



# Wortioksetyna (Brintellix<sup>®</sup>) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2018

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o., ul. Marszałkowska 142,  
00-061 Warszawa



# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów .....</b>	<b>3</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>7</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.2 Etiologia i patogenezą .....	11
2.2.1 Rozpoznawanie.....	13
2.2.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	17
2.2.3 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
2.2.4 Aktualne postępowanie medyczne .....	22
2.2.5 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
<b>3 Schemat PICOS .....</b>	<b>68</b>
3.1 Wybór populacji docelowej .....	68
3.2 Interwencja.....	69
3.2.1 Charakterystyka interwencji .....	69
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	74
3.3 Komparatory.....	82
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	82
3.3.2 Charakterystyka komparatorów.....	85
3.4 Efekty zdrowotne.....	104
3.5 Rodzaj i jakość dowodów .....	105
<b>4 Podsumowanie .....</b>	<b>106</b>
<b>5 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu depresji – stan na dzień 1 stycznia 2019 roku .....</b>	<b>107</b>
<b>6 Aneks 1. Poziom wiarygodności danych i siła założeń wg WFSBP .....</b>	<b>117</b>
<b>7 Aneks 2. Poziom wiarygodności danych i siła rekomendacji wg BAP .....</b>	<b>118</b>
<b>8 Aneks 3. Poziom wiarygodności danych i siła rekomendacji wg SHN .....</b>	<b>119</b>
<b>9 Aneks 4. Poziom wiarygodności danych wg CANMAT .....</b>	<b>120</b>
<b>10 Aneks 5. Kategorie rekomendacji wg VA/DoD.....</b>	<b>121</b>
<b>11 Spis tabel .....</b>	<b>122</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>124</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>BAP</b>	British Association for Psychopharmacology
<b>BDI</b>	Inwentarz (skala depresji) Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i> )
<b>BT/AS</b>	terapia behawioralna z planowaniem aktywności (ang. <i>behaviour therapy/ activity scheduling</i> )
<b>CANMAT</b>	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment
<b>CBT</b>	terapia kognitywno-behawioralna (ang. <i>cognitive behaviour therapy</i> )
<b>CHAD</b>	choroba afektywna dwubiegunowa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>EW</b>	elektrowstrząsy
<b>GAF</b>	Całościowa ocena funkcjonowania (ang. <i>Global Assessment of Functioning</i> )
<b>HCL</b>	kwestionariusz objawów hipomanii (ang. <i>Hypomania Checklist</i> )
<b>HDRS</b>	Skala depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> )
<b>MAO</b>	inhibitory monoaminooksydazy (ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> )
<b>NAHTA</b>	The International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>PT</b>	psychoterapia interpersonalna (ang. <i>interpersonal psychotherapy</i> )
<b>LPD</b>	leki przeciwdepresyjne
<b>MADRS</b>	Skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> )
<b>MAO</b>	monoaminooksydaza (ang. <i>monoamine oxidase</i> )
<b>MAOI</b>	inhibitory monoaminooksydazy (ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> )
<b>MBC T</b>	terapia kognitywna oparta na uważności (ang. <i>mindfulness-based cognitive therapy</i> )
<b>MDD</b>	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (ang. <i>major depression disorder</i> )
<b>MECT</b>	podtrzymująca terapia EW (ang. <i>maintenance electroconvulsive therapy</i> )
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>o. u. n.</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PHQ-9</b>	Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta 9 (ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i> )
<b>SAD</b>	sezonowe zaburzenia afektywne (ang. <i>seasonal affective disorder</i> )
<b>SNRI</b>	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i> )
<b>SSRI</b>	selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> )
<b>TCA</b>	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tricyclic antidepressant</i> )
<b>TMS</b>	przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i> )
<b>VNS</b>	stymulacja nerwu błędnego (ang. <i>vagus nerve stimulation</i> )
<b>WFSBP</b>	Federation of Societies of Biological Psychiatry
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

**ZO-K**

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne

# Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej w kontekście oceny zasadności finansowania ze środków publicznych wertioksetyny (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Zespół depresyjny to zespół nerwicowy będący reakcją na przewidywaną lub dokonaną utratę ważnych dla człowieka wartości (np. życia, zdrowia). Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), depresja jest często występującym zaburzeniem psychicznym, charakteryzującym się smutkiem, utratą zainteresowania, poczuciem winy lub niską samooceną, zaburzeniami snu i apetytu, uczuciem zmęczenia oraz osłabieniem koncentracji. Depresja może mieć charakter długotrwały lub nawracający.

Szacuje się, że rozpowszechnienie MDD w Polsce wynosi 3,0% (4,0% wśród kobiet i 1,9% wśród mężczyzn). Uwzględniając liczbę dorosłych mieszkańców Polski, liczba dorosłych pacjentów z MDD to ok. 945 387. Zapadalność na depresję w populacji generalnej wynosi 10-17%. Dodatkowo choroba ta wykazuje ciągłą tendencję wzrostową w zakresie zachorowalności, wzrastającej liczby niepełnosprawności oraz samobójstw.

W skład zasad postępowania w przypadku leczenia depresji wchodzi:

- prawidłowe rozpoznanie zgodne z kryteriami diagnostycznymi,
- rozpoznanie i leczenie współistniejących schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych,
- ocena ryzyka samobójstwa,
- budowanie relacji terapeutycznej opartej na współpracy z pacjentem,
- wybór najbardziej optymalnej metody leczenia,
- monitorowanie wyników terapii, tolerancji i efektów ubocznych, w początkowej fazie co 1-2 tygodnie, w późniejszym okresie co 2-6 tygodni (w zależności od postępów leczenia),
- odpowiedni czas prowadzenia leczenia zarówno fazy ostrej (czas od rozpoczęcia terapii do osiągnięcia remisji objawowej) jak i leczenia podtrzymującego remisję choroby,
- ocena ryzyka wystąpienia interakcji między proponowanymi lekami antydepresyjnymi a stosowanymi przez pacjenta innymi środkami farmakologicznymi,
- przeprowadzenie podstawowych badań laboratoryjnych, jeśli istnieją uzasadnione przesłanki (szczególnie w celu oceny funkcjonowania wątroby i tarczycy),
- wykluczenie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Spośród wszystkich osób chorych na depresję leczonych farmakologicznie poprawę stanu zdrowia, określaną jako zmniejszenie o przynajmniej 50% liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona, stwierdza się u około 60-70% leczonych. Wydaje się więc, że dużym wyzwaniem jest ustalenie takiego postępowania terapeutycznego, by zwiększyć tę stosunkowo niską odpowiedź na leczenie w pierwszej linii.

Najczęściej w wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów lekoopornych lub po niepowodzeniu leczenia lekami przeciwdepresyjnymi wskazywanych jest kilka możliwości:

- optymalizacja stosowanej kuracji,
- potencjalizacja działania leku,
- zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny,
- dołączenie drugiego leku do stosowanej kuracji.

Według wytycznych klinicznych wortioksetyna jest nowym lekiem, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych.

Obecnie wortioksetyna nie jest refundowana w Polsce.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych leczenia wortioksetyną w ramach nowej grupy limitowej w refundacji aptecznej. We wnioskowanym wskazaniu uwzględniono populację chorych po niepowodzeniu lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami typu SSRI lub SNRI. Przyjęte podejście jest zgodne z przeprowadzonym badaniem klinicznym dla wortioksetyny, w którym również populacją byli pacjenci w drugiej linii leczenia.

Ustalono, że komparatorami w niniejszej analizie powinna być agomelatyna (jako lek, który refundacją objęty został stosunkowo niedawno, toteż prawdopodobieństwo zastępowania go przez wortioksetynę jest duże) oraz leki najczęściej wykorzystywane – sertralina (z grupy SSRI) i wenlafaksyna (z grupy SNRI).

W wyniku przeglądu literatury ustalono, że w analizie klinicznej w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa należy uwzględnić następujące punkty końcowe:

- zmiana nasilenia objawów depresji,
- remisja,
- odpowiedź na leczenie,
- zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD,
- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowanie należy przeprowadzić na randomizowanych badaniach klinicznych oraz analizach post-hoc randomizowanych badań klinicznych, na podstawie których należy przeprowadzić porównania pośrednie. W ramach analizy skuteczności praktycznej należy uwzględnić również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania opisowe.

# 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie zakresu raportu oceny technologii medycznej w kontekście oceny zasadności finansowania ze środków publicznych wortioksetyny (Brintellix<sup>®</sup>, wortioksetyna, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.; EAN 5702157142187) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDD, ang. *Major Depression Disorder*) u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) lub z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*).

Produkt leczniczy Brintellix<sup>®</sup> jest zarejestrowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych pacjentów. Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku we wskazaniu zawężonym do II linii leczenia, dla której dostępne są dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania wortioksetyny w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;



- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Termin „zaburzenia afektywne” (ang. *affective disorders*) zamiennie stosowane z wyrażeniem „zaburzenia nastroju” (ang. *mood disorders*) jest pojęciem ogólnym, a jego zakres i definicja wciąż podlegają dyskusji. Zgodnie z Międzynarodową klasyfikacją zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania (ICD-10), zaburzenia afektywne określa się jako grupę zaburzeń psychicznych, w których głównym objawem są zaburzenia nastroju związane z tzw. podłożem endogennym (Bilikiewicz 2002).

Zespołem depresyjnym określane jest zespół nerwicowy będący reakcją na przewidywaną lub dokonaną utratę ważnych dla człowieka wartości (np. życia, zdrowia) [Walden-Gałuszko 2016]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), depresja jest często występującym zaburzeniem psychicznym, charakteryzującym się smutkiem, utratą zainteresowania, poczuciem winy lub niską samooceną, zaburzeniami snu i apetytu, uczuciem zmęczenia oraz osłabieniem koncentracji.

Depresja może mieć charakter długotrwały lub nawracający i istotnie obniżać zdolność chorego do działania w pracy, szkole lub codziennym życiu. W skrajnych przypadkach może prowadzić do samobójstwa. Łagodna depresja może być leczona bez stosowania farmakoterapii, podczas gdy umiarkowana do ciężkiej – może wymagać przyjmowania leków i profesjonalnego leczenia [WHO 2014].

W psychiatrii europejskiej (w tym w Polsce) stany depresyjne występujące w przebiegu chorób afektywnych często określane są mianem „depresji endogennych” lub „depresji typu endogennego”. Oba te terminy są stopniowo wypierane (głównie w środowiskach amerykańskich) przez termin diagnostyczny „duża depresja” (ang. *major depression*) – określenie wprowadzone do systemu klasyfikacyjnego DSM. Odpowiednikiem dla tego określenia w X wersji „Międzynarodowej klasyfikacji chorób” jest termin „epizod depresyjny” (ang. *depressive episode*). Pomimo braku znaku równości między powyższymi trzema pojęciami (służą bowiem do różnych celów) ich zakres zachodzi na siebie [Rybakowski 2011].

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10, wyróżnia się [ICD-10 2017, Bilikiewicz 2002]:

- F32 Epizod depresyjny:
  - F32.0 Epizod depresji łagodny,
    - F32.00 bez objawów somatycznych,
    - F32.01 z objawami somatycznymi,
  - F32.1 Epizod depresji umiarkowany,
    - F32.10 bez objawów somatycznych,
    - F32.11 z objawami somatycznymi,
  - F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych,
  - F32.3 Epizod depresji ciężki, z objawami psychotycznymi,
    - F32.30 z objawami psychotycznymi spójnymi z nastrojem,

- F32.31 z objawami psychotycznymi niespójnymi z nastrojem,
- F32.4 Epizod depresji w częściowej remisji,
- F32.5 Epizod depresji w pełnej remisji,
- F32.8 Inne epizody depresyjne,
  - F31.81 Przedmiesiączkowe zaburzenia dysmorficzne,
  - F32.89 Inny określony epizod depresyjny,
- F32.9 Epizod depresyjny, nieokreślony,
- F33 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny łagodny:
  - F33.0 Zaburzenie depresyjne nawracające, łagodne,
    - F33.0 bez objawów somatycznych,
    - F33.1 z objawami somatycznymi,
  - F33.1 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresyjny umiarkowany,
    - F33.10 bez objawów somatycznych,
    - F33.11 z objawami somatycznymi,
  - F33.2 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie epizod depresji ciężkiej ciężkie bez objawów psychotycznych,
  - F33.3 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie ciężka depresja z objawami psychotycznymi,
    - z objawami psychotycznymi spójnymi z nastrojem,
    - z objawami psychotycznymi niespójnymi z nastrojem,
  - F33.4 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie stan remisji,
    - F33.40 ... nieokreślone,
    - F33.41 Zaburzenie depresyjne nawracające, w częściowej remisji,
    - F33.42 Zaburzenie depresyjne nawracające, w pełnej remisji,
  - F33.8 Inne nawracające zaburzenia depresyjne,
  - F33.9 Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone.

Zgodnie z amerykańską klasyfikacją DSM-IV zaburzenia depresyjne dzieli się na (Bilikiewicz 2002):

- Epizody zaburzeń nastroju,
  - Epizod dużej depresji,
  - Epizod maniakalny,
  - Epizod mieszany,
  - Epizod hipomanii,
- Zaburzenia depresyjne

- o Duże zaburzenia depresyjne,
- o Zaburzenia dystymiczne,
- o Inne zaburzenia depresyjne.

## 2.2 Etiologia i patogeneza

Istnieje szereg koncepcji na temat etiologii nawracających zaburzeń nastroju, często sprzecznych ze sobą i konkurencyjnych. Badania z zakresu psychoneuroendokrynologii i psychoimmunologii sugerują połączenie podejścia biologicznego i psychologicznego. Nasilone stany emocjonalne wiążą się ze zmianami w neuroprzebieżności ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), jak również mogą prowadzić w nim do zmian strukturalnych, z udziałem mechanizmów neuroendokrynych i immunologicznych, natomiast mechanizmy określane jako „kindling” mogą być przyczyną nawrotów choroby. W przypadku niektórych pacjentów z nawracającymi zaburzeniami afektywnymi, dochodzi do zmian strukturalnych w mózgu [Bilikiewicz 2002].

Często jako przyczynę depresji wskazywane są czynniki psychospołeczne (np. myśl o utracie zdrowia lub życia, brak wsparcia), czynniki egzystencjalne (poczucie zmarnowanego życia i brak jego sensu) oraz przyczyny biologiczne (m.in. przewlekły ból, brak kontroli zwieraczy). Często dotyczy również osoby z nowotworami głowy, szyi i trzustki, lub osoby stosujące pewne leki np. neuroleptyki czy niektóre leki onkologiczne [Walden-Gałuszko 2016].

W etiopatogenezie nawracających zaburzeń afektywnych wykazano również udział czynników genetycznych, w przypadku zaburzeń depresyjnych nawracających zwraca się uwagę na dziedziczenie np. temperamentu, który wpływa na sposób reagowania na stres i wspomaga rozwój depresji jako reakcji [Bilikiewicz 2002].

