leku w grupie wenlafaksyny, zdaniem profesora, wydaje się być nieporozumieniem.

11 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

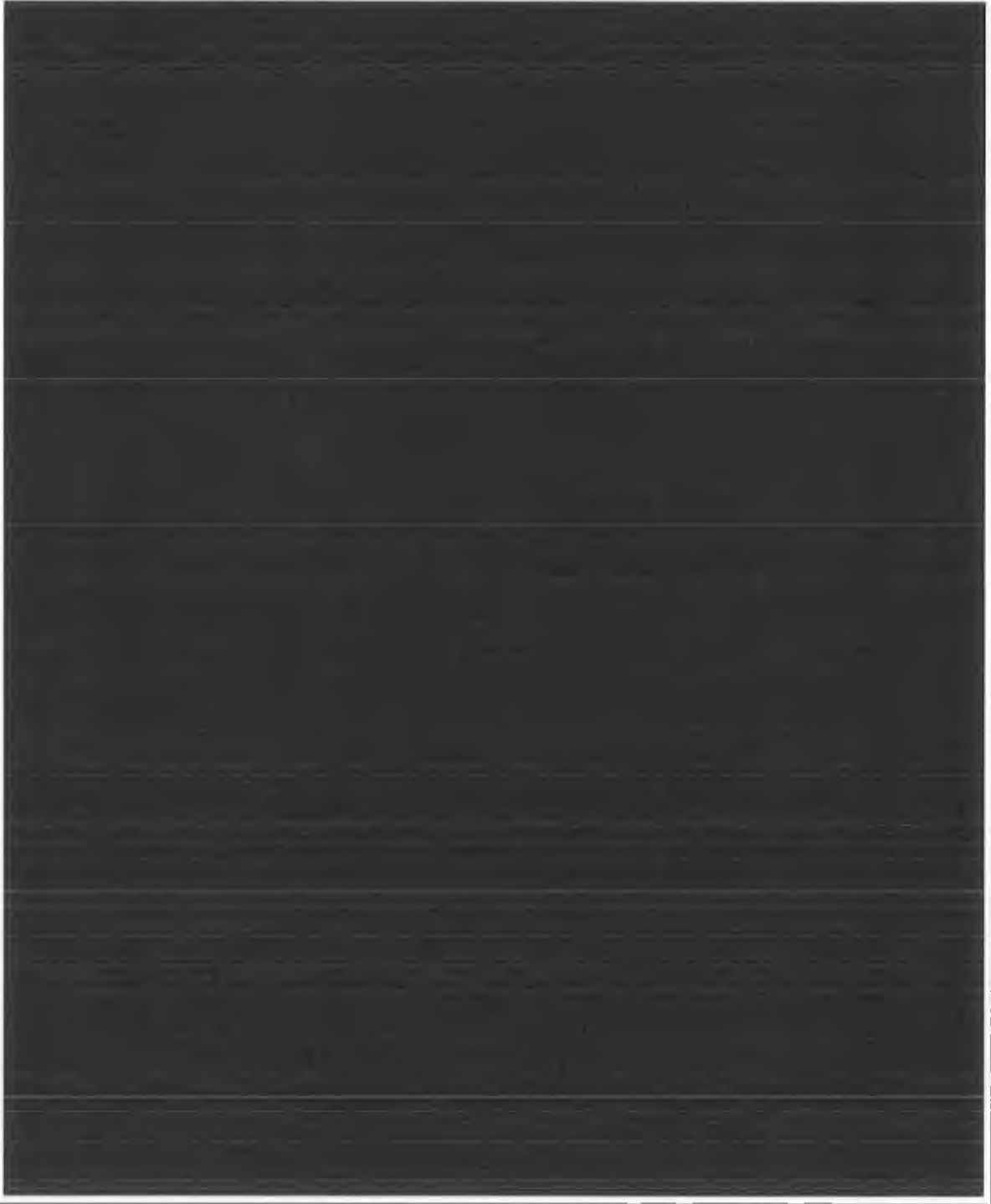
Tab. 12 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