W przypadku niektórych pacjentów, schorzenia somatyczne poprzedzają pojawienie się epizodów depresyjnych bądź sprzyjają nawrotom chorób afektywnych. Należą do nich [Bilikiewicz 2002]:

- choroby układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze),
- zaburzenia hormonalne i inne schorzenia przemiany materii (np. cukrzyca, okres okołoporodowy),
- nowotwory (np. nowotwory złośliwe, nowotwory głowy),
- zabiegi chirurgiczne (np. przeszczepy narządów i tkanek),
- choroby narządów mięszowych (np. uszkodzenie wątroby z niewydolnością),
- nieuleczalne choroby przewlekłe,
- choroby układowe (np. RZS, twardzielnia),
- infekcje przewlekłe (np. gruźlica, malaria),
- infekcje wirusowe (np. AIDS, wirusowe zapalenie wątroby),
- niedobory witamin (np. B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, kwas foliowy)
- zatrucia przewlekłe (np. tal, ołów).

Również stosowanie niektórych leków lub innych substancji chemicznych może wyprzedzać początek epizodów depresyjnych, np. [Bilikiewicz 2002]:

- leki hipotensyjne (np. rezerpina, leki B-adrenolityczne),
- neuroleptyki (np. butyrofenony, chlorpromazyne),
- środki o działaniu cholinolitycznym (np. fizostygmina, związki fosfoorganiczne)
- steroidy nadnerczowe,
- hormonalne środki antykoncepcyjne (progesteron + estrogeny),
- antagoniści kanału wapniowego (np. werapamil, nifedypina),
- leki o działaniu dopaminergicznym (np. L-dopa, amantadyna),
- leki o działaniu przeciwserotoninowym (metysergid),
- środki hamujące syntezę katecholamin (disulfiram),
- leki o wpływie gabaergicznym (np. benzodiazepiny),
- leki przeciwhistaminowe (cymetydyna),
- środki o działaniu noradrenergicznym (np. amfetamina),
- leki wpływające na receptor opioidowy (np. naltrekson),
- leki przeciwgruźlicze (np. cykolseruna, etionamid),
- leki przeciwnowotworowe (np. winkrystyna, winblastyna).

Kolejnym zagadnieniem jest osobowość przedchorobowa, związana z etiopatogenezą zaburzeń depresyjnych, obrazem psychopatologicznym, przebiegiem i zejściem. Cechy takie jak: introwersja, perfekcjonizm, wysoki poziom neurotyzmu, *typus melancholicus* (wg Tellenbacha) są charakterystyczne dla osób z depresją nawracającą [Bilikiewicz 2002].

Duża część chorych (około 50%) doświadcza pierwszego epizodu depresyjnego po emocjonalnie negatywnych wydarzeniach życiowych. Może to być utrata bliskiej osoby, zdrowia, prestiżu społecznego, poczucia własnej wartości, poczucia bezpieczeństwa zarówno w pracy zawodowej jak i materialnego, utrata zdolności do fantazji i utrata symboli dających np. poczucie bezpieczeństwa. Czasami wydarzenia życiowe powodujące depresje mogą być pozytywne, ale jednocześnie wiązać się z obciążeniem emocjonalnym i potrzebą dostosowania się do nowych warunków np. awans na odpowiedzialne stanowisko lub zmiana miejsca zamieszkania [Bilikiewicz 2002].

Zgodnie z koncepcją poznawczą (kognitywną), osoby z depresją przed ujawnieniem się choroby posiadają negatywny obraz własnej osoby, negatywną ocenę własnych doświadczeń, postępowania, negatywnie myślą o przyszłości. Mają niską samoocenę, poczucie własnej wartości, nie wierzą we własne możliwości i stawiają się z góry na straconej pozycji. Taka postawa czasami przyczynia się do powstania depresyjnego nastroju i lęku. Pierwotne zaburzenia myślenia powodują powstanie zjawiska wtórnego – depresji [Bilikiewicz 2002].

Według innej koncepcji tzw. „wyuczonej bezradności” (ang. *learned helplessness*), osoby narażone na depresję cechują się bezradnością przy wyborze najlepszych odpowiedzi, a także niezdolnością do unikania sytuacji i odpowiedzi, które wiążą się z jakąś karą. Negatywne doświadczenia z przeszłości sprawiają, że osoba jest przekonana, że kara i nagroda

nie zależą od dokonywanego przez nich wyboru. Niezdolność do uczenia się konsekwencji własnych zachowań powoduje niezdolność do unikania sytuacji, których skutkiem może być depresja [Bilikiewicz 2002].

W koncepcji behawioralnej przyjęto założenie, że pojawienie się choroby związane jest ze zbyt niskim poziomem pozytywnych bodźców ze strony środowiska. Może to wynikać z niedostatecznej liczby wydarzeń, mogących stanowić pozytywne wzmocnienie, ze zbyt małej liczby pozytywnych wzmocnień ze strony środowiska jednostki lub niezdolności danej osoby do korzystania z pozytywnych wzmocnień. Część osób natomiast wykazuje nadwrażliwość na negatywne bodźce psychiczne i fizyczne. Dla niektórych pacjentów choroba jest formą adaptacji w środowisku, dzięki czemu czują się zwolnieni od niewygodnych sytuacji czy rozwiązywania problemów, przerzucając to na otoczenie. Choroba stanowi dla nich najlepszy sposób adaptacji, co w konsekwencji powoduje trudności w leczeniu i znacznie wydłuża terapię. Tego typu depresje najczęściej pojawiają się u kobiet o historycznych cechach osobowości [Bilikiewicz 2002].

Wśród przyczyn chorobowych zaburzeń nastroju dominują dwa podejścia: psychologiczne, w którym przypisuje się szczególne znaczenie cechom osobowości i wydarzeniom życiowym oraz podejście, w którym wiąże się depresję z zaburzeniami przemiany materii mózgu. Zgodnie z dostępną literaturą, obie przyczyny należy traktować jako uzupełniające się (podejście holistyczne), ponieważ traktowane osobno nie tłumaczą w pełni przyczyn powstawania depresji, natomiast nawracające epizody depresyjne przypisuje się również uwarunkowaniom genetycznym. Duże znaczenie w patogenezie epizodów depresyjnych mają zaburzenia neuroprzekaznictwa serotonergicznego, noradrenergicznego oraz pozostałych układów neurotransmisyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Czynnikiem psychologicznym i społecznym przypisuje się głównie rolę w wyzwalaniu i podtrzymywaniu epizodów choroby u większości pacjentów. Istotne jest więc kompleksowe podejście do leczenia depresji, zawierające zarówno niezbędną pomoc psychologiczną jak i farmakoterapię [Pużyński 2004].

### 2.2.1 Rozpoznawanie

W celu postawienia diagnozy zaburzeń nastroju typu depresyjnego opracowano skale pomagające wykryć objawy obniżonego samopoczucia i aktywności, a także stopnia nasilenia zaburzeń nastroju [Bilikiewicz 2002].

- Skala depresji Hamiltona (HDRS, ang. *Hamilton Depression Rating Scale*): najbardziej rozpowszechniona, służy zarówno do oceny klinicznej leków przeciwdepresyjnych, jak i diagnostyki depresji, szczególnie typu endogennego. Skala jest trzy lub pięciostopniowa, a kryteria oceny są dokładnie sprecyzowane. Oceniany jest aktualny stan kliniczny. Skala jest dostępna w trzech wersjach, które zależą od celu badania, pełna zawiera 24 cechy, są również wersje obejmujące 21 oraz 17 cech.
- Skala depresji Montgomery-Asberg (MADRS, ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*): przeznaczona dla lekarzy i psychologów, zawiera sześć stopni oceny, często stosowana do oceny leków przeciwdepresyjnych podczas badań klinicznych. Stwierdzono dużą zgodność pomiędzy tą skalą a HDRS. Skalę wypełnia się w oparciu o badanie kliniczne, zaczynając od ogólnych pytań o objawy i przechodząc do pytań szczegółowych, mających za zadanie ocenić ich nasilenie. Oceniający musi sam określić, czy ocena skali zawarta jest w zakresach; 0, 2, 6 czy między nimi: (1, 3, 5).

- Skala depresji Becka (BDI, ang. *Beck Depression Inventory*): stosowany w badaniach klinicznych stanów depresyjnych i leków przeciwdepresyjnych. Druga z najczęściej stosowanych skal wykazuje duże podobieństwo wyników do HDRS. Pacjent sam wypełnia skalę, wybierając pomiędzy czterema zdaniami opisującymi samopoczucie.

Rozpoznanie depresji ustala się na podstawie obserwacji zachowania oraz rozmowy z chorym i jego opiekunami. Zalecane jest wykorzystanie skali opracowanej specjalnie dla chorych somatycznie, tj. skali Lęku i Depresji (HAD, ang. *Hospital Anxiety and Depression*). Skala ta wyklucza punkty wspólne dla depresji i choroby nowotworowej, m.in. zmęczenie, utratę wagi. Zespoły depresyjne należy odróżnić od smutku, który jest fizjologiczną reakcją na utratę ważnej dla człowieka wartości. Rozpoznawanie różnicowe obejmuje majaczenie i otępienie [Walden-Gałuszko 2016].

Kryteria ogólne rozpoznania depresji (F32.0, F32.1, F32.2, F32.3) wg ICD-10 [Bilikiewicz 2002]:

- pogorszenie koncentracji i uwagi,
- obniżona samoocena i wiara w siebie,
- odczuwanie winy i małej wartości,
- pesymistyczne myślenie o przyszłości,
- myśli i tendencje samobójcze,
- osłabienie apetytu.

Typowe objawy pozwalające na rozpoznanie łagodnego epizodu depresyjnego (F32.0) wg ICD-10 [Bilikiewicz 2002] to:

- nastrój depresyjny,
- utrata zainteresowań i przeżywania przyjemności,
- zwiększona męczliwość.

Do pewnego ustalenia choroby niezbędne jest określenie co najmniej dwóch z wymienionych powyżej objawów i co najmniej dwóch objawów podanych w kryteriach ogólnych. Objawy nie muszą występować w maksymalnym nasileniu i nie powinny trwać krócej niż 2 tygodnie. Epizod depresyjny łagodny utrudnia wykonywanie codziennych obowiązków, jednak nie zaburza całkowicie ich wykonywania [Bilikiewicz 2002].

Diagnoza umiarkowanego epizodu depresyjnego (F32.2) wymaga stwierdzenia co najmniej dwóch spośród trzech objawów charakterystycznych dla łagodnego epizodu depresyjnego (F32.0), a także co najmniej trzech lub czterech innych objawów. Nasilenie objawów występuje zwykle w znacznym stopniu, a czas trwania epizodu jest nie krótszy niż 2 tygodnie. Objawy utrudniają znacznie choremu wykonywanie codziennych obowiązków [Bilikiewicz 2002].

W przypadku ciężkiego epizodu depresyjnego bez objawów psychotycznych (F32.3) należy stwierdzić trzy objawy charakterystyczne dla łagodnego lub umiarkowanego epizodu depresji oraz cztery inne, o dużym nasileniu. W przypadku ciężkiego epizodu depresyjnego o dużym nasileniu objawów chorobę można rozpoznać wcześniej niż po dwóch tygodniach trwania choroby. Chory z ciężkim epizodem depresyjnym odczuwa cierpienie albo pobudzenie,

do momentu wystąpienia zahamowania. Pacjent odczuwa brak poczucia wartości, niską ocenę własnej osoby. Należy również zwrócić uwagę na duże ryzyko możliwości popełnienia samobójstwa [Bilikiewicz 2002].

Zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR kryterium rozpoznania dużego epizodu depresyjnego jest następujące [CMDEMDD 2014]:

- **A:** Pięć (lub więcej) spośród następujących objawów występuje jednocześnie przez okres 2 tygodni i stanowi zmianę w dotychczasowym funkcjonowaniu; co najmniej jeden z objawów to nastrój depresyjny (1) lub utrata zainteresowań bądź odczuwania przyjemności (2):
  - nastrój depresyjny utrzymujący się przez większą część dnia, prawie codziennie, co wynika z subiektywnych skarg (np. uczucie smutku lub pustki) lub z obserwacji innych osób (np. płaczący wygląd),
  - wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub zdolności odczuwania przyjemności dotyczące wszystkich lub prawie wszystkich sfer aktywności, utrzymujące się przez większą część dnia prawie codziennie (co wynika z relacji własnych lub z obserwacji innych osób),
  - znacząca utrata wagi bez stosowania diety lub przyrost wagi (np. zmiana o ponad 5% masy ciała w ciągu miesiąca) bądź spadek lub wzrost apetytu utrzymujący się prawie codziennie,
  - bezsenność lub nadmierna senność występująca prawie codziennie,
  - pobudzenie lub spowolnienie psychomotoryczne obecne prawie codziennie (widoczne dla osób postronnych a nie tylko subiektywne uczucie niepokoju czy spowolnienia),
  - zmęczenie lub utrata energii występująca prawie codziennie,
  - poczucie niskiej wartości lub nadmierne bądź nieadekwatne poczucie winy (może mieć charakter urojeniowy) występujące prawie codziennie (nie jest to zwykłe niezadowolenie lub poczucie winy z powodu bycia chorym),
  - zmniejszona sprawność intelektualna lub zdolność koncentracji albo trudności w podejmowaniu decyzji występujące prawie codziennie (deklarowane przez pacjenta lub obserwowane przez innych),
  - nawracające myśli o śmierci (nie tylko lęk przed śmiercią), nawracające myśli samobójcze bez konkretnego planu lub próba samobójcza w wywiadzie lub szczegółowy plan popełnienia samobójstwa.
- **B:** Objawy nie spełniają kryteriów epizodu mieszanego.
- **C:** Objawy powodują istotne klinicznie cierpienie lub upośledzenie społeczne, zawodowe lub związane z innym ważnym obszarem funkcjonowania.
- **D:** Objawy nie są spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji chemicznej (np. narkotykiem, lekiem) lub ogólnym stanem zdrowia (np. niedoczynność tarczycy).



- **E:** Objawy nie są skutkiem żałoby, tj. po utracie ukochanej osoby, utrzymują się przez ponad 2 miesiące lub charakteryzują się wyraźnym osłabieniem funkcjonowania, chorobliwym poczuciem bezwartościowości, myślami samobójczymi, objawami psychotycznymi lub zahamowaniem psychomotorycznym.

Zgodnie z kryteriami DSM-IV, aby rozpoznać pojedyncze duże zaburzenie depresyjne, spełnione muszą być następujące kryteria:

- **A:** Obecność pojedynczego dużego epizodu depresyjnego.
- **B:** Duży epizod depresyjny nie jest związany z wystąpieniem zaburzenia schizoaфекtywnego i nie jest nałożony na schizofrenię, zaburzenie schizofrenoidalne, zaburzenie urojeniowe lub zaburzenie psychotyczne nie określone inaczej.
- **C:** Brak epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu hipomaniakalnego w wywiadzie.

Badawcze kryteria diagnostyczne epizodów depresyjnych F32 wg ICD-10 [Hammen 2004]:

- Grupa A:
  - objawy utrzymujące się co najmniej 2 tygodnie, u osoby niespełniającej kryteriów manii lub hipomanii,
- Grupa B:
  - depresyjny nastrój pojawiający się prawie codziennie, przez większą część dnia, bez względu na okoliczności,
  - brak zainteresowania działaniami sprawiającymi do tej pory przyjemność lub utrata odczuwania przyjemności z działań, które do tej pory ją dostarczały,
  - zmniejszona ilość energii, szybsze męczenie się.
- Grupa C:
  - zatracenie pozytywnej samooceny oraz wiary w siebie,
  - bezpodstawne wyrzuty lub nadmierne i nieuzasadnione poczucie winy,
  - osłabiona zdolność myślenia lub skupiania się, niezdecydowanie i wahanie się,
  - zwiększona lub zmniejszona aktywność psychoruchowa (zauważona w sposób obiektywny lub subiektywny),
  - zaburzenia snu,
  - zwiększone lub zmniejszone łaknienie wraz z odpowiednią zmianą masy ciała.

O łagodnych przypadkach epizodów depresyjnych, mówimy jeśli pacjent spełnia co najmniej dwa spośród objawów z grupy B oraz dwa z grupy C, a całkowita liczba objawów musi wynosić minimum cztery; umiarkowane epizody depresyjne określane są jeśli pacjent posiada co najmniej dwa objawy z grupy B i trzy lub cztery z grupy C, a całkowita liczba objawów wynosi minimum sześć; ciężkie epizody depresyjne bez objawów psychotycznych stwierdza się, gdy pacjent posiada co najmniej trzy objawy z grupy B oraz co najmniej cztery z grupy C, a ich całkowita liczba musi wynosić dziewięć, dodatkowo u pacjenta nie stwierdza się omamów, urojeń ani ostupienia depresyjnego [Hammen 2006].

Bezsenność dotyka około 60% do 90% osób cierpiących na depresję, w związku z tym zgodnie z zaleceniami *American Psychiatric Association*, przyjmuje się, że stanowi to jedno z głównych kryteriów diagnostycznych depresji [Wiśniak 2013].

## 2.2.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Cechą charakterystyczną depresji jest długotrwałe (>50% czasu przeznaczonego na sen) utrzymywanie się obniżonego nastroju połączonego z pesymistycznymi myślami, niezdolnością do cieszenia się, trudnościami skupienia uwagi oraz czynnościowymi zaburzeniami pamięci. Często są również zaburzenia snu (wczesne budzenie się, przykre i koszmarnie sny), a niekiedy mogą pojawić się deficyty funkcji poznawczych, urojenia grzeszności i winy oraz trudności w podejmowaniu decyzji [Walden-Gałuszko 2016].

Pojawiające się podczas epizodów depresyjnych objawy można podzielić na podstawowe (nazywane też pierwotnymi), które warunkują charakterystyczny obraz kliniczny depresji typu endogennego, lub nieswoiste (wtórne), występujące również w innych zespołach depresyjnych. Obraz kliniczny zaburzeń depresyjnych nawracających wskazuje, że najczęściej występuje depresja z dużym lękiem i niepokojem, a także depresja z urojeniami [Rybakowski 2011] (por. Tab. 1).

**Tab. 1. Cechy i objawy zespołu depresyjnego.**

Cechy	Objawy podstawowe
Obniżenie nastroju	Smutek, przygnębienie, przykre przeżywanie ogółu wydarzeń, anhedonia, zubożenie.
Obniżenie napędu psychoruchowego	Spowolnienie myślenia, tempa wypowiedzi, poczucie obniżonej sprawności pamięci, intelektu, abulia, spowolnienie ruchowe, utrata energii, siły, poczucie ciągłego zmęczenia fizycznego.
Zaburzenia rytmu okołodobowego i objawy somatyczne	Wczesne budzenie się, płytki i przerywany sen, senność w ciągu dnia, zaburzenia rytmu okołodobowego, bóle głowy, wysychanie śluzówki w jamie ustnej, zaparcia, ubytek masy ciała.
Lęk	Poczucie napięcia, zagrożenia, trwożliwe oczekiwanie, niepokój, podniecenie ruchowe.
Cechy	Objawy wtórne
Depresyjne zaburzenia myślenia	Poczucie winy, depresyjna ocena własnej osobowości, zdrowia, szans wyleczenia, własnej przyszłości i przeszłości, zniechęcenie do życia, myśli i tendencje samobójcze
Zaburzenia aktywności złożonej	Zmniejszenie liczby i zakresu zainteresowań, obniżenie zdolności do pracy, osłabienie kontaktów z otoczeniem, izolowanie się, samoza-niedbanie.

*Źródło: Rybakowski 2011*

Poszczególni pacjenci wykazują duże różnice w zakresie rozwoju cech i objawów w trakcie choroby. Niektórzy doświadczają nagłego pojawienia się objawów zespołu depresyjnego, które pojawiają się jednocześnie i w okresie kilku dni znacznie się nasilają, jednocześnie

ustępując w równie szybkim tempie. Najczęściej jednak objawy narastają stopniowo, przez kilkanaście dni lub tygodni, najpierw można zaobserwować obniżenie nastroju, spowolnienie psychoruchowe, problemy ze snem, a dopiero później urojenia depresyjne i zaburzenia aktywności złożonej. Powolne pojawianie się objawów oznacza również ich powolne ustępowanie [Rybakowski 2011].

Objawy nie muszą występować w maksymalnym nasileniu. U osób chorych na depresję wahania nastroju pojawiają się kilka razy w ciągu dnia i niezależnie od wydarzeń, których są uczestnikami. Część pacjentów odczuwa główne objawy choroby jako lęk, cierpienie, podniecenie ruchowe, a wahania nastroju często są maskowane przez rozdrażnienie, nadużywanie alkoholu, histeryczne zachowania, fobie i natręctwa lub dolegliwości hipochondryczne. Epizody depresyjne o łagodnym nasileniu utrudniają choremu wykonywanie pracy i codziennych obowiązków, nie zaburzają jednak całkowicie ich wykonywania [Pużyński 2011].

Objawy somatyczne pojawiające się przy depresji to utrata masy ciała, zmęczenie, dolegliwości ze strony układów krążenia i przewodu pokarmowego i wspomniane wyżej zaburzenia snu. W niektórych przypadkach objawy te są na tyle duże, że maskują prawdziwą chorobę, a pacjent zaczyna szukać leczenia ze względu na wymienione objawy somatyczne. Jest to tzw. depresja maskowana (somatyczna). W takich przypadkach badania nie wykazują żadnych zmian strukturalnych w narządach, a dalsze analizy pozwalają na zidentyfikowanie prawdziwej przyczyny – depresji. Dzięki zastosowaniu odpowiedniego leczenia antydepresyjnego, chory zauważa zmniejszenie lub całkowite ustąpienie objawów somatycznych [Rybakowski 2001].

W przypadku zespołu depresyjno-lękowego (tzw. hiperaktywnego) oprócz powyższych objawów charakterystyczny jest stan przewlekłego napięcia, lęku, czasem wzmożonej drażliwości oraz pobudzenia psychoruchowego. Zespół depresyjny (tzw. hipoaktywny) przebiega z poczuciem ogólnego zmęczenia, apatii, beznadziejności, trudnościami w podjęciu wysiłku jak również obniżeniem napięcia psychoruchowego [Walden-Gałuszko 2016].

Uzyskanie redukcji objawów (rozumianej jako zmniejszenie nasilenia depresji o 20%) lub odpowiedź terapeutyczna na leczenie (zmniejszenie nasilenia depresji o 50%) przy jednoczesnym występowaniu objawów resztkowych choroby, powoduje wzrost liczby epizodów depresyjnych i skraca czas pomiędzy nimi, wpływa na częstsze pojawianie się myśli i zachowań samobójczych, w porównaniu do pacjentów, u których nastąpiła pełna remisja choroby. Po upływie sześciu miesięcy od momentu ustąpienia objawów choroby, około 20% pacjentów doświadcza nawrotu choroby, natomiast w ciągu 2-3 lat od pierwszego epizodu depresyjnego około 50%-80% osób doświadcza kolejnego epizodu. Przebycie jednego epizodu depresyjnego zwiększa o 50% ryzyko pojawienia się następnego, a po trzech epizodach ryzyko to rośnie do 90%.

U pacjentów z powtarzającymi się epizodami depresyjnymi, prawdopodobieństwo nawrotu choroby wzrasta wraz z każdym następnym epizodem, dla trzech pierwszych epizodów w ciągu trzech lat od wystąpienia pierwszego, ryzyko pojawienia się następnego wzrasta odpowiednio o 50%, 70% i 90%. Następujące po sobie epizody depresyjne mogą przebiegać w różny sposób, dając również odmienne odpowiedzi na zastosowane leczenie u tego samego pacjenta [Rybakowski 2003].

Epizody depresyjne trwają około 6 do 9 miesięcy, przy czym zdarzają się również epizody utrzymujące się kilkanaście miesięcy. Leki antydepresyjne pomagają w zmniejszeniu nasilenia objawów choroby. Większość pacjentów doświadcza po tym czasie remisji choroby, jednak u około 12% - 30% stwierdza się stan depresji przewlekłej [Pużyński 2011].

Analiza przebiegu choroby pozwala określić czynniki prognostyczne dla chorego, główne znaczenie ma liczba nawrotów oraz ich długość, jakość remisji, ciężkość epizodów depresyjnych, dotychczasowa skuteczność leków przeciwdepresyjnych. Istnieje wiele czynników negatywnie wpływających na dalszy przebieg choroby, są to między innymi: zaburzenia osobowości, współistnienie innych zaburzeń psychicznych i somatycznych, zła sytuacja socjalna, samotność, problemy w życiu rodzinnym, podeszły wiek [Pużyński 2011], a także płeć żeńska – wskaźniki depresji są około dwukrotnie większe dla kobiet w porównaniu z mężczyznami [Hammen 2006].

Obraz kliniczny depresji jest złożony i zróżnicowany pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Z depresją prostą (typową) mamy do czynienia, gdy pierwotne objawy występują w czystej postaci o typowym stopniu nasilenia. Można zauważyć wyraźne obniżenie podstawowego nastroju, zaburzenia rytmu biologicznego, średnio nasilone objawy zahamowania psychicznego i ruchowego oraz niski poziom lęku. Depresja zahamowana charakteryzuje się zaburzeniem napędu psychoruchowego, który może osiągnąć rozmiary bezruchu z mutyzmem. Chorzy przeżywają głęboki smutek, urojenia, lęk o dużym stopniu nasilenia. Ten typ depresji może występować jednocześnie przy depresji urojeniowej lub lękowej, a pacjent reaguje na leki przeciwdepresyjne nagłym podnieceniem ruchowym i pojawieniem się urojeń. W depresji urojeniowej oprócz podstawowych objawów choroby dochodzą jeszcze różne urojenia: winy, ruiny materialnej, grzeszności, hipochondryczne. Niektórzy pacjenci wykazują nastawienie ksobne, wysoki poziom lęku, podniecenie ruchowe, duże zaburzenia rytmu snu. Często pojawiają się myśli i tendencje samobójcze. Ten zespół chorobowy często pojawia się w depresji nawracającej. Depresja lękowa (zespół depresyjno-lękowy) charakteryzuje się mocno nasilonym lękiem, w postaci niepokoju psychicznego z poczuciem zagrożenia, trwożliwym oczekiwaniem, zakłóceniem procesów poznawczych i niepokojem ruchowym. W obrazie klinicznym depresji hipochondrycznej pacjent wykazuje szczególne zainteresowanie własnym stanem zdrowia, zwłaszcza somatycznym. Pacjenci doświadczają silnych dolegliwości bólowych i zaburzeń pracy układu autonomicznego. Chorzy wykazują zainteresowanie głównie własnym stanem zdrowia, często występuje przekonanie o nieuleczalności choroby. Depresja z natręctwami charakteryzuje się nadmiernym przeżywaniem natrętnych myśli i impulsów. Zwykle w postaci uporczywych ruminacji samobójczych, chęcią dokonania gwałtownych czynów na osobach z bliskiego otoczenia (głównie zabójstwa). Innym typem depresji określa się zespół depresyjno-depersonalizacyjny, gdzie dochodzi do zubożenia i niezdolności do przeżywania przyjemności, satysfakcji czy żalu i przykrości. Pacjenci tracą kontakt emocjonalny z otoczeniem, czują się nieczuli i niewrażliwi. Ten typ depresji jest często spotykany u osób młodych i często sprawia trudność przy diagnozie różnicowej ze schizofrenią. Występują również zespoły mieszane, w których jednocześnie lub naprzemiennie występują objawy różnych typów zespołu depresyjnego i maniakalnego.

Duże znaczenie w terapii zaburzeń nastroju ma poprawnie dobrane leczenie farmakologiczne (właściwy lek, odpowiednia dawka, wystarczająco długi czas stosowania leczenia), odpowiednie wdrożenie leczenia oraz długotrwałe działanie profilaktyczne. Wszystkie te elementy wpływają na liczbę nawrotów, długość i jakość życia oraz ryzyko samobójstwa. Wykazano, że zastosowanie leków przeciwdepresyjnych podczas nawrotu choroby, a także terapia

elektrowstrząsami czy profilaktyczne przyjmowanie węglańku litu, istotnie zmniejszają ryzyko samobójstwa do poziomu występującego w populacji ogólnej [Pużyński 2011].

### 2.2.3 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych [Krawczyk 2014]. Według oszacowań WHO choroba ta dotyka około 350 milionów ludzi na świecie. Zaburzenia depresyjne były trzecią wiodącą przyczyną światowego obciążenia chorobami w 2004 roku i przewiduje się, że do 2030 roku będą na pierwszym miejscu. Badanie *World Mental Health Survey* przeprowadzone w 17 krajach wskazuje, że jedna na 20 osób doświadcza dużego epizodu depresyjnego w ciągu roku. Badania oparte na rejestrach WHO wskazują na zachorowalność w skali całego życia na poziomie od 3% w Japonii do 16,9% w USA, przy czym w większości państw wskaźnik ten wynosi od 8% do 12% [WFMHD 2014].

Badania epidemiologiczne wskazują na wzrastające ryzyko pojawienia się depresji jako powikłania ciężkich bądź przewlekłych chorób somatycznych. Zależność między depresją a chorobami somatycznymi jest dwukierunkowa – istnieją silne dowody wskazujące na współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i chorób, m.in.: cukrzycy, udaru mózgu, nowotworów, chorób układu krążenia [Krawczyk 2014].

Wyniki badań prowadzonych w Europie wskazują, że każdego roku 164,8 miliona mieszkańców Unii Europejskiej (38,2%) cierpi z powodu zaburzeń zdrowia psychicznego. Wyniki badań wskazują, że depresja jest trzecim najczęściej występującym zaburzeniem psychicznym i dotyczy 6,9% osób [Wittchen 2011].

Dane epidemiologiczne dotyczące depresji są w Polsce ograniczone. W zagranicznym badaniu Ferrari 2013 szacowano globalne obciążenie depresją i dystymią w postaci rozpowszechnienia, lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD) oraz lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY). W publikacji tej rozpowszechnienie MDD w Polsce oszacowano na 3,9%.

Dodatkowo odnaleziono polskie opracowanie z 2015 r. [EZOP 2015], w którym szacowano rozpowszechnienie najczęściej występujących zaburzeń psychicznych według klasyfikacji DSM-IV (w tym MDD). Autorzy opracowania oszacowali rozpowszechnienie MDD w populacji osób dorosłych w Polsce, sięgające 3,0%, 95% CI = (2,7; 3,3) oraz rozpowszechnienie w populacji dorosłych kobiet – 4,0%, 95% CI = (3,5; 4,6) i mężczyzn – 1,9%, 95% CI = (1,6; 2,4). Wykorzystując powyższe dane oraz dane GUS dotyczące liczby mieszkańców Polski powyżej 18 lat na dzień 31.12.2016 r. [GUS 2016]: 15 054 615 mężczyzn i 16 482 499 kobiet, oszacowano liczbę pacjentów z MDD na ok. 945 338.