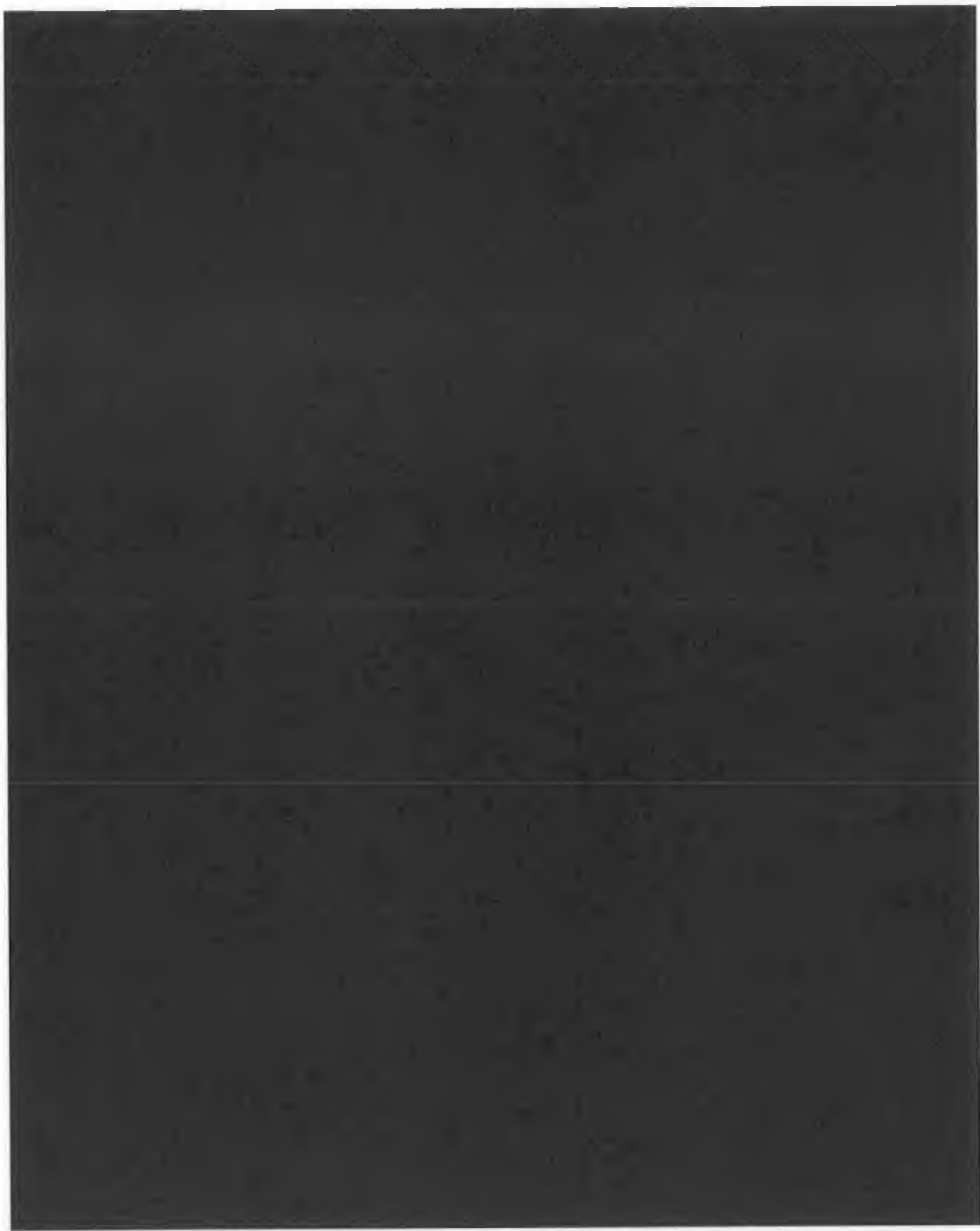
Tab. 12
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Pacjenci	Dorośli z dużym epizodem depresyjnym (czyli tzw. depresją typu MDD, ang. <i>major depressive disorder</i>)
Interwencja	Agomelatyna (Valdoxan®), w dawce 25-50 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci tabletek doustnych
Komparator	Leki przeciwdepresyjne (grupa ATC: N06A) finansowane z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych (tzw. badaniach <i>head-to-head</i>): <ul style="list-style-type: none">• fluoksetyna• paroksetyna• sertralina• wenlafaksyna Komparator połączony - leki z grup refundacyjnych 184.0 i 187.0, dla których istnieją dowody bezpośrednie.
Miary efektów	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D)• zmiana nasilenia objawów, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS)• poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI)• wpływ leczenia na jakość snu• wpływ leczenia na odczuwanie lęku• wpływ leczenia na zdolność odczuwania przyjemności (anhedonia)• wpływ leczenia na funkcje seksualne Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach

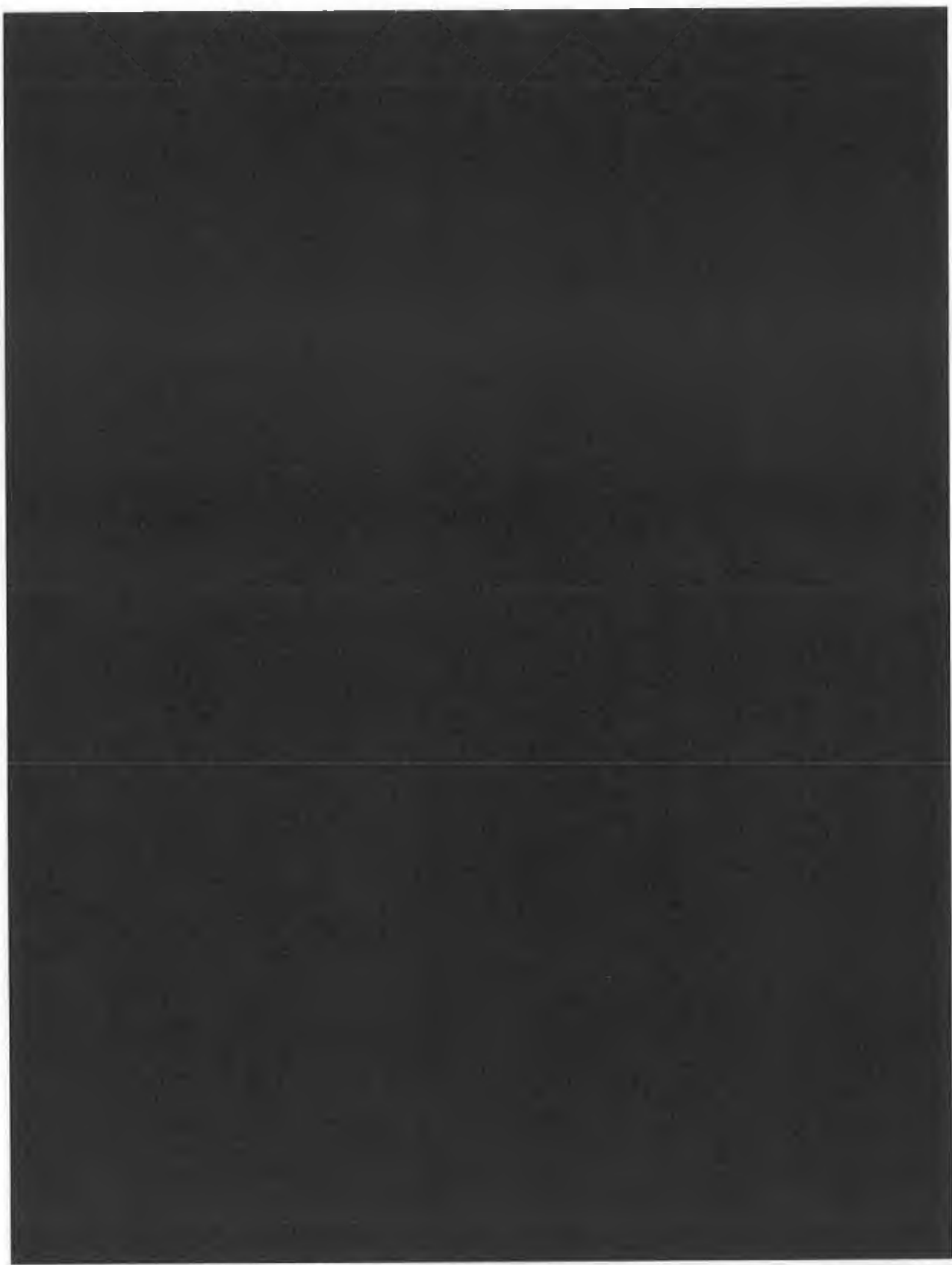


12 ANEKS











[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

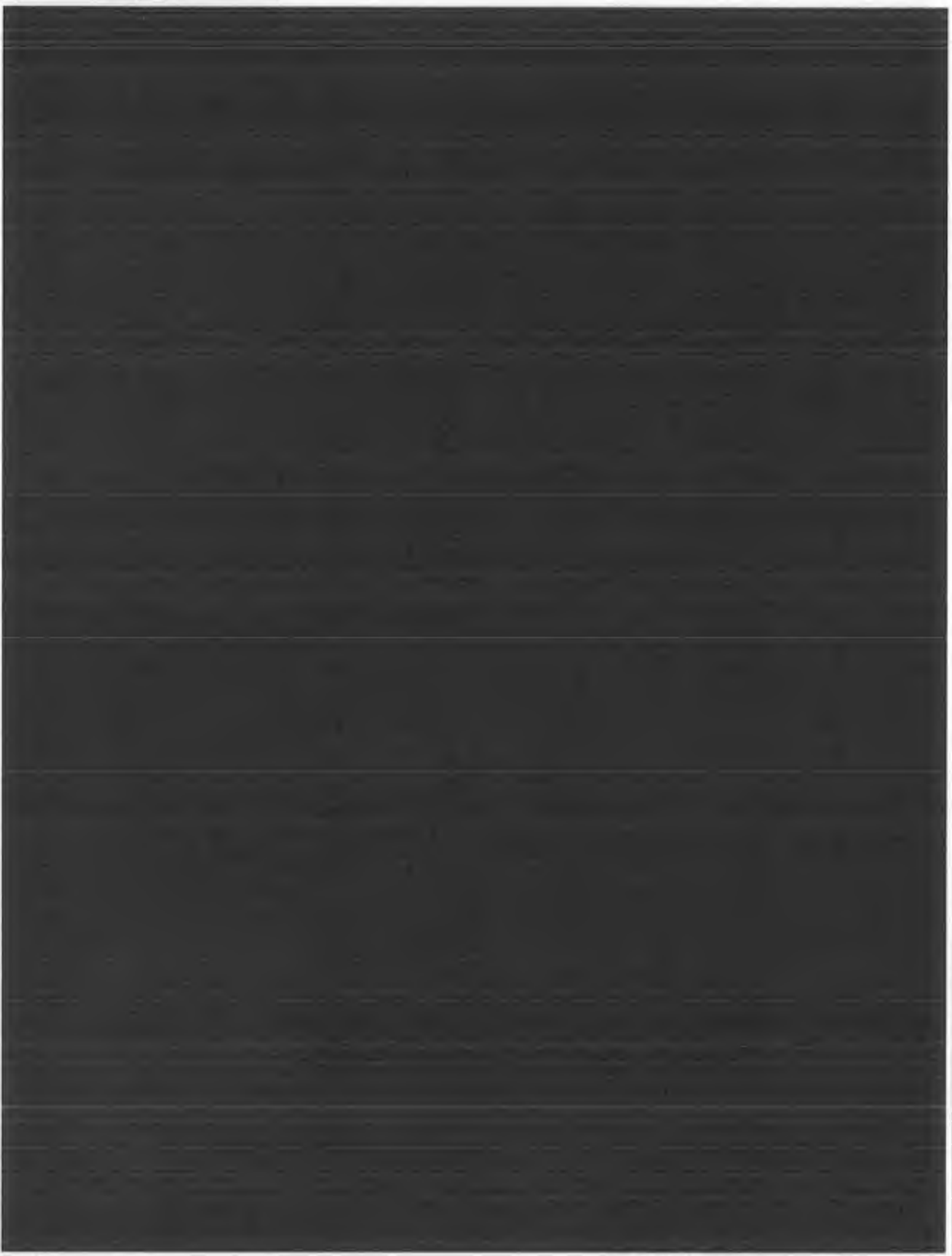