Oszacowania dotyczące rozpowszechnienia są dość bliskie, choć polskie, bardziej aktualne źródło [EZOP 2015] dostarcza bardziej wiarygodnych danych na ten temat.

Z kolei wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów w podziale na państwa o wysokim (Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Nowa Zelandia, Hiszpania, USA) i średnim/niskim (Brazylia, Kolumbia, Indie, Meksyk, Chiny, Republika Południowej Afryki, Ukraina) dochodzie wykazało, że roczna chorobowość jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych średnio wynosi odpowiednio 5,5% i 5,9%. W badaniu tym duży epizod depresyjny wystąpił u 14,6% osób z populacji najbogatszych państw oraz u 11,1% osób z populacji państw o średnim lub niskim dochodzie [Bromet 2011]. Nie oszacowano rozpowszechnienia MDD w Polsce.

Zgodnie z danymi GUS w 2014 roku w Polsce było ok. 1535,9 tys. osób z objawami depresji (w ciągu 2 tygodni od raportowania) o różnym stopniu ciężkości, w tym ok. 432,7 tys. osób o umiarkowanie nasilonych lub silnych objawach [GUS 2014].

Zgodnie z danymi Zakładu Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w 2009 roku [IPiN 2009]:

- liczba osób leczonych ogółem z epizodem depresyjnym (F32) w ramach opieki dziennej i zespołów leczenia środowiskowego wyniosła ogółem 2,2 na 100 tys. ludności – odpowiednio 1,3 u mężczyzn i 3,0 u kobiet,
- liczba osób leczonych po raz pierwszy z epizodem depresyjnym (F32) w ramach opieki dziennej i zespołów leczenia środowiskowego wyniosła ogółem 1,2 na 100 tys. mieszkańców – odpowiednio 0,7 u mężczyzn i 1,7 u kobiet,
- liczba osób z epizodem depresyjnym leczonych ogółem i po raz pierwszy w ramach psychiatrycznej opieki całodobowej wyniosła odpowiednio 13,6 na 100 tys. ludności (10,6 u mężczyzn i 16,4 u kobiet) oraz 8,5 na 100 tys. ludności (6,6 u mężczyzn i 10,2 u kobiet).

Przegląd ważniejszych międzynarodowych badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych wykazał, że rozpowszechnienie roczne dużej depresji wynosi od 0,6 do 10,3 na 100 mieszkańców, rozpowszechnienie w ciągu życia wynosi od 0,9 do 17,1 na 100 mieszkańców, zaś zapadalność na dużą depresję wynosi 1,6 na 100 mieszkańców [Rymaszewska 2005].

W wielośrodkowym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w 2000 roku w Polsce oceniano częstość występowania depresji wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych w Polsce. Badanie przeprowadzono w populacji 3379 pacjentów, przy czym do końcowej analizy wyników zakwalifikowano dane dotyczące 3027 osób. Średnia wieku chorych wynosiła 42,89 lat. W pierwszym etapie badania oceniano nasilenie objawów depresji w skali Becka, które wyniosło co najmniej 12 punktów u 1220 pacjentów (40,3% badanej populacji). Zgodnie z wynikami badania uzyskanymi przy wykorzystaniu inwentarza opartego na MINI (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*), diagnoza wskazała na obecnie występujący epizod depresyjny (F32/F33) u 70% pacjentów w grupie osób z punktacją w skali Becka  $\geq 12$  punktów (w tym F32 - 33% i F33 - 37%), a dystymię rozpoznano u 8% badanych. Analiza dotyczyła grupy 1166 pacjentów ocenianych za pomocą inwentarza opartego na MINI. Lekarze psychiatrzy biorący udział w badaniu ustalili rozpoznanie obecnie występującego epizodu depresyjnego u 38% osób (217 konsultowanych pacjentów), u 2,2% osób stwierdzili epizod ciężkiej depresji (13 osób) zaś u 14% osób rozpoznano dystymię (83 badanych) [Wójnar 2001].

W innym badaniu przeprowadzonym w latach 2000-2002 w 333 losowo wybranych poradniach publicznych i prywatnych w Polsce rekrutowano 20 lub 25 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat kolejno zgłaszających się do lekarza POZ. U pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 12$  punktów w Skali Depresji Becka (punkt odcięcia dla podejrzenia występowania depresji w populacji polskiej), lekarz POZ ustalał ewentualne rozpoznanie zaburzeń depresyjnych na podstawie kryteriów ICD-10, a następnie kierował na konsultację psychologiczną do najbliższej poradni zdrowia psychicznego. Udział w badaniu wzięło 7289 pacjentów spośród 7630, którym zaproponowano uczestnictwo. Średni wiek wyniósł 43,3 lata. Do psychiatrii zgłosiło się 51% osób kierowanych na konsultację specjalistyczną (1513 osób), a u 906 (12,4% osób, które wzięło udział w badaniu) z nich psychiatra potwierdził zaburzenia depresyjne. Według oszacowań autorów

badania, u około 23,3% pacjentów mogą występować zaburzenia depresyjne (odsetek ten uwzględnia pacjentów, którym mogło być postawione rozpoznanie zaburzeń depresyjnych). U większości pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia depresyjne występowały również choroby somatyczne, m.in.: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, anemia i cukrzyca [Dróżdż 2007].

W badaniu DEPEND przeprowadzonym przez 111 lekarzy neurologów w Polsce w populacji 3287 pacjentów zdiagnozowano epizod depresyjny, u 17,2% osób nawracające zaburzenia depresyjne u 17,6%, zaś dystymię u 2,8% [Kozubski 2003].

W wielośrodkowym nieinterwencyjnym badaniu obserwacyjnym o charakterze rejestru epidemiologicznego przeprowadzonym w Polsce w 2006 roku w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia szacowano relatywne rozpowszechnienie zaburzeń nastroju, uzależnień i zaburzeń osobowości oraz identyfikowano wybrane czynniki związane z rodzajem postawionej diagnozy zaburzeń nastroju. Do badania włączano kolejno zgłaszających się do psychiatrii pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych (F40-48) lub uzależnień od substancji psychoaktywnych (F10-19) lub zaburzeń osobowości (F60), u których w trakcie wizyty lekarz po raz pierwszy dokonał rozpoznania któregoś z zaburzeń nastroju (F30-39). Ogółem do badania włączono 4611 osób. Odsetek pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (grupa F32 i F33 zgodnie z klasyfikacją ICD-10) wyniósł 48,34% [Grabski 2014].

Depresja należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób wśród schorzeń psychicznych. Szacuje się, że co trzeci człowiek w swoim życiu przynajmniej raz na nią zachoruje, a co najmniej jedna szósta populacji została dotknięta dużym epizodem depresyjnym. Światowe badania epidemiologiczne pokazują, że zapadalność na depresję dotyczy coraz większej części społeczeństwa, zwłaszcza wśród osób młodych i aktywnych zawodowo w krajach rozwiniętych. Zapadalność przyżyciowa w populacji generalnej wynosi od 10% do 17%. Dodatkowo choroba ta wykazuje ciągłą tendencję wzrostową w zakresie zachorowalności, wzrastającej niepełnosprawności oraz liczby samobójstw [Drapała 2014]. Jak podają polskie źródła roczna zapadalność na choroby afektywne wśród osób dorosłych wynosi 1,59%, a powyżej 65 roku życia współczynnik ten określono na 1,25%. Zachorowalność u mężczyzn po przekroczeniu 65 roku życia wynosiła 0,9%, u kobiet w tym samym wieku była prawie dwa razy większa i osiągnęła poziom 1,48% [Pamowski 1995].

## 2.2.4 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia epizodu depresyjnego jest jak najszybsze doprowadzenie do remisji objawów i uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Kolejnym krokiem w leczeniu jest zapobieganie nawrotom objawów (ang. *relapse*), wyeliminowanie wszystkich rezydualnych objawów i powrót pacjenta do poziomu funkcjonowania psychospołecznego oraz zawodowego sprzed choroby [Dudek 2015].

W skład zasad postępowania w przypadku leczenia depresji wchodzi [Dudek 2015]:

- prawidłowe rozpoznanie zgodne z kryteriami diagnostycznymi,
- rozpoznanie i leczenie współistniejących schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych,
- ocena ryzyka samobójstwa,
- budowanie relacji terapeutycznej opartej na współpracy z pacjentem,
- wybór najbardziej optymalnej metody leczenia,

- monitorowanie wyników terapii, tolerancji i efektów ubocznych, w początkowej fazie co 1-2 tygodnie, w późniejszym okresie co 2-6 tygodni (w zależności od postępów leczenia),
- odpowiedni czas prowadzenia leczenia zarówno fazy ostrej (czas od rozpoczęcia terapii do osiągnięcia remisji objawowej) jak i leczenia podtrzymującego remisję choroby,
- ocena ryzyka wystąpienia interakcji między proponowanymi lekami antydepresyjnymi a stosowanymi przez pacjenta innymi środkami farmakologicznymi,
- przeprowadzenie podstawowych badań laboratoryjnych, jeśli istnieją uzasadnione przesłanki (szczególnie w celu oceny funkcjonowania wątroby i tarczycy),
- wykluczenie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym celu zaleca się zastosowanie przesiewowych narzędzi badawczych Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju (ang. *Mood Disorder Questionnaire*) lub kwestionariusza objawów hipomanii (HCL, ang. *Hypomania Checklist*). Leki przeciwdepresyjne w monoterapii zastosowane w leczeniu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych wykazują mniejszą skuteczność w porównaniu do leczenia depresji nawracającej.

W celu oceny skuteczności leku powinien być on stosowany w odpowiedniej dawce przez okres od 4 do 6 tygodni, przy czym w niektórych przypadkach istotna redukcja objawów następuje dopiero po 8-10 tygodniach terapii. Wyniki badań wskazują, że brak poprawy (definiowanej jako 20-30% spadek punktacji w Skali Depresji Hamiltona w stosunku do pomiaru wyjściowego, po 4 tygodniach od momentu wprowadzenia leku przeciwdepresyjnego) wiąże się z ryzykiem braku remisji po 8-12 tygodniach leczenia. W związku z tym brak odpowiedzi lub uzyskanie tylko częściowej odpowiedzi terapeutycznej po 4-6 tygodniach leczenia jest wskazaniem do podjęcia działań, mających na celu optymalizację terapii [Dudek 2007].

Dopuszczalne jest leczenie epizodów depresyjnych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jeśli spełnione zostaną pewne warunki: pacjent wyraża takie życzenie, zdiagnozowano depresję o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, bez objawów psychotycznych i zachowań samobójczych, a pacjent wykazywał dobrą odpowiedź na poprzednio stosowane leczenie. Epizody depresyjne o dużym nasileniu, depresje lekooporne z zaburzeniami psychicznymi lub somatycznymi, myślami samobójczymi i cechami dwubiegunowości, powinny być leczone przez lekarza psychiatrę [Dudek 2015].

Terapię elektrowstrząsami (EW) zaleca się stosować w przypadku [Krzywotulski 2013]:

- depresji psychotycznej,
- depresji z wybitnie nasilonymi myślami i tendencjami samobójczymi,
- ostupienia depresyjnego lub znacznego zahamowania psychoruchowego, gdy pacjentowi zagraża odwodnienie i wyniszczenie z powodu długotrwałego nieprzyjmowania posiłków,
- zaburzeń depresyjnych z mocno nasilonym niepokojem psychoruchowym (agitacja), gdy do opanowania wymagane jest zastosowanie wielu leków (polipragmazja) i unieruchomienie,
- zaburzeń depresyjnych u chorych, gdy występują dodatkowo choroby somatyczne uniemożliwiające stosowanie leków psychotropowych (np. agranulocytoza, leukopenia, poważne uszkodzenie mięszu wątroby).



Terapię EW jak metodę drugiego rzutu stosuje się w przypadku [Krzywotulski 2013]:

- depresji lekoopornej,
- depresji przewlekłej w przebiegu zaburzeń afektywnych oraz w wieku podeszłym, przy współistniejących schorzeniach somatycznych,
- u kobiet ciężarnych w zaburzeniach afektywnych (ciężkich depresjach, schizofrenicznych i schizoafektywnych).

Leczenie EW w Polsce stosowane jest u małej liczby pacjentów, w 2005 roku metodę tę zastosowano u 0,72% pacjentów leczonych psychiatrycznie, co jest jednym z najmniejszych wyników w Europie Środkowej [Krzywotulski 2013].

W leczeniu zespołu depresyjno-lękowego (hiperaktywnego) stosowane są leki przeciwdepresyjne uspokajające o dodatkowym działaniu przeciwlękowym, tj: mianseryna, moklobemid, tianeptyna, opipramol, trazodon lub amitryptylina (rzadko stosowane ze względu na działanie przeciwocholinergiczne). Spośród leków nowej generacji skuteczna jest mirtazapina. W leczeniu zespołu depresyjnego (hipoaktywnego) stosowane są leki przeciwdepresyjne aktywizujące – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (escitalopram, citalopram, fluoksetyna, setralina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna) bądź inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny (reboksetyna). U chorych leczonych tramadolem należy ostrożnie stosować leki z grupy SSRI ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zespołu serotoninowego. Leki przeciwdepresyjne działają po około 14 dniach stosowania, w związku z czym w tymczasie dodaje się benzodiazepinę o działaniu ogólnie uspokajającym (chlordiazepoksyd, klorazepan dipotasowy). Należy podkreślić bardzo korzystne łączenie farmakoterapii z psychoterapią [Walden-Gatuszko 2016].

Standardy leczenia depresji współistniejącej z bezsennością zalecają jako leki pierwszego wyboru sedatywne (uspokajające i nasenne) leki przeciwdepresyjne. Wśród nich wymienia się amitryptylinę, doksepinę, mianserynę, mirtazapinę i trazodon. W przypadku leczenia sedatywnego wymagane dawki są niższe w porównaniu z dawką przeciwdepresyjną. Stosowanie wyższych dawek skutkuje u pacjentów występowaniem porannej sedacji, efekt nasila się w wypadku leków o długim okresie półtrwania i silnym działaniu przeciwhistaminowym: seryny i mirtazapiny, w związku z tym zaleca się podawać je wczesnym wieczorem, a unikać podawania tuż przed snem. W przypadku złej tolerancji terapii lub braku odpowiedzi zaleca się zmianę leku na inny z grupy leków sedatywnych. Jako alternatywne leczenie można zastosować niesedatywny lek przeciwdepresyjny o słabym działaniu dopaminergicznym i noradrenergicznym: citalopram, escitalopram lub sertralinę. Stosując te leki korzystnie jest włączyć na początku leczenia środek promujący sen (niebenzodiazepinowy lek nasenny lub sedatywny lek przeciwdepresyjny w niskiej dawce). Jeśli oprócz zaburzeń snu występują również: znaczący niepokój, pobudzenie, lęk lub myśli samobójcze, zaleca się zastosowanie agonistów receptora benzodiazepinowego, będącego pochodną benzodiazepiny [Wichniak 2013].

### **2.2.5 Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.11.2018 r. Przeszukano strony agencji i towarzystw psychiatrycznych, w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej.

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- polskie, dotyczące:
  - leczenia epizodu depresyjnego [Dudek 2015],
  - leczenia depresji lekoopornej [Pużyński 2007],
- międzynarodowe, dotyczące leczenia fazy aktywnej i kontynuacji leczenia, *Federation of Societies of Biological Psychiatry* [WFSBP 2013],
- międzynarodowe, dotyczące leczenia podtrzymującego w jednobiegunowych zaburzeniach depresyjnych [WFSBP 2015],
- międzynarodowe, dotyczące postępowania psychiatrycznego, opublikowane przez zespół psychiatrów, psychologów i innych specjalistów z USA [Voytenko 2018],
- amerykańskie, dotyczące leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, *American Psychiatric Association* [APA 2010],
- amerykańskie, dotyczące postępowania w dużych zaburzeniach depresyjnych, *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* [VA/DoD 2016].
- australijskie oraz nowozelandzkie dotyczące leczenia zaburzeń nastroju, *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* [RANZCP 2015],
- brytyjskie, dotyczące leczenia depresji u dorosłych, *National Institute for Health and Clinical Excellence* [NICE 2009 – aktualizacja z 2018 r.],
- brytyjskie, dotyczące leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi, *British Association for Psychopharmacology* [BAP 2015],
- brytyjskie, dotyczące wyboru oraz selekcji leku przeciwdepresyjnego w leczeniu depresji, *National Health Service* [NHS 2018],
- hiszpańskie, dotyczące leczenia dużej depresji u dorosłych, *Spanish SHN, Ministry of Health and Consumer Affairs* [SHN 2014],
- kanadyjskie, dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* [CANMAT 2016].

Odnaleziono również stanowisko ekspertów dotyczące efektywności zastosowania woltiksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych, opublikowane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne 18.08.2018 r. [Stanowisko PTP 2018]

### 2.2.5.1 Dudek 2015

#### Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu depresji nawracającej

W leczeniu depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu stosuje się leki przeciwdepresyjne, podobnie w przypadku łagodnej depresji bez objawów psychiatrycznych, należy jednak pamiętać, że czasami wystarcza leczenie psychoterapeutyczne i psychospołeczne. Wybór konkretnego leku oparty jest często na preferencjach pacjenta i doświadczeniu terapeuty.

Badania kliniczne kontrolowane oraz oparte na nich metaanalizy wykazują, że skuteczność stosowanych leków przeciwdepresyjnych jest podobna, mimo ich różnego mechanizmu działania i z reguły wykazują przewagę w porównaniu do placebo.

W metaanalizie przeprowadzonej w 2009 r. wykazano, że wśród 12 sprawdzanych leków przeciwdepresyjnych, najbardziej skutecznymi są sertralina, escitalopram, wenlafaksyna i mir-tazapina (z czego pierwsze dwa charakteryzują się najlepszą tolerancją u pacjentów). Najmniej skuteczna okazała się reboksetyna.

W leczeniu epizodów depresyjnych o przebiegu ciężkim wymagającym hospitalizacji wykazano większą skuteczność dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, ang. *tricyclic antidepressant*) (amitryptyliny, klomipraminy oraz wenlafaksyny) w porównaniu do leków z grupy SSRI i podobną skuteczność w porównaniu do wenlafaksyny i mirtrazapiny.

Do najbezpieczniejszej grupy leków przeciwdepresyjnych zalicza się SSRI, należy jednak wziąć pod uwagę, że ich stosowanie związane jest z ryzykiem krwawienia (przez ich wpływ na funkcje płytek krwi) hiponatremii, wydłużenia odcinka QTc, czy wystąpienia zespołu serotoninowego. Agomelatyna natomiast może powodować wzrost transaminaz, znane są również przypadki żółtaczk, zapalenia i niewydolności wątroby, w związku z czym podczas stosowania tego leku zaleca się monitorowanie enzymów wątrobowych, zwłaszcza podczas wprowadzania czy zwiększania dawki tego leku. Istnieją również dane wskazujące na skuteczność kwetiapiny w monoterapii epizodów depresyjnych, charakteryzuje się ona jednak dużym ryzykiem metabolicznych działań niepożądanych i wysokim kosztem leczenia, w związku z czym powinna być brana pod uwagę po wykorzystaniu innych opcji terapeutycznych. W Polsce kwetiapina nie jest zarejestrowana w leczeniu depresji.

Poniżej opisano czynniki mające wpływ na wybór leku antydepresyjnego.

- Zaleca się uwzględnić doświadczenia pacjenta z wcześniej stosowanego leczenia epizodów depresyjnych między innymi:
  - skuteczność,
  - tolerancję,
  - działania niepożądane.
- Istnienie innych zaburzeń psychicznych.
- Występujące działania niepożądane (np. tycie, zaburzenia funkcji seksualnych).
- Profil bezpieczeństwa stosowanego leku oraz współwystępujące choroby somatyczne czy wiek pacjenta.
- Stosowane jednocześnie leki, ze względu na możliwość interakcji.
- Obraz kliniczny choroby (m. in. nasilenie, atypowe objawy, depresja psychotyczna)
- Przestrzeganie zaleceń przez pacjenta.
- Skuteczność leku u krewnych I stopnia.
- Doświadczenie lekarza z danym lekiem.
- Preferencje pacjenta.
- Dostępność i cena leku.

W depresji spotykane jest kilka podtypów, w każdym z nich większą skutecznością może wykazywać się inny lek. Leczenie w depresji psychotycznej związane jest z dodaniem kła-

...sycznego lub atypowego leku przeciwpsychotycznego do terapii z lekiem przeciwdepresyjnym. Warto podkreślić, że w monoterapii leki psychotyczne wykazują słabsze działanie, natomiast istnieją dowody na temat skuteczności leków przeciwdepresyjnych w monoterapii, zwłaszcza w przypadku TCA.

W depresji atypowej w pierwszej linii leczenia zaleca się SSRI, moklobemid oraz bupropion. Ostatni z wymienionych leków jest również zalecany w depresji sezonowej, jednak w tym podtypie depresji do leczenia w pierwszej linii zaleca się fototerapię.

U osób chorych na depresję, którym towarzyszą takie objawy jak: lęk, agitacja lub bezsenność zaleca się terapię połączoną z benzodiazepinami, wyjątkiem są osoby, u których istnieje ryzyko uzależnienia (chorzy uzależnieni od alkoholu lub substancji psychoaktywnych).

Przy objawach bezsenności zaleca się stosowanie leków przeciwdepresyjnych takich jak: trazodon, mirtazapina, mianseryna, doksepina, agomelatyna, ponieważ wykazują one pozytywny wpływ na sen.

W przypadku osób chorych na depresję, u których stwierdzono ryzyko popełnienia samobójstwa, dodanie benzodiazepin do stosowanego leczenia farmakologicznego może zwiększyć kontrolę nad zachowaniem samobójczym, ale tylko krótkoterminowo, obecnie nie są znane żadne leki wykazujące szybkie działanie przeciwsamobójcze. Przy wyborze leku szczególną uwagę należy zwrócić na toksyczność danego środka farmakologicznego przy przedawkowaniu. (TCA > wenlafaksyna, mirtazapina > citalopram > pozostałe leki z grupy SSRI) oraz ograniczyć ilość leku zapisywaną przy jednorazowej wizycie. Należy również rozważyć dołączenie psychoterapii. W depresji z tendencjami samobójczymi leczeniem pierwszego rzutu są jednak zwykle elektrowstrząsy.

**Tab. 2. Obraz kliniczny choroby i zalecane leki.**

Obraz kliniczny	Zalecane leki
Apatia, utrata motywacji, wycofanie społeczne	Bupropion, wenlafaksyna, sertralina, reboksetyna, milnacipran, moklobemid
Lęk uogólniony, napadowy, społeczny, mieszane stany lękowe	SSRI, wenlafaksyna, agomelatyna, tianeptyna, moklobemid
Natrętne myśli, ruminacje, kompulsje	Klomipramina, SSRI, wenlafaksyna
Agitacja, niepokój	Mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitryptylina, doksepina, klomipramina
Depresja z bezsennością	Agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, doksepina
Depresja z bólem	Duloksetyna, wenlafaksyna, amitryptylina, milnacipran
Depresja z zaburzeniami funkcji poznawczych	Wortiooksetyna
Depresja atypowa	SSRI, moklobemid, bupropion
Depresja sezonowa	Bupropion, fototerapia
Dystymia	Pierwszy rzut: LPD, sulpiryd, amisulpiryd, w drugim rzucie zalecana jest psychoterapia

LPD – leki przeciwdepresyjne; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Szacuje się, że zaburzenia poznawcze dotyczą około 94% chorych w przebiegu ciężkiego epizodu depresyjnego i około 44% chorych w stanie remisji choroby, podobnie większa liczba

wcześniejszych epizodów depresyjnych skutkuje narastaniem zaburzeń poznawczych. Dowody naukowe potwierdzają skuteczne działanie w tym zakresie leków z grupy SSRI, duloksetyny i bupropionu. **Wortiooksetyna jest nowym lekiem, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych.**

W dystymii o niewielkim nasileniu zaleca się leczenie farmakologiczne, zwłaszcza z użyciem sulpirydu i amisulprydu. Nie zauważono znaczących różnic w działaniu pomiędzy poszczególnymi klasami leków przeciwdepresyjnych. W przypadku podania placebo, wykazano bardzo słabe działanie terapeutyczne i duży odsetek nawrotów po odstawieniu. W drugim rzucie terapii lub jako leczenie wspomagające stosuje się psychoterapię: terapię kognitywno-behawioralną (CBT, ang. *cognitive behaviour therapy*) lub psychoterapię interpersonalną (IPT, ang. *interpersonal psychotherapy*).

Faza ostra leczenia depresji trwa od momentu rozpoczęcia terapii do momentu uzyskania remisji choroby. Skuteczność leku można ocenić po stosowaniu odpowiedniej dawki przez okres 4-6 tygodni, w niektórych przypadkach redukcja objawów może pojawić się dopiero po 8-10 tygodniach. Badania podają, że brak poprawy po upływie 4 tygodni od rozpoczęcia terapii, pozwala przewidywać brak remisji po upływie 8-12 tygodni. W związku z tym, słaba lub tylko częściowa odpowiedź na leczenie po 4-6 tygodniach, mogą być sygnałem wskazującym na potrzebę optymalizacji terapii.

Zaleca się kontynuowanie leczenia przez okres co najmniej 6 miesięcy (niektórzy zalecają nawet 9 miesięcy) od momentu uzyskania remisji choroby. W przebiegu ciężkiej depresji zaleca się kontynuację leczenia przez okres ponad 9 miesięcy. Utrzymujący się przez cały ten okres stan remisji, pozwala na rozpoczęcie stopniowego zmniejszania dawki leku aż do momentu jego wycofania z leczenia. Gwałtowne przerwanie leczenia nie jest zalecane, zwłaszcza w przypadku TCA, SSRI i wenlafaksyny, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia. Duża część pacjentów kończy terapię bez wiedzy lekarza (około 30% chorych przerywa leczenie w ciągu pierwszych 30 dni, a ponad 40% w ciągu kolejnych 90 dni), w związku z tym ważne jest, aby postępowanie zgodne ze standardami leczenia obejmowało działania poprawiające współpracę i utrzymanie kontaktu z pacjentem przez cały okres leczenia.

### **Postępowanie w depresji odpornej na leczenie**

Jedynie u 25-30% chorych leczonych lekiem antydepresyjnym w monoterapii udaje się osiągnąć remisję objawową i funkcjonalną. Liczba ta jest niższa w przypadku pacjentów, u których okres bez leczenia pierwszego epizodu depresyjnego trwał dłużej niż 6 miesięcy. Depresję lekooporną stwierdza się u pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa mimo zastosowania dwóch kolejnych terapii z użyciem leków należących do różnych klas terapeutycznych w odpowiedniej dawce przez określony czas.

W sytuacji braku poprawy lub odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu terapii farmakologicznej należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta, a następnie po wykluczeniu przyczyn nefarmakologicznych należy zoptymalizować dawkę stosowanego leku. Należy upewnić się, czy pacjent stosuje dawkę terapeutyczną lub oznaczyć stężenie terapeutyczne leku we krwi w przypadku TCA. Zaleca się zwiększenie dawki do maksymalnej biorąc pod uwagę przeciwwskazania i tolerancję pacjenta na dany lek, szczególnie w przypadku gdy stosowana dawka była zbyt mała i nie zaobserwowano działań niepożądanych. Należy również uwzględnić interakcje z innymi lekami (np. możliwość obniżania stężenia leku we krwi przez

inny lek). W przypadku braku odpowiedzi, pomimo optymalizacji dawki w ciągu następnych 4-8 tygodni, zaleca się wymienione strategie:

- zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny,
- dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego do stosowanej kuracji,
- potencjalizację leczenia z użyciem innej substancji, niebędącej lekiem przeciwdepresyjnym:

Przy wyborze jednej z wymienionych strategii należy uwzględnić:

- zaobserwowany efekt leczenia (częściowa odpowiedź na leczenie jest sygnałem do pozostawienia pierwszego leku i dołączeniu drugiego),
- tolerancję (zła tolerancja jest wskazaniem do zmiany leku),
- wiek i ogólny stan zdrowia pacjenta (starszy wiek i współistniejące inne choroby somatyczne są wskazaniem do zmiany leku na inny, dodatkowo w takich przypadkach zaleca się pozostanie przy monoterapii w celu ograniczenia ryzyka interakcji),
- koszty terapii,
- preferencje pacjenta i jego współpracę z lekarzem.

#### Zmiana leku na inny

W przypadku zamiary jednego leku przeciwdepresyjnego na inny należy uwzględnić ryzyko wystąpienia objawów odstawienia (po SSRI, szczególnie po paroksetynie, wenlafaksynie, TCA), a także o możliwości interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

**Tab. 3. Możliwe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne.**

A: adekwatność terapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór adekwatnego leku (profil objawów, rodzaj depresji, tolerancja, preferencje pacjenta, interakcje z innymi lekami),</li> <li>• adekwatne dawkowanie,</li> <li>• adekwatny czas terapii,</li> <li>• stężenie leku we krwi (szybki i wolny metabolizm pacjentów),</li> <li>• strategie zwiększające skuteczność,</li> <li>• stosowanie psychoedukacji, budowanie przymierza terapeutycznego.</li> </ul>
B: behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utraty,</li> <li>• wydarzenia życiowe wymagające adaptacji,</li> <li>• bilans życia,</li> <li>• problemy w relacjach rodzinnych i partnerskich,</li> <li>• problemy ekonomiczne i zdrowotne,</li> <li>• wtórne korzyści z choroby,</li> <li>• objawy jak element kontroli nad otoczeniem.</li> </ul>
C: współpraca z pacjentem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samodzielne przerwanie terapii przez pacjenta,</li> </ul>
D: diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• współistnienie chorób somatycznych (np. niedoczynność tarczycy),</li> <li>• niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego,</li> </ul>

- depresje organiczne,
- depresje w przebiegu CHAD,
- współistnienie innych zaburzeń (zaburzenia osobowości, uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia lękowe).

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa.