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

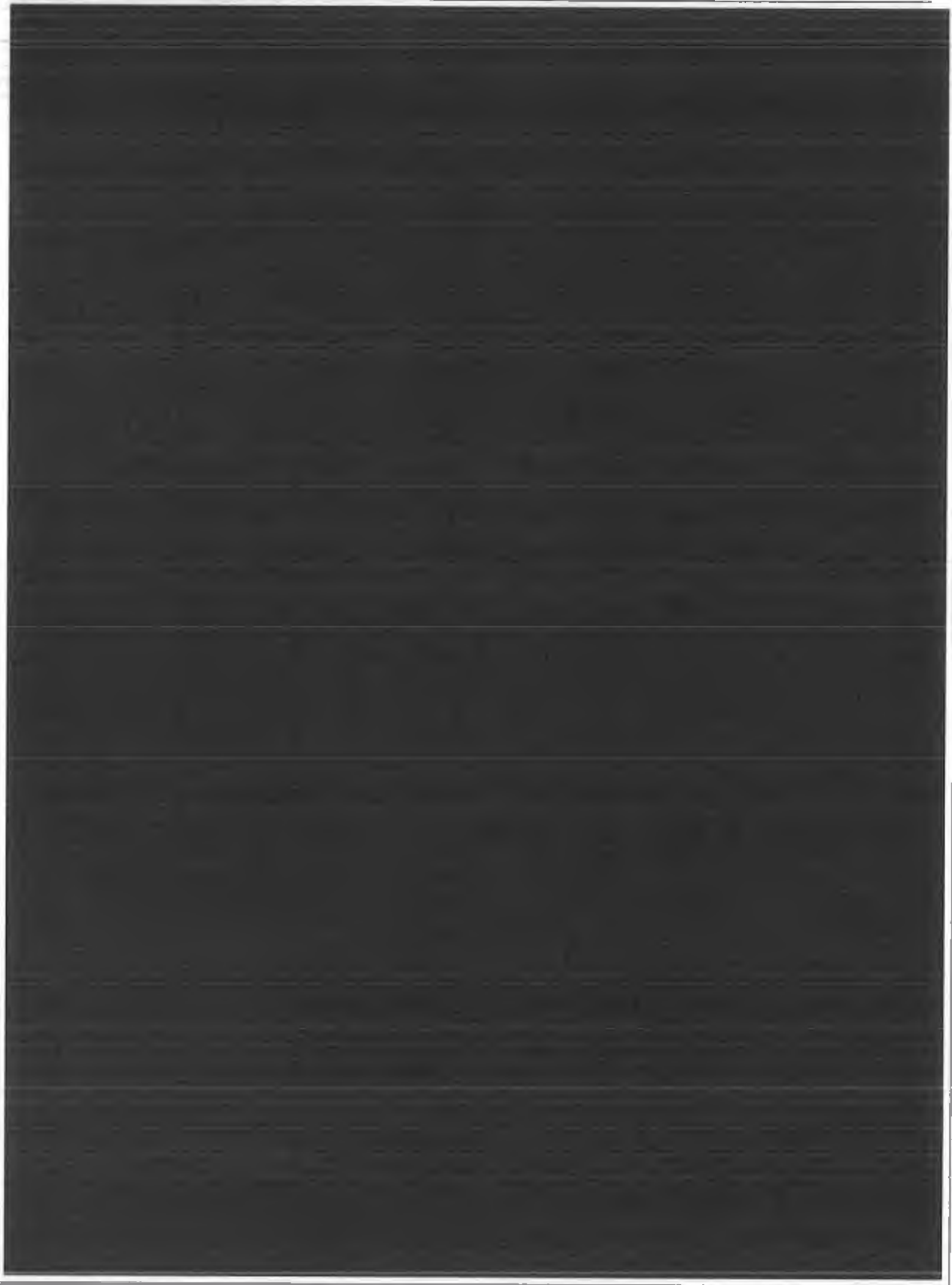
[REDACTED]

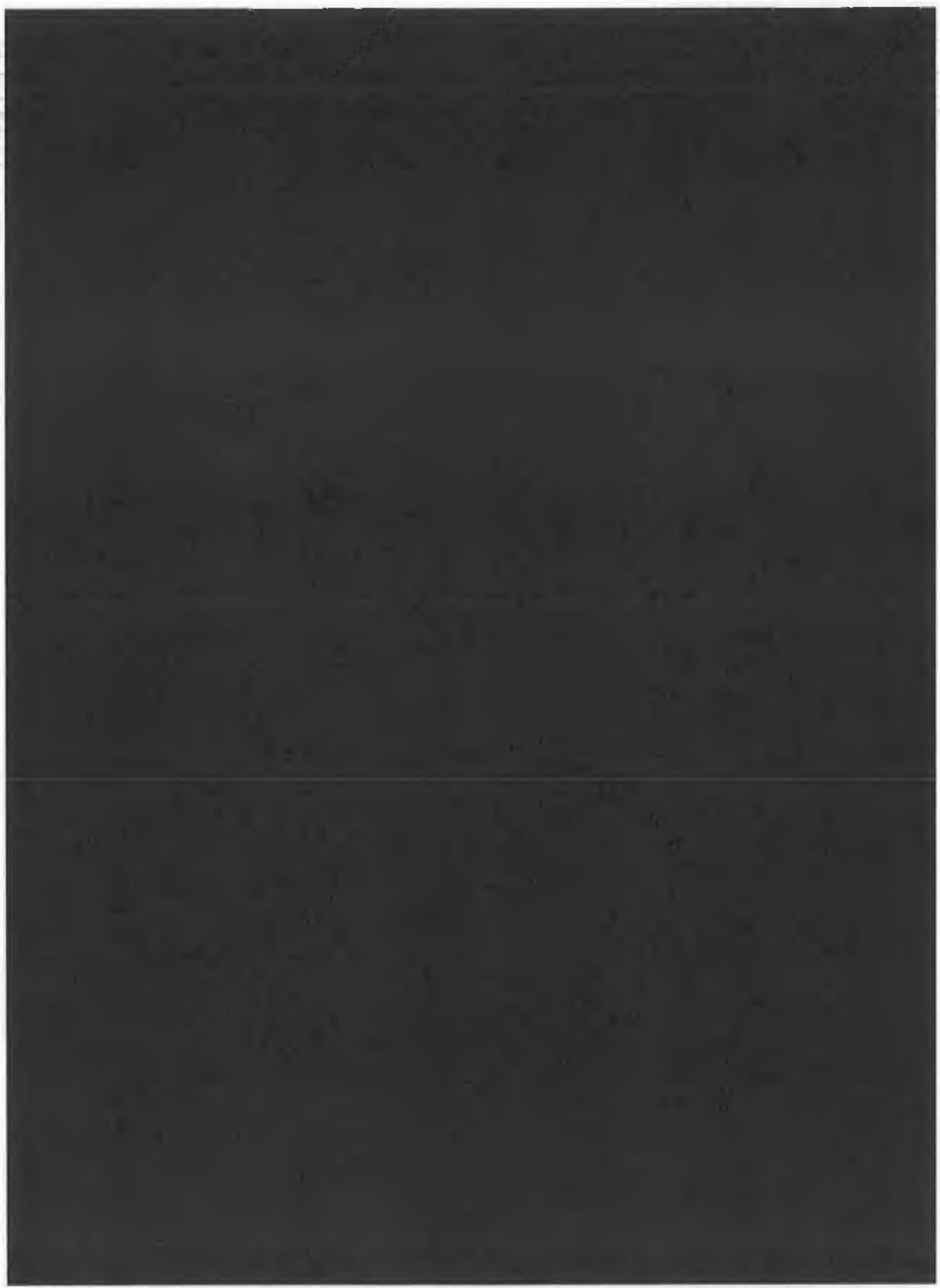
[REDACTED]