Wskazaniem do zmiany stosowanego leku przeciwdepresyjnego na inny jest nietolerancja i/lub całkowity lub częściowy brak efektów leczenia. Zmiany można dokonywać między lekami z tej samej lub różnej grupy terapeutycznej. W obu przypadkach skuteczność postępowania powinna być zbliżona, niektórzy sugerują jednak zamianę na lek o innym mechanizmie działania, zwłaszcza w przypadku złej tolerancji stosowanego leku, albo zamianę na lek o szerszym profilu farmakologicznym. Podczas zmiany leku szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wystąpienia objawów odstawiennych (zwłaszcza po paroksetynie, wenlafaksynie i TCA) i możliwość interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (np. w przypadku fluoksetyny – ze względu na jej długi okres półtrwania). W zależności od sytuacji klinicznej pacjenta, zalecane jest stopniowe odstawianie aktualnego leku przeciwdepresyjnego i przejście na leczenie następnym lekiem po okresie przerwy (*wash-out*), której długość powinna wynosić pięciokrotną wartość okresu półtrwania stosowanego wcześniej leku. Podobną strategię zaleca się w przypadku osób w podeszłym wieku z chorobami somatycznymi, aby zmniejszyć interakcje lekowe oraz ryzyko kumulacji leków. Dopuszcza się również zmianę leczenia poprzez redukcję dawki pierwszego leku o połowę i stopniowe zwiększanie dawki nowego leku. Takie podejście jest wskazane w sytuacji, gdy stan psychiczny pacjenta oraz nasilenie objawów wymagają szybkiej i bardziej agresywnej interwencji. Nie zaleca się stosowania obu leków jednocześnie w okresie przejściowym w przypadku fluwoksaminy z mirtazapiną i TCA, leków z grupy SSRI i wenlafaksyny z moklobemidem.

#### *Dodanie drugiego leku przeciwdepresyjnego*

Innym sposobem w leczeniu depresji lekoopornej jest łączenie dwóch leków przeciwdepresyjnych, co jest powszechnie stosowanym podejściem w praktyce klinicznej. Jednak ze względu na brak kontrolowanych badań sprawdzających skuteczność terapii skojarzonych, niektórzy autorzy zalecają tę strategię dopiero w terapii drugiego rzutu. Najczęściej jako drugi wybiera się lek o innym mechanizmie receptorowym np. reboksetyna z SSRI, reboksetyna z mirtazapiną, SSRI z bupropionem, czasami drugi lek ma za zadanie łagodzenie objawów choroby, na które nie wpłynął pierwszy np. dodanie do SSRI trazodonu, mianseryny, mirtazapiny, czy agomelatyny, które mogą poprawić jakość snu. W niektórych przypadkach dodany lek ma za zadanie łagodzenie działań niepożądanych pierwszego leku (np. dodanie do SSRI mianseryny, trazodonu lub bupropionu w celu zmniejszenia zaburzeń seksualnych). Ze względu na możliwość wystąpienia objawów zespołu serotoninowego, łączenie ze sobą dwóch SSRI czy SSRI i wenlafaksyny nie jest rekomendowane.

#### *Augmentacja*

Augmentacja z użyciem środka farmakologicznego nie zaliczanego do grupy leków przeciwdepresyjnych jest najlepiej przebadaną i najczęściej stosowaną strategią leczenia w drugim rzucie. Do potencjalizacji leczenia stosuje się zwykle węglan litu, trijodotyroninę, atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe, tryptofan, buspiron, pindolol, substancje psychostymulujące, leki dopaminergiczne, substancje glutamergiczne, cynk, inne hormony (np. estrogeny), witaminy i kwasy tłuszczowe omega-3.

### Procedury nefarmakologiczne

Na każdym etapie leczenia depresji lekoopornej należy uwzględnić dołączenie psychoterapii – wykazano skuteczność terapii CBT u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. W depresji lekoopornej najbardziej skuteczne są elektrowstrząsy. Dobre wyniki leczenia elektrowstrząsami wykazano u około 50-70% pacjentów, u których nieskuteczne okazało się leczenie lekami przeciwdepresyjnymi.

Terapia EW zalecana jest w leczeniu depresji opornej na zastosowane wcześniej leczenie, a także w depresji o dużym nasileniu i wysokim ryzyku popełnienia samobójstwa.

Uzasadnione wskazania do terapii EW:

- epizody depresyjne o ciężkim nasileniu i wysokim ryzyku popełnienia samobójstwa,
- epizody depresji z objawami psychiatrycznymi,
- epizody depresji z cechami melancholicznymi,
- epizody depresyjne u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie adekwatną dawką leku przeciwdepresyjnego było nieskuteczne,
- w przypadku ostrych, lekoopornych stanów maniakalnych.

Kolejnym etapem leczenia depresji lekoopornej są metody biologiczne, nefarmakologiczne jak np. przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, ang. *transcranial magnetic stimulation*) czy stymulacja nerwu błędnego (VNS, ang. *vagus nerve stimulation*).

### Kontynuacja leczenia

Następnym krokiem w leczeniu depresji, po ustąpieniu objawów i zakończeniu ostrej fazy leczenia jest leczenie utrwalające poprawę (ang. *continuation treatment*) z użyciem tego samego leku przez co najmniej sześć miesięcy. W sytuacjach, gdy leczenie epizodu depresyjnego było długie, występowały objawy psychiatryczne lub wciąż obecne są objawy rezydualne, zalecana jest kontynuacja leczenia przez 9 miesięcy. Pozwala to zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby (ang. *relapse*).

### 2.2.5.2 Pużyński 2007

Spśród wszystkich osób chorych na depresję leczonych farmakologicznie poprawę stanu zdrowia, określaną jako zmniejszenie o przynajmniej 50% liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona, stwierdza się u około 60-70% leczonych. W pozostałych przypadkach zwykle stwierdza się depresję lekooporną. Z definicji, o tego typu depresji mówimy w przypadku niepowodzenia leczenia z użyciem co najmniej dwóch adekwatnych leków przeciwdepresyjnych o różnych mechanizmach działania. W takich przypadkach istnieje kilka metod dalszego postępowania:

- optymalizacja stosowanej terapii,
- potencjalizacja działania leku,
- terapia kombinowana (dwa leki przeciwdepresyjne lub lek przeciwdepresyjny i neuroleptyk),
- zamiana leku: na inny lek przeciwdepresyjny, na lek przeciwpsychotyczny o działaniu przeciwdepresyjnym, elektrowstrząsy.



Przy optymalizacji leczenia należy upewnić się, czy chory przyjmuje lek zgodnie z zaleceniami, czy zastosowana jest dawka adekwatna. Należy wydłużyć czas stosowania dotychczasowych leków do 6-8 tygodni, lub zwiększyć dawkę leku do maksymalnej. Można również określić typ metabolizmu stosowanego leku i stosowne dawki, sprawdzić możliwe interakcje z innymi lekami, określić stan tarczycy, a także poziom witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego.

W przypadku potencjalizacji (augmentacji) terapii, możliwych jest wiele różnych opcji, które przedstawiono w Tab. 4. Istnieje niewielka liczba badań, w których tego typu postępowanie zostało zweryfikowane w sposób wiarygodny.

**Tab. 4. Metody potencjalizacji farmakoterapii w depresji lekoopornej.**

Metoda potencjalizacji	Ocena skuteczności
<b>Leki wywierające wpływ psychotropowy</b>	
węglan litu	A
karbamazepina	C
walproiniany	C
lamotrygina	C
pinidolol	C
bupiron	C
amfetamina, metylofenidat	C
bromokryptyna	C
pergol	C
amantadyna	C
pramipexol	C
modafinil	C
rezerpina	C
olanzapina, risperidon	C
leki przeciwpsychotyczne klasyczne	C
<b>Środki hormonalne</b>	
Trijodotyronina	B
L-tyroksyna	C
estrogeny (u kobiet)	C
dehydroepiandrosteron (dhea)	C
<b>Inne leki</b>	
ketokonazol, metyrapon	C
L-tryptofan	C
kwas foliowy	C
kobalamina	C
<b>Inne metody</b>	
elektrowstrząsy	A
stymulacja magnetyczna przezczaszkowa	C
stymulacja nerwu błędnego	D

Metoda potencjalizacji	Ocena skuteczności
------------------------	--------------------

A – działanie udowodnione, B – działanie wysoce prawdopodobne, C – skuteczność metody wymaga potwierdzenia w badaniach kontrolowanych, D – opisy kazuistyczne.

*Źródło: Ptużyński 2007*

Najczęściej w terapii depresji lekoopornej stosuje się zmianę leku na inny, z reguły dokonuje się zamiiany na lek o innym mechanizmie działania lub o szerszym profilu działania farmakologicznego. Należy pamiętać, że nie zawsze nieskuteczność leku z danej grupy musi oznaczać nieskuteczność zastosowania innego leku z tej samej grupy.

Kolejnym sposobem leczenia depresji lekoopornej jest stosowanie dwóch leków przeciwdepresyjnych jednocześnie, zwykle o różnych mechanizmach działania. Najczęściej stosuje się przedstawione przykładowe połączenia leków: SSRI + dezipramina, SSRI + bupropion, SSRI + reboksetyna, SSRI + mirtazapina lub mianseryna, SSRI + wenlafaksyna, SSRI + nefazodon lub trazodon, SSRI + SSRI.

Stosowane są również leki przeciwpsychotyczne, jednak dowody na skuteczność takiej terapii wynikają raczej z doświadczeń lekarzy niż z badań naukowych. Lek przeciwpsychotyczny stosuje się w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi lub w monoterapii. W terapii kombinowanej celem takiego działania jest poszerzenie profilu działania psychotropowego leków przeciwdepresyjnych głównie w depresji psychotycznej lub wzmocnienie działania leku przeciwdepresyjnego przez mechanizmy farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

### 2.2.5.3 WFSBP 2013

Pacjenci ze zdiagnozowanym epizodem depresyjnym (wg ICD-10) lub ciężkim zaburzeniem depresyjnym (wg DSM-IV-TR) powinni podjąć leczenie biologiczne (farmakologicznie lub inne). Plan leczenia pacjentów ze zdiagnozowanym epizodem depresyjnym powinien zostać ustalony na podstawie ich historii medycznej, wcześniejszych doświadczeń z leczeniem, obecnego stanu klinicznego, najnowszych wyników, ciężkości choroby oraz ryzyka popełnienia samobójstwa. Zaleca się również wspomaganie leczenia biologicznego psychoterapią przez cały okres leczenia.

Terapia elektrowstrząsami w pierwszej linii leczenia powinna być stosowana tylko w szczególnych sytuacjach wymagających szybkiego zniesienia objawów ciężkiej depresji (np. ciężka depresja psychotyczna, ciężka depresja z opóźnieniem psychoruchowym, ciężkie skłonności samobójcze, długotrwała odmowa jedzenia) oraz u kobiet w ciąży, zwłaszcza w 3. trymestrze ciąży. Tęgo typu leczenie można również zastosować u pacjentów posiadających wcześniejsze pozytywne doświadczenia z tą terapią lub pacjentów decydujących się na takie leczenie ze specyficznych powodów (siła rekomendacji RG 4, poziom wiarygodności danych CE C).

Leki przeciwdepresyjne zalecane są w pierwszej linii leczenia umiarkowanych do ciężkich epizodów MDD. W zależności od indywidualnej charakterystyki pacjenta lub jego preferencji, leki przeciwdepresyjne mogą być również stosowane w leczeniu łagodnych epizodów depresyjnych, przy czym w wielu przypadkach psycho- i socjoterapeutyczne podejście może być wystarczające.

Przy wyborze odpowiedniego leczenia należy między innymi wziąć pod uwagę:

- wcześniejszą odpowiedź pacjenta na leczenie (reakcje na leczenie, tolerancja, działania niepożądane),
- obecny stan zdrowia i przyjmowane aktualnie środki farmaceutyczne,
- długo- i krótkoterminowe działania niepożądane leku, jego toksyczność,
- preferencje pacjenta, obciążenie finansowe leczeniem,
- dostępność leków na rynku.

Żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności lub szybszego działania nad innymi, chociaż niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitrypylina, klomipramina, wenlafaksyna) są nieco bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu ciężkiej depresji u hospitalizowanych pacjentów.

W leczeniu łagodnych epizodów depresyjnych jako alternatywy dla leków przeciwdepresyjnych zalecane jest stosowanie psychoedukacji i psychoterapii skutecznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej depresji. Przy stosowaniu farmakoterapii (preferencje pacjenta, jego pozytywne doświadczenie z odpowiedzią na leczenie w przeszłości, występowanie umiarkowanych lub ciężkich epizodów w przeszłości lub jeśli początkowe leczenie nefarmakologiczne okazało się nieskuteczne) lekiem pierwszego wyboru (w monoterapii lub w połączeniu z psychoterapią) jest lek z grupy SSRI lub inny „nowy lek przeciwdepresyjny” (oprócz reboksetyny) (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A).

W leczeniu umiarkowanych epizodów depresyjnych lekiem pierwszego wyboru (w monoterapii lub w połączeniu z psychoterapią) jest lek z grupy SSRI lub inny „nowy lek przeciwdepresyjny” (oprócz reboksetyny) (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A).

W leczeniu ciężkiej depresji rekomendowane są TCA, SSRI i SNRI (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A).

Leki przeciwdepresyjne różnią się znacząco pod względem profilu bezpieczeństwa, możliwości interakcji z innymi lekami i ryzyka związanego z przedawkowaniem. Przeciwdepresyjne leki drugiej (np. bupropion, maprotylina, mianseryna, trazodon) i trzeciej (np. SSRI, SNRI, mirtazapina) generacji są stosunkowo lepiej tolerowane niż leki pierwszej generacji (TCA). W związku z tym pacjenci są mniej skłonni do przerwania leczenia w przypadku leków nowej generacji. Może mieć to istotny wpływ na rzeczywistą skuteczność leczenia.

W przypadku co najmniej 30% epizodów depresyjnych pacjenci nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu dowolnie wybranym lekiem przeciwdepresyjnym. Taka sytuacja wymaga starannego przeglądu poprawności diagnozy, dawki leku i przestrzegania zaleceń lekarza. Strategia teoretyczna obejmuje zatem:

- Zwiększenie (maksymalizacja) dawki początkowej leku przeciwdepresyjnego. Należy przy tym pamiętać, że dostępność dowodów naukowych na ten temat jest ograniczona. W przypadku leków tri- i tetracyklicznych istnieją dowody zarówno naukowe, jak i wynikające z obserwacji terapeutycznych dotyczące zależności dawka-odpowiedź, które mogą jednak różnić się w zakresie badanego leku (cząsteczki liniowe, sigmoidalne, u-kształtne). Dotyczy to np. wenlafaksyny, która w wyższych dawkach wydaje się być skuteczniejsza. W przypadku SSRI nie udowodniono takiej zależności, a zgodnie z dostępnymi danymi minimalna skuteczna dawka odpowiada wysyceniu transportera serotoninowego w ponad 80% i nie ma możliwości zwiększenia tej liczby

przez zwiększenie dawki podanego leku. Istnieje pewna mała ilość dowodów potwierdzająca zwiększoną skuteczność leku wraz ze zwiększeniem dawki dla nieodwracalnych inhibitorów MAO.

- Zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z innej klasy farmakologicznej (np. SSRI na TCA), pozwala to na zniwelowanie zjawiska politerapii, co zapobiega działaniom toksycznym i negatywnym interakcjom pomiędzy lekami. Dopuszczalna jest zamiana leku z grupy SSRI na wenlafaksynę lub tranylcyprominę (siła rekomendacji RG4, poziom wiarygodności danych CE C). Przy większości leków antydepresyjnych po dłuższym okresie stosowania zaleca się stopniowe zaprzestanie przyjmowania leków, ponieważ nagłe odstawienie leczenia może skutkować pojawieniem się zespołu odstawienia. Proces przejścia z jednego rodzaju leku na inny może być przeprowadzony w sposób zachodzący na siebie, z wyjątkiem nieodwracalnych inhibitorów MAO, gdzie okres przejścia z leku lub na lek z tej grupy powinien być przeprowadzony ostrożnie, z dwutygodniowym okresem wymycia, (5-tygodniowym – w przypadku fluoksetyny).
- Zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z tej samej klasy farmakologicznej (np. zamiana leku z grupy SSRI na inny lek z tej samej grupy).
- Terapię skojarzoną dwoma lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas (np. SSRI z mirtazapiną). Połączenie leków z grupy SSRI z inhibitorami autoreceptorów presynaptycznych (np. mirtazapiny) jest oparte na dowodach naukowych (*evidence-based choice*) w przypadku niepowodzenia monoterapii. Terapii połączonej wenlafaksyny z mirtazapiną może towarzyszyć zwiększenie skutków ubocznych (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A).
- Wzmocnienie skuteczności terapii przeciwdepresyjnej innymi lekami (np. lit, hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne). Zalecane jest dodanie litu do trwającego leczenia farmakologicznego w przypadku nieskutecznej monoterapii (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A). Proces ten powinien zostać przeprowadzony w sposób kontrolowany w ciągu 2 - 4 tygodni w celu oceny odpowiedzi pacjenta na nowe leczenie. Zalecane docelowe stężenie litu w surowicy wynosi 0,6 - 0,8 mmol/L. Augmentowana terapia litem powinna być kontynuowana przez okres co najmniej 12 miesięcy (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A). Alternatywnym sposobem może być dołączenie do terapii kwetiapiny lub arypiprazolu. Skutki uboczne takiej terapii to sedacja (kwetiapina), przybranie na wadze (kwetiapina, w mniejszym stopniu arypiprazol) i akatyzyja (arypiprazol). Kolejnym sposobem wzmocnienia skuteczności terapii jest dołączenie hormonów tarczycy, należy jednak przeprowadzić to z ostrożnością, ze względu na potencjalne działania niepożądane (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).
- Połączenie leków przeciwdepresyjnych z interwencją psychoterapeutyczną.
- Połączenie leków przeciwdepresyjnych z nefarmakologicznymi terapiami biologicznymi (np. terapia światłem, EW).

MDD mogą być powiązane z urojeniami i halucynacjami, w tego typu przypadkach zalecana jest połączona terapia lekami antydepresyjnymi i antypsychotycznymi (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

W terapii pacjentów z łagodnym typem depresji wybierających medycynę alternatywną dopuszczalne jest włączenie do leczenia dziurawca zwyczajnego, z jednoczesnym uświadomieniem pacjenta o ewentualnych działaniach niepożądanych oraz monitorowaniem ewentualnych interakcji z lekami (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

Psychoterapia jest zalecana jako leczenie początkowe u pacjentów z objawami lekkiej depresji. Pacjentom z umiarkowaną i ciężką depresją, jak również w przypadku, gdy wystąpiła tylko częściowa odpowiedź na leczenie środkami antydepresyjnymi lub problem z przystosowaniem się do takiego leczenia zaleca się połączenie psycho- i farmakoterapii (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

Terapię światłem zaleca się w przypadku leczenia sezonowych zaburzeń afektywnych (*SAD*, *Seasonal affective disorder*) (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

Terapia uzupełniająca z użyciem beznodiazepin nie jest zalecana pacjentom wykazującym w przeszłości uzależnienie od alkoholu lub narkotyków. Czas podawania benzodiazepiny powinien być ograniczony do około 4 - 6 tygodni, do momentu aż stosowany lek antydepresyjny wykaże pozytywne działanie.

Deprywacja snu może być zastosowana w przypadku pacjentów leczonych bez użycia środków farmakologicznych lub rozpoczęta równocześnie z leczeniem farmakologicznym, w celu przyspieszenia odpowiedzi na leczenie (siła rekomendacji RG 4, poziom wiarygodności danych CE C).

Terapia dopełniająca z ćwiczeniami fizycznymi może być zastosowana dodatkowo do farmakoterapii u pacjentów z objawami łagodnej i umiarkowanej depresji (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

Obecnie nie istnieje wystarczająca liczba dowodów naukowych potwierdzająca skuteczność TMS, które pozwoliłyby na włączenie tej terapii do standardowego leczenia przy depresji (siła rekomendacji RG 5, poziom wiarygodności danych CE D).

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne można dołączyć do leczenia stymulację nerwu błędnego (siła rekomendacji RG5, poziom wiarygodności danych CE D).

Leczenie depresji powinno być kontynuowane przez okres 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ostrej fazy choroby. W przypadku pacjentów z długotrwałymi epizodami depresyjnymi w wywiadzie, leczenie należy przedłużyć do 9 miesięcy. Zasadne jest również przedłużenie tego okresu, jeśli pacjent wciąż wykazuje resztkowe objawy depresji, aż do momentu ich całkowitego ustąpienia.

W czasie kontynuacji leczenia, po ustąpieniu fazy ostrej, zaleca się stosowanie tych samych leków antydepresyjnych i w tej samej dawce, które wykazały skuteczność w leczeniu wcześniejszej fazy. W przypadku leczenia pierwszego epizodu depresyjnego, jeśli u pacjenta nie dojdzie do nawrotu choroby w trakcie kontynuacji leczenia, zaleca się stopniowe odstawianie leków. Przez cały ten okres, a także po jego zakończeniu pacjent powinien być obserwowany, w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia objawów. Pacjenci, którzy po zmniejszeniu dawki doświadczają nawrotu, powinni wrócić do początkowej dawki leku na okres kolejnych 6 miesięcy przed ponowną próbą odstawienia leków (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

#### 2.2.5.4 WFSBP 2015

Podczas leczenia podtrzymującego, zaleca się stosowanie tych samych leków antydepresyjnych w tych samych dawkach, w celu uniknięcia nawrotu choroby (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE C). TCA: amitryptylina, imipramina, nortryptylina, maprotylina (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A); inhibitory monoamino-oksydazy (monoamine oxidase, MAO): fenelzyna, tranilcypromina (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A); SSRI: citalopram (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A), escitalopram (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A), fluoksetyna (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A), fluwoksamina (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A), paroksetyna (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A), sertralina (siła rekomendacji RG 1, poziom wiarygodności danych CE A); SNRI: wenlafaksyna (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A), duloksetyna (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A), **wortioksetyna (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B) wykazują skuteczne działanie w zapobieganiu nawrotom depresji.**

W fazie leczenia podtrzymującego, można również zastosować lit. (siła rekomendacji RG 2, poziom wiarygodności danych CE A), zalecany jest zwłaszcza po zastosowaniu terapii elektrowstrząsami. Istnieją również dowody potwierdzające działanie litu w zakresie zapobiegania samobójstwom i zmniejszania wskaźnika śmiertelności u chorych na depresję (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

W terapii augmentowanej zaleca się stosowanie kwetiapiny, atypowego leku przeciwpsychotycznego. Wykazano, również skuteczność tego leku w monoterapii leczenia i zapobiegania nawrotom głębokich epizodów depresyjnych (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

Skuteczność działania karbamazepiny w podtrzymującym leczeniu depresji u pacjentów, u których nieskuteczne okazało się leczenie podtrzymujące z użyciem litu czy leków antydepresyjnych, potwierdzono w niewielkich badaniach kontrolowanych (siła rekomendacji RG 4, poziom wiarygodności danych CE C).

Określenie optymalnego zakończenia długotrwałej terapii jest trudne do jednoznacznego wyznaczenia. Zwykle zaleca się na tyle długą terapię, aby wyeliminować ryzyko nawrotu choroby. Kontrolowane badanie potwierdziło, że pacjenci przyjmujący profilaktycznie pełną dawkę leku przez okres 5 lat wykazywali największe widoczne efekty terapeutyczne, w porównaniu do pozostałych pacjentów (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B).

#### 2.2.5.5 Voytenko 2018

##### Postępowanie ogólne

Klinicysta powinien postawić specyficzną diagnozę zaburzenia depresyjnego, zidentyfikować ewentualne inne zaburzenia psychiczne lub zaburzenia ogólnoustrojowe, które mogą wymagać dalszej oceny oraz wypracowania planu leczenia.

Ocena powinna uwzględniać:

- zrozumienie odpowiednich czynników predysponujących, powodujących oraz utrwalających,

- identyfikacja przeszkód w leczeniu,
- ocena ryzyka samobójstwa,
- ocena systemu wsparcia pacjenta,
- uzyskanie informacji dodatkowych.

Ponieważ zachowania depresyjne mogą być spowodowane lub wyostbrane przez przyjmowanie leków lub innych substancji aktywnych, należy ocenić możliwe nadużywanie leków.

W ciągu pierwszych wizyt powinna zostać ustalona precyzyjna diagnoza, która powinna prowadzić do ustalenia najbardziej właściwego i skutecznego leczenia.

### **Ocena bezpieczeństwa pacjenta**

Ryzyko samookaleczenia pacjenta powinno zostać przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas leczenia. W ocenie powinno się wykorzystywać zwalidowane kwestionariusze oceny ryzyka, np. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*.

Dodatkowo powinno się ocenić ryzyko wyrządzenia krzywdy przez pacjenta innym oraz możliwości dbania o podopiecznych.

### **Wypracowanie optymalnego planu leczenia**

Optymalne leczenie powinno być oparte na stopniu ostrości objawów, oceny bezpieczeństwa pacjenta. Powinno być to najmniej restrykcyjna terapia, lecz taka o największych szansach poprawy zdrowia pacjenta. Plan leczenia powinien być zrewidowany w trakcie leczenia i ewentualnie zmieniony w oparciu o wyniki.

### **Unifikacja wyników terapii**

Aby mieć możliwość systematycznej oceny typu, frekwencji oraz stopnia ciężkości zaburzeń depresyjnych oraz odpowiedzi na leczenie, ewentualnych zdarzeń niepożądanych oraz korzyści terapeutycznych, klinicyści i pacjenci powinni wykorzystywać standaryzowane, zwalidowane skale oceny, takie jak PHQ-9, HAM-D.

### **Zwiększenie częstości stosowania się do zaleceń lekarza**

Przed rozpoczęciem terapii należy zbadać prawdopodobne stosowanie zaleceń lekarza oraz ewentualną obecność zdarzeń niepożądanych. Należy ocenić potencjalne przeszkody w przyjmowaniu leków i rozpocząć współpracę z pacjentem, aby je wyeliminować.

### **Zalecenia dotyczące leczenia, w podziale na fazy**

#### **Faza ostra**

Celem leczenia powinna być zupełna remisja trwającego epizodu depresji oraz całkowite powrót do poziomu funkcjonowania przed chorobą, ponieważ to zmniejsza ryzyko nawrotu. Wybór leku powinien zależeć głównie od stopnia ciężkości objawów oraz obecności chorób współistniejących, historii leczenia pacjenta oraz jego preferencji.

**Depresja łagodna.** Rekomendowana jest psychoterapia oraz ćwiczenia fizyczna. Farmakoterapia jako leczenie w pierwszej linii powinna zostać rozważona, w przypadku MDD w historii pacjenta, niepowodzenia psychoterapii lub gdy objawy trwają dłużej niż 2 lata.

**Depresja umiarkowana.** Optymalne leczenie to kombinacja farmakoterapii antydepresantami oraz psychoterapia.

**Depresja ciężka.** Powinno się rozważyć, czy hospitalizacja jest potrzebna. Najlepsze wyniki są uzyskiwane przez połączenie farmakoterapii oraz psychoterapii lub procedur neuromodulacyjnych.

### **Farmakoterapia**

U większości pacjentów leki z grup SSRI, SNRI, mirtazapina lub bupropion są optymalnymi terapiami w pierwszej linii leczenia. Generyczne leki typu SSRI są zwykle preferowanymi pacjentami u pacjentów bez historii przyjmowania leków przeciwdepresyjnych oraz u pacjentów, którzy wcześniej odpowiedzieli na terapię tego typu. Leki typu TCA mają zwykle porównywalną skuteczność do wspomnianych wyżej antydepresantów, lecz powodują szersze, bardziej poważne zdarzenia niepożądane (mają większe ryzyko arytmii sercowej oraz śmierci z przedawkowania). Przyjmowanie leków typu MAOI musi być połączone ze specjalnymi restrykcjami w diecie, zatem powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których inne leczenie było nieskuteczne.

Algorytmy leczenia pacjenta z depresją, np. powszechny *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP). Lekarze powinni ocenić, czy nastąpiła 20% redukcja objawów w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Maksymalna redukcja objawów powinna być obserwowana w przeciągu 6-8 tygodni. W przypadku pojawienia się cech psychotycznych należy augmentować terapię dołączając leki przeciwpsychotyczne lub elektroterapię.

### **2.2.5.6 BAP 2015**

#### **Wskazania do stosowania leków antydepresyjnych**

Leki antydepresyjne powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia:

- u osób dorosłych z rozpoznaniem umiarkowanej lub ciężkiej depresji, niezależnie od czynników środowiskowych i profilu objawów (A),
- u osób chorych na jakikolwiek typ depresji, jeśli choroba trwa dwa lata lub dłużej (A).

Leki antydepresyjne mogą być stosowane w leczeniu krótkotrwałych depresji o lekkim i ciężkim nasileniu objawów u dorosłych (siła rekomendacji B), powinny być również rozważone u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem depresji w wywiadzie (D) lub w depresji utrzymującej się dłużej niż 2-3 miesiące (D).

Stosowania leków antydepresyjnych nie zaleca się w pierwszej linii leczenia w przypadku:

- leczenia krótkotrwałej subdepresji u dorosłych pacjentów (A), tego typu leczenie powinno być rozważone, jeśli objawy choroby utrzymują się ponad 2-3 miesiące (C) lub u osób z nawracającymi epizodami umiarkowanej lub ciężkiej depresji w wywiadzie (D),
- leczenia dużej depresji u dzieci i młodzieży (B), ale należy rozważyć tego typu leczenie, gdy nie uzyskano odpowiedzi na inne terapie lub uzyskana tylko częściową odpowiedź (A), w przypadku depresji ciężkiej (D) lub jeśli wcześniej w wywiadzie pacjenta takie przypadki występowały (D).

Jeśli w pierwszej linii leczenia nie zastosowano leków antydepresyjnych, należy podjąć obserwację i dokładnie monitorować objawy (S).

#### **Terapie alternatywne dla terapii lekami antydepresyjnymi**



Wybór pomiędzy terapią z użyciem środków farmakologicznych a terapią bez użycia leków antydepresyjnych powinien opierać się na dowodach naukowych, indywidualnej charakterystyce pacjenta, jego własnych preferencjach co do leczenia oraz dostępności leków (S).

Wybór odpowiedniego leku:

- przy wyborze danego leku antydepresyjnego należy wziąć pod uwagę wymagania pacjenta oraz krótko i długoterminowe efekty stosowania danego leku (S).