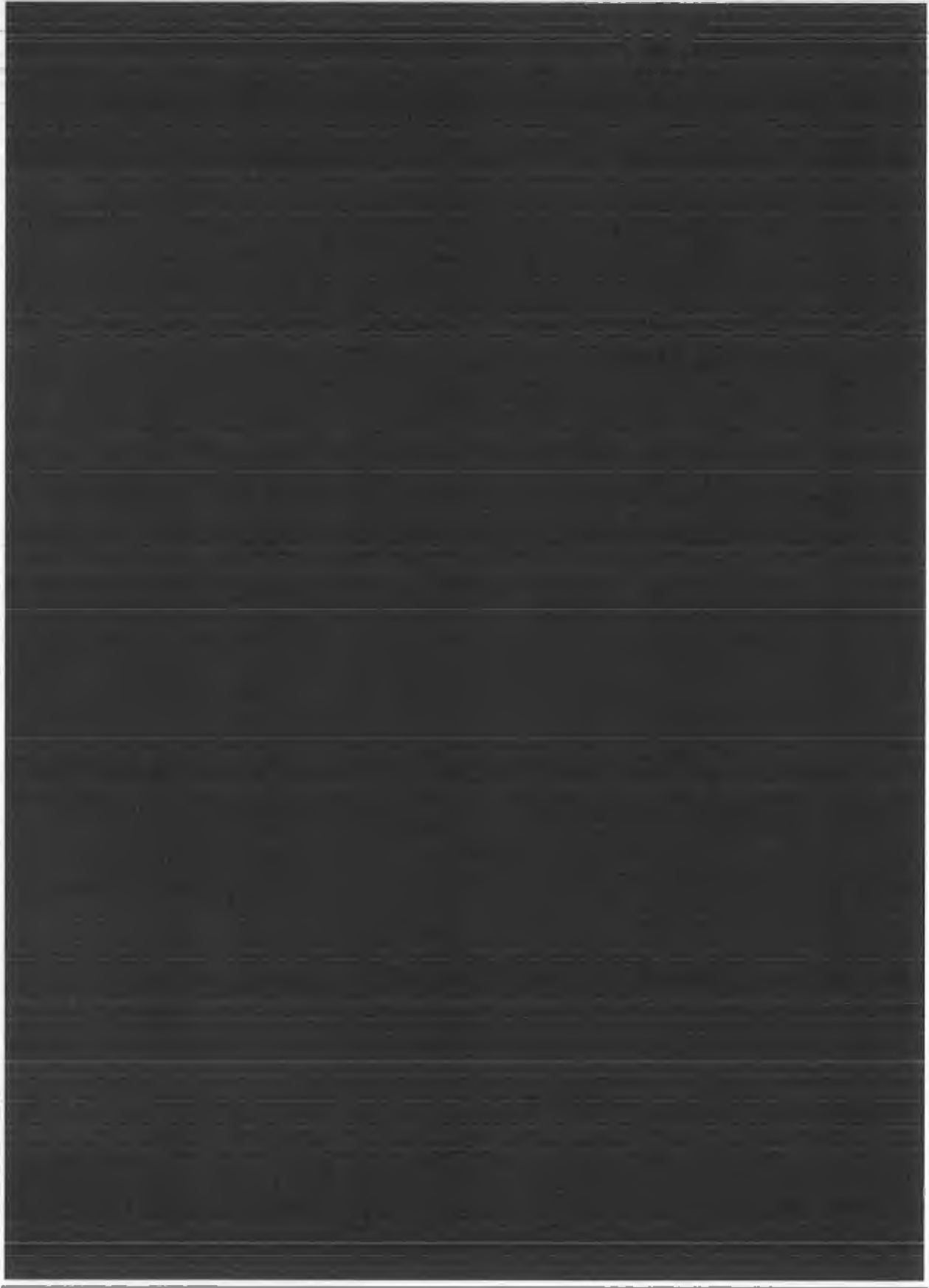
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



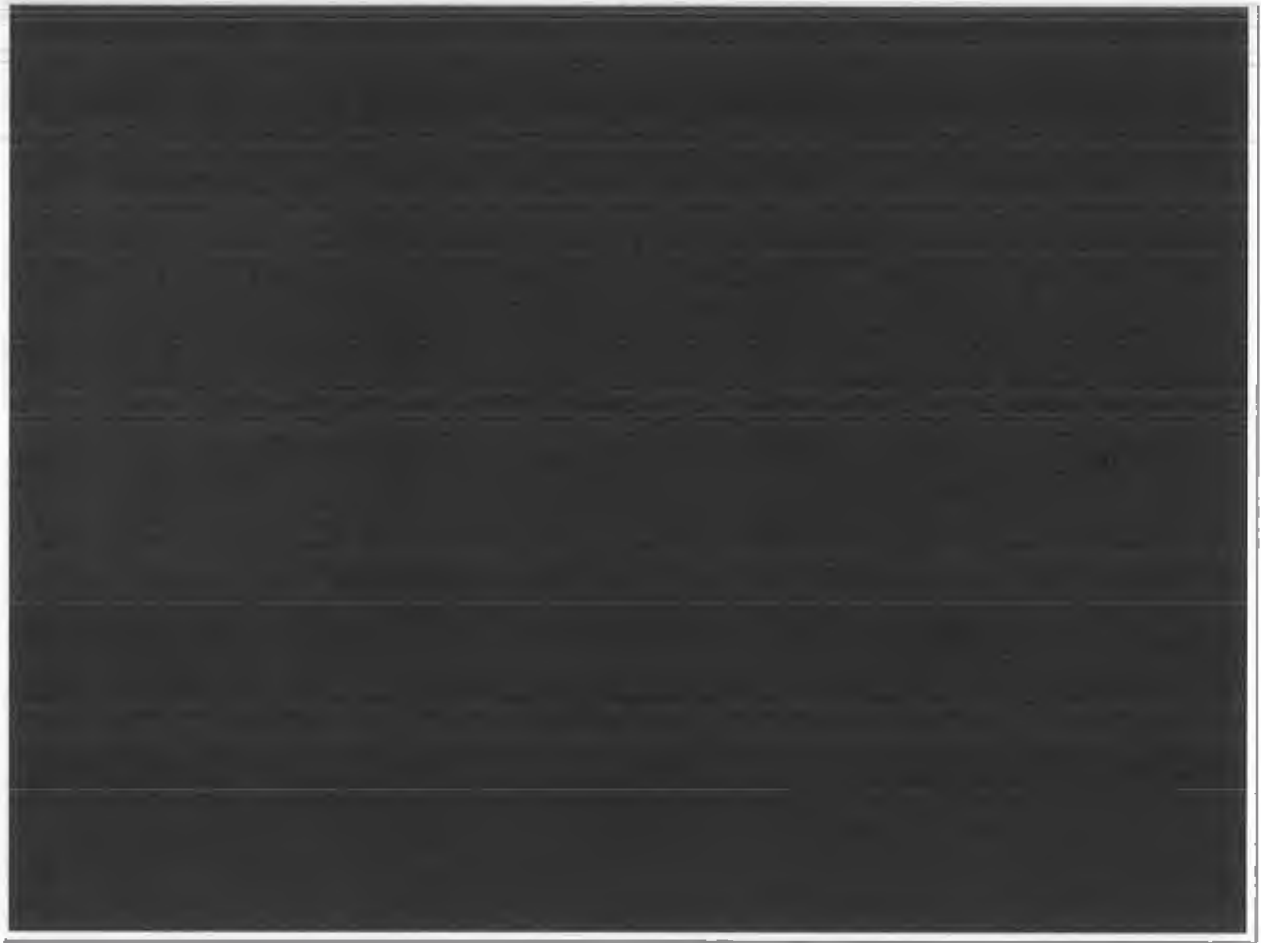
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]

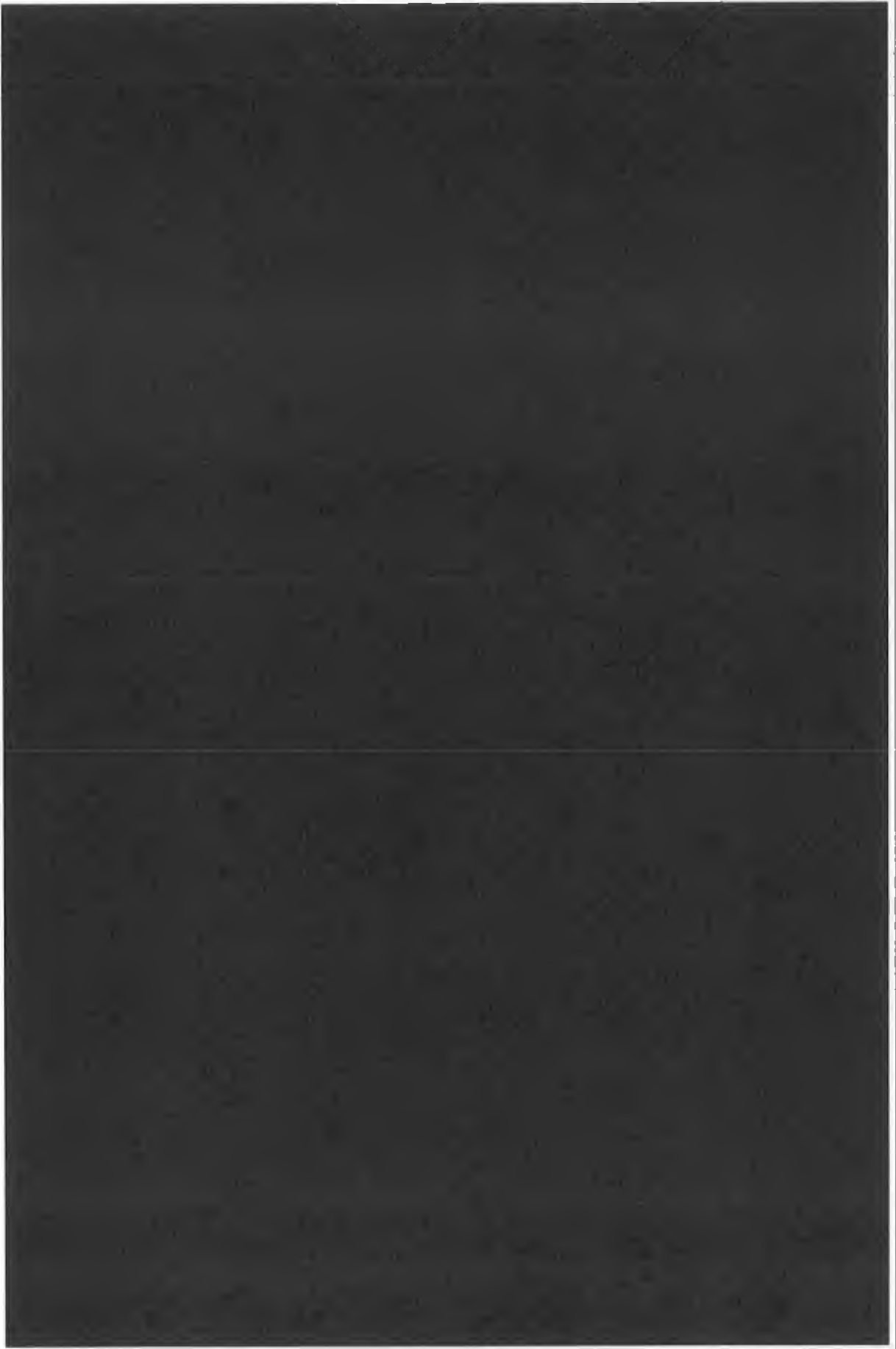
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]











12.10 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 11.09.2013. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
• opis problemu zdrowotnego	Rozdział 1
• opis technologii opcjonalnych	Rozdział 6
• przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
• porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z lekami przeciwdepresyjnymi finansowanymi z budżetu państwa, z którymi agomelatynę porównywano bezpośrednio w randomizowanych badaniach klinicznych: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna.
• wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
• zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
<ul style="list-style-type: none">informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej ⁶⁴
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy.

SPIS TABEL

Tab. 1 Chorobowość roczna oraz chorobowość w ciągu życia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych z podziałem na państwa o wysokim i średnim/niskim dochodzie. ^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.}	18
Tab. 2 Leki przeciwdepresyjne w poszczególnych rodzajach depresji. ³³	30
Tab. 3 Leki przeciwdepresyjne rekomendowane przez CANMAT w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych. ⁴²	34
Tab. 4 Działania niepożądane agomelatyny (Valdoxan®) raportowane podczas badań klinicznych.	40
Tab. 5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa agomelatyny (Valdoxan®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.....	42
Tab. 6 Działania niepożądane fluoksetyny (Fluxemed®) raportowane podczas badań klinicznych.	49
Tab. 7 Raportowane działania niepożądane paroksetyny (Paroxinor®).	54
Tab. 8 Raportowane działania niepożądane sertraliny (Asentra®).	60
Tab. 9 Działania niepożądane wenlafaksyny (Symfaksin®) raportowane podczas badań klinicznych.	65
Tab. 10 Rekomendacje w sprawie finansowania agomelatyny (Valdoxan®) ze środków publicznych.....	71
Tab. 11 Dane refundacyjne dotyczące leków przeciwdepresyjnych (źródło: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.). ⁵⁵	73
Tab. 12 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	77

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Fazy leczenia depresji (źródło: Quaseem 2008).....	29
Ryc. 2 Schemat budowy cząsteczki agomelatyny.	37



PIŚMIENNICTWO

- ¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leku Valdoxan® (agomelatinum) we wskazaniu: „leczenie dużych epizodów depresyjnych”, jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-05-2012-Valdoxan/U_5_17_RP_20120227_stanowisko_5_Valdoxan_%28agomelatinum%29_31i.pdf [dostęp 27.09.2013]
- ² Pismo Ministra Zdrowia skierowane do firmy Servier Polska Sp z o.o. z Decyzją nr RODN6407/01/13.
- ³ Kaplan HI, Sadoch BJ, Sadoch VA, Psychiatria Kliniczna wyd. II pod red. Sławomira K. Sidorowicza, U&P Wrocław 2004
- ⁴ Pużyński S. Depresje i zaburzenia afektywne. Wydanie II. PZWL, Warszawa 1999
- ⁵ Depression. A Global Crisis. World Mental Health Day, October 10 2012. World Federation for Mental Health
http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf [dostęp 11.09.2013]
- ⁶ Cleare A. Choroba afektywna jednobiegunowa (depresja nawracająca) [w]: Wright P., Stern J., Phelan M. Psychiatria. Tom 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008
- ⁷ World Health Organization. Figures and facts about suicide. WHO, Geneva, 1999.
- ⁸ Moller HJ. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;418:73-80.
- ⁹ Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Medicine 2011, 9:90.
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/90> [dostęp 11.09.2013]
- ¹⁰ Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2012 r. Stan w dniu 31 XII. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_655_PLK_HTML.htm [dostęp 11.09.2013]
- ¹¹ Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. Biuletyn Statystyczny Ministerstwa Zdrowia 2003.

- 12 Wojnar M, Drożdż W, Araszkiwicz M, Latkowski B, Nawacka-Pawlaczyk D, Urbański R. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002;2(3):187-98.
- 13 Drożdż W., Wojnar M., Araszkiwicz M., Nawacka-Pawlaczyk D., et al. The study of the prevalence of depressive disorders in primary care patients in Poland. *Wiad.Lek.* 2007;60(3-4):109-113.
- 14 Kozubski W, Araszkiwicz A, Wojnar M, Nawacka-Pawlaczyk D. Prevalence of depression in neurological outpatients. DEPEND study. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37(1):9-21.
- 15 Wojnar M, Drod W, Araszkiwicz A, Szymański W, et al. Assessment and prevalence of depression in women 45-55 years of age visiting gynecological clinics in Poland: screening for depression among midlife gynecologic patients. *Arch Women Ment Health* 2003;6(3):193-201.
- 16 Psychiatria Kliniczna pod red. A.Bilikiewicza, S. Pużyńskiego, J. Rybakowskiego, J. Wciórki, U&P Wrocław 2002, tom 2
- 17 Świącicki Łukasz. Depresje – definicja, klasyfikacja, przyczyny. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2002;2(3):151-60.
- 18 World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva 1992
- 19 American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- 20 <http://online.synapsis.pl/Slovnicek/Anhedonia.html> [dostęp 11.09.2013]
- 21 Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2008;10(3):291-9.
- 22 Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;58(11):843-53.
- 23 Jaeschke R, Siwek M, Grabski B, Dudek D. Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych. *Psychiatria* 2010;7(5):189-97.
- 24 <http://online.synapsis.pl/Lek-depresyjny-paniczny-nerwicowy/Lek-depresyjny.html> [dostęp 11.09.2013]
- 25 Dobrzyńska E, Pawłowski T, Kiejna A. Współwystępowanie objawów lękowych i depresyjnych z chorobą niedokrwienną serca. *Adv Clin Exp Med* 2005;14(5):1071-6.
- 26 Heitzman J. Zaburzenia snu – przyczyna czy skutek depresji? *Psychiatria Polska* 2009;XLIII(5):499-11.
- 27 Wichanik A. Współwystępowanie depresji i zaburzeń snu.



http://www.sen-institut.pl/PDF/Wyklad_Wspolwystepowanie_depresji_i_zaburzen_snu.pdf
[dostęp 11.09.2013]

²⁸ Landowski J. Patogeneza dysfunkcji seksualnych w depresji. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2003;3(1):23-5

²⁹ Heitzman J. Dysfunkcje seksualne w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2003;3(1):33-8.

³⁰ Rybakowski J, Kiejna A, Nawacka-Pawlaczyk D, Kargul M. Obraz i leczenie kolejnych epizodów depresji (wyniki polskiego badania wielośrodkowego).

http://www.afektywni.pl/upload/file/arttykul_15.pdf [dostęp 11.09.2013]

³¹ Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;18;149(10):725-33.

³² Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007;1:11-5.

³³ Jaracz J. Farmakologiczna profilaktyka depresji okresowo nawracającej. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2007;1:31-3.

³⁴ 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 Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:334-85.

³⁵ Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

<http://www.wfsbp.org/activities/wfsbp-treatment-guidelines.html> [dostęp 11.09.2013]

³⁶ American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p.

<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24158> [dostęp 11.09.2013]

³⁷ American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000 Apr;157(4 Suppl):1-45.

³⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. Issued: October 2009. NICE clinical

guideline 90. <http://guidance.nice.org.uk/CG90/NICEGuidance/pdf/Englis> [dostęp 11.09.2013]

³⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. Issued: December 2004. NICE clinical guideline 23.

<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10958> [dostęp 11.09.2013]

⁴⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes (terminated appraisal). Issue date: July 2011. NICE technology appraisal 231.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13539/55586/55586.pdf> [dostęp 11.09.2013]

⁴¹ Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 2009;117:-1-64.

⁴² Charakterystyka Produktu Leczniczego Valdoxan®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf [dostęp 25.10.2013]

⁴³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion for Valdoxan. 19 September 2013.


http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000915/WC500150139.pdf [dostęp 22.10.2013]

⁴⁴ Hale A, Corral RM, Mencacci C, et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:305-14.

⁴⁵ Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):109-20.

⁴⁶ Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-33.

⁴⁷ Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1723-32.



⁴⁸ L o H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(5):239-47.

⁴⁹ Martinotti G, Sepede G, Gambi F et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:487-91.

⁵⁰ Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(5):271-80.

⁵¹ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymaga n, jakie muszą spe nia  analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostę 29.07.2013]

⁵² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁵³ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06A [dostę 20.09.2013]

⁵⁴ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych lekw,  rodkw spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobw medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32785> [dostę 30.10.2013]

⁵⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluxemed®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Fluxemed_20mg.pdf [dostę 25.09.2013]

⁵⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Paroxinor®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Paroxinor_20_tabl_powl.pdf [dostę 25.09.2013]

⁵⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Asentra®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Asentra_50_100.pdf [dostę 25.09.2013]

⁵⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Symfaksin®.

http://leki.urpl.gov.pl/files/Symfaksin_ER_75_kaps.pdf [dostę 25.09.2013]

⁵⁹ Decyzja PBAC z marca 2012 w sprawie finansowania agomelatyny.

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/agomelatine> [dostęp 25.10.2013]

⁶⁰ Decyzja PBAC z lipca 2011 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych agomelatyny.

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-agomelatine-july11> [dostęp 25.10.2013]

⁶¹ Decyzja PBAC z listopada 2010 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych agomelatyny.

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-agomelatine-nov10> [dostęp 25.10.2013]

⁶² Decyzja HAS z listopada 2009 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych agomelatyny.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/valdoxan_ct_6808_2011-01-26_12-31-52_729.pdf [dostęp 25.10.2013]

⁶³ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).