Jeśli nie ma żadnych specjalnych wskazań przy wyborze leku, należy wybrać ten, który jest najlepiej tolerowany i najbezpieczniejszy w przypadku przedawkowania (S). Najwięcej dowodów istnieje na stosowanie leków z grupy SSRI, które wraz z nowszymi lekami antydepresyjnymi stanowią terapie pierwszego wyboru (D).

- Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne starszej generacji należy stosować w sytuacjach, gdy zawiedzie leczenie środkami z pierwszej linii (D). Podobnie inhibitory monoaminooksydazy powinny być zastosowane, jeśli terapia lekami antydepresyjnymi pierwszego wyboru okaże się nieskuteczna (D) i powinny zostać wprowadzone przez specjalistów posiadających doświadczenie w terapii leczenia zaburzeń nastroju (D).
- W przypadku cięższych objawów depresji lub w innych sytuacjach, w których nadrzędnym celem jest maksymalizacja skuteczności leczenia, spośród wszystkich leków antydepresyjnych najbardziej zalecane jest zastosowanie: klomipraminy (B), wenlafaksyny ( $\geq 150$  mg), escitalopramu (20 mg) (B), sertraliny (B), amitryptyliny (C) lub mirtazapiny (C).
- W depresji psychotycznej zaleca się raczej połączenie terapii środkami antydepresyjnymi z lekami przeciwpsychotycznymi, niż monoterapię lekami antydepresyjnymi (A) lub przeciwpsychotycznymi (A).
- Innymi czynnikami do zastosowania środków antydepresyjnych w terapii są:
  - preferencje pacjenta (B),
  - powiązane ze sobą zaburzenia psychiatryczne, na które w specyficzny sposób mogą wpływać terapie środkami z danej grupy (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, czy leki z grupy SSRI) (B),
  - wcześniejsza odpowiedź na dany lek (D),
  - tolerancja i zdarzenia niepożądane występujące przy wcześniej podawanych lekach (D),
  - najczęściej występujące działania niepożądane leków (np. sedacja, zaburzenia seksualne, zwiększenie masy ciała) (C),
  - mniejsze ryzyko zgonu w przypadku przedawkowania (D),
  - współistniejące choroby lub ogólny stan kliniczny pacjenta, który może wpływać na zmniejszoną tolerancję lub zwiększoną szkodliwość leku (C),
  - występowanie w wywiadzie rodzinnym różnej odpowiedzi na leczenie lekami TCA i MAOI (*monoamine oxidase inhibitors*),
  - obecność atypowych cech depresji (gorsza reakcja na imipraminę niż na fenelzynę) (B),

- o u dzieci i młodzieży działania niepożądane mogą być inne niż u dorosłych, z tego powodu w tej grupie zaleca się stosowanie tylko leków z grupy SSRI (B), jednak u starszej młodzieży, równie skuteczne może okazać się zastosowanie leków z grupy TCA (C).

### **Dalsze leczenie w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leki antydepresyjne**

W przypadku niepowodzenia lub oporności na wybrane leki, dalszy sposób terapii należy dobrać biorąc pod uwagę:

- skuteczność i ryzyko każdej z wybranych terapii alternatywnych, w porównaniu do ciężkości choroby i ryzyka związanego z danym przypadkiem depresji u pacjenta, a także stopień oporności i rodzaj poprzednio zastosowanego leczenia (S),
- zaleca się sprawdzić adekwatność leczenia pod względem dawki (S), można ją zwiększyć do zalecanej dawki terapeutycznej tylko w przypadku zastosowania wcześniej niskiej lub marginalnej ilości leku (D),
- należy ponownie przyjrzeć się postawionej diagnozie i rozważyć inną diagnozę medyczną lub psychiatryczną w celu zidentyfikowania: schorzeń wymagających dodatkowego leczenia, objawów takich chorób jak: nierozpoznana dwubiegunowość, psychoza lub nietypowych objawów (S),
- zaleca się sprawdzenie, czy istnieją czynniki społeczne wpływające negatywnie na leczenie u danego pacjenta, w razie ich wystąpienia należy w miarę możliwości pomóc pacjentowi uporać się z nimi (S),
- terapię środkiem antydepresyjnym w odpowiedniej dawce należy kontynuować przez okres przynajmniej 4 tygodni, zanim podjęta zostanie decyzja o zmianie leku z powodu braku jego efektywności (B), po tym okresie zaleca się:
  - o kontynuację leczenia tym samym lekiem antydepresyjnym, przez okres kolejnych 2 - 4 tygodni, jeśli nastąpi nawet niewielka odpowiedź na stosowany lek (B),
  - o w przypadku dalszego braku odpowiedzi należy podjąć kolejne kroki w leczeniu (B), jednakże w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze leczenie kilkoma innymi środkami nie odniosło spodziewanego rezultatu, należy rozważyć dłuższą terapię, przed zmianą leku na inny (D),
- po upływie 6-8 tygodni odpowiedniego leczenia, należy:
  - o kontynuować dalej stosowaną terapię, jeśli nastąpiła znaczna poprawa u pacjenta,
  - o podjąć inne kroki w leczeniu, jeżeli odpowiedź na leczenie była niewielka (B), jednakże w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze leczenie kilkoma innymi środkami nie odniosło spodziewanego rezultatu, należy rozważyć dłuższą terapię, przed zmianą leku na inny (D).

### **Kolejne opcje leczenia farmakologicznego :**

- zwiększenie dawki (C); niewiele jest dowodów naukowych na efektywność leczenia przy zwiększeniu dawki, można jednak rozważyć takie podejście w niektórych indywidualnych przypadkach, a w szczególności:

- o jeśli pojawią się skutki uboczne o minimalnym nasileniu (D) i/lub
- o pojawiła się jakaś poprawa w odpowiedzi na lek (D) i/lub
- o jeśli przy stosowanym leku istnieje możliwość uzyskania odpowiedzi dawka-  
lek (istnieją dowody potwierdzające takie działanie dla wenlafaksyny, escita-  
lopramu i TCA) (C).
- zmiana leku antydepresyjnego (A); zaleca się rozważyć tę opcję, zwłaszcza gdy:
  - o pojawią się ciężkie lub związane z koniecznością limitowania dawki działania  
niepożądane (D) i/lub
  - o nie zauważono żadnej poprawy (D),
  - o zaleca się szybkie przejście z jednego rodzaju leku na inny, o ile nie istnieje  
potencjalne zagrożenie interakcji między lekami (D), jeśli istnieje taka ewen-  
tualność, należy postępować zgodnie z rekomendowanym czasem eliminacji  
leków z organizmu,
  - o zmiana leku przeprowadzana jest w obrębie tej samej lub różnej klasy leków  
(B),
  - o zmianę na lek antydepresyjny innej klasy warto rozważyć po więcej niż jed-  
nym niepowodzeniu danej klasy leków (D); wenlafaksynę można wprowadzić  
po więcej niż jednym niepowodzeniu leczenia lekami z grupy SSRI (B); w przy-  
padku braku innych wskazań, zaleca się wybór leków antydepresyjnych o udo-  
wodnionej wyższej skuteczności (np. klomipraminy, wenlafaksyny (≥150 mg),  
escitalopramu (20 mg), sertraliny, amitryptyliny lub mirtazapiny) (D).
- augmentacja/terapia skojarzona (A):
  - o włączenie dodatkowego środka terapeutycznego należy wziąć pod uwagę,  
gdy: odpowiedź na aktualnie stosowaną terapię jest częściowa/niewystarczają-  
ca (D) i pacjent dobrze toleruje aktualny lek (D) lub zamiana leków antyde-  
presyjnych okazała się nieskuteczna (D)
  - o należy ustalić bezpieczeństwo proponowanej kombinacji leków (S),
  - o wyboru terapii skojarzonej należy dokonać na podstawie najlepszych dostęp-  
nych dowodów naukowych (S),
  - o należy rozważyć dołączenie: kwetiapiny (A), arypiprazolu (A) lub litu (A) jako  
pierwszej linii leczenia i rysperydonu (A), olanzapiny (B), trijodotyroniny (B)  
lub mirtazapiny (B) jako drugiej linii leczenia, należy jednak pamiętać, że  
dowody naukowe opierają się na badaniach, w których lit i trijodotyronina  
były dodawane do TCA, a inne leki do SSRI/SNRI,
  - o inne leki, które można dołączyć do terapii kombinowanej: bupropion (B), bu-  
spiron (B), lamotrygina (C) i tryptofan (C), w specjalistycznych ośrodkach przy  
jednoczesnym starannym monitorowaniu pacjentów (S) można rozważyć do-  
łączenie modafinilu (C), stymulantów (C), estrogenu u kobiet w okresie oko-  
łomenopauzalnym (C) i testosteronu u mężczyzn, którzy mają obniżony po-  
ziom tego hormonu (C),

- o dowody na efekty takiej terapii u osób w podeszłym wieku są ograniczone, jednak ponad 50% wykazuje odpowiedź na tego typu leczenie, najwięcej dowodów naukowych w bazie naukowej można znaleźć na temat augmentacji litem (B), a nieco mniej dla wenlafaksyny i selegiliny (C).
- o w przypadkach ciężkich depresji u pacjentów wykazujących wyjątkową oporność na stosowane leczenie farmakologiczne, skuteczne może okazać się zastosowanie kilku kombinacji jednocześnie lub wprowadzenie zupełnie innego podejścia, na temat którego istnieje bardzo niewielka ilość dowodów naukowych (leczenie takie można przeprowadzić tylko w specjalistycznych ośrodkach mogących zapewnić odpowiednie bezpieczeństwo) (D).

### Zapobieganie nawrotom choroby

- Należy pamiętać, że istnieje ryzyko nawrotu epizodu depresyjnego, zwłaszcza w okresie pierwszych 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniego, ryzyko nawrotu maleje wraz z długością trwania stanu remisji (S).
- Zaleca się prowadzenie obserwacji pacjentów pod kątem czynników mogących wpłynąć na nawrót choroby (S). Najważniejsze z nich to: obecność objawów resztkowych, liczba poprzednich epizodów, ciężkość, czas trwania i stopień odporności na leczenie w czasie ostatnich epizodów.
- Pacjenci wykazujący odpowiedź na zastosowane leczenie powinni kontynuować terapię farmakologiczną w stanie remisji choroby, z zastosowaniem tej samej dawki co podczas leczenia ciężkiej fazy choroby, przez okres ryzyka nawrotu choroby (A):
  - o w przypadku pacjentów, u których ryzyko nawrotu choroby jest niskie (np. pierwszy epizod depresyjny bez innych czynników ryzyka) kontynuacja leczenia powinna trwać około 6-9 miesięcy po wystąpieniu pełnej remisji (A),
  - o w pozostałych przypadkach kontynuacja leczenia powinna zostać dostosowana do indywidualnych czynników ryzyka, w przypadku wystąpienia zwiększonych czynników ryzyka nawrotu choroby należy rozważyć kontynuację leczenia przynajmniej rok od uzyskania pełnej remisji choroby (D). Pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu choroby (np. pacjenci, którzy doświadczyli więcej niż pięciu epizodów depresyjnych i/lub dwóch epizodów w ciągu ostatnich kilku lat) powinni kontynuować leczenie przynajmniej przez okres dwóch lat (A) i w większości przypadków należy wziąć pod uwagę leczenie długoterminowe (C).
- Istnieją dowody naukowe potwierdzające, że kontynuacja leczenia antydepresyjnego u osób w podeszłym wieku zmniejsza o połowę ryzyko nawrotu choroby (A).
- Lit jako kontynuacja leczenia:
  - o powinien zostać rozważony, jeśli pacjent, potrzebował augmentacji litem w czasie leczenia ostrej fazy choroby (B),
  - o należy rozważyć dołączenie litu do terapii podtrzymującej z użyciem leków antydepresyjnych, u osób z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (B) lub popętnienia samobójstwa (A),

- o nie należy stosować litu w monoterapii w celu zapobiegania nawrotom choroby, ale należy go rozważyć jako drugą alternatywną linię leczenia do leków antydepresyjnych (B).
- Terapię CBT należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów z objawami szcztątkowymi (A) lub wysokim ryzykiem nawrotu choroby (A).
- W przypadku odpowiedzi na leczenie w ciężkiej fazie choroby po zastosowaniu CBT, kontynuacja leczenia środkami farmaceutycznymi nie jest zalecana rutynowo (A), w przypadku niestabilnej lub częściowej remisji należy wybrać kontynuację leczenia CBT(B) lub lekami antydepresyjnymi (D).
- Psychoterapia interpersonalna (IPT) nie jest rekomendowana jako samodzielna terapia kontynuacyjna mająca zapobiegać nawrotom choroby (A), o ile u pacjenta nie pojawiła się wyraźna odpowiedź na tego typu leczenie w monoterapii (C). IPT można rozważyć jako dopełnienie terapii lekami antydepresyjnymi w przypadku pacjentów z nawracającą depresją, u których w fazie ostrej choroby IPT dało pozytywną odpowiedź w kombinacji z lekami antydepresyjnymi (C).
- Terapia Poznawcza Oparta na Uważności dołączona do zwykłego leczenia może być skuteczna w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów, u których wystąpiły  $\geq 3$  wcześniejsze epizody depresyjne (B).
- U pacjentów leczonych skutecznie w ostrej fazie choroby z użyciem terapii elektrowstrząsami, profilaktyczne leczenie środkami farmakologicznymi powinno zostać wprowadzone/zainicjowane (A), kontynuację leczenia z użyciem ECT należy rozważyć w przypadku pacjentów, którzy doznają częstych nawrotów choroby i wykazują odporność na profilaktyczne leczenie farmakologiczne (C). Podtrzymująca terapia elektrowstrząsami (MECT, ang *maintenance electroconvulsive therapy*,) może okazać się efektywna w przypadku poszczególnych pacjentów, zwłaszcza tych w podeszłym wieku (C). Terapia MECT powinna być brana pod uwagę w przypadku pacjentów wykazujących pozytywną odpowiedź i dobrą tolerancję na leczenie EW, ale doznających nawrotów choroby po zakończeniu terapii pomimo optymalizacji terapii środkami farmakologicznymi (D). W przypadku wyboru terapii MECT należy obserwować regulamie pojawiające się korzyści i działania niepożądane terapii (S).

### **Leczenie nawrotów choroby pojawiających się w czasie leczenia podtrzymującego**

- Należy sprawdzić poprawność leczenia biorąc pod uwagę zarówno dawkę jak i przestrzeganie zaleconego stosowania (S).
- Zaleca się weryfikację postawionej diagnozy, biorąc pod uwagę włączenie dodatkowych leków lub postawienie nowego rozpoznania (S).
- Należy rozważyć czynniki społeczne wpływające negatywnie na terapię, w razie ich wystąpienia, zaleca się w miarę możliwości pomóc pacjentowi ograniczyć ich wpływ na leczenie (S).
- Warto pamiętać, że nawroty choroby mogą być samoograniczające (*self-limiting*), więc należy podchodzić ostrożnie do zbyt wczesnych i zbyt częstych zmian leczenia (D).
- Opcje leczenia:

- o jeśli zaprzestano stosowania leków antydepresyjnych, należy do nich powrócić w odpowiedniej dawce (B), jeśli dawka została obniżona należy powrócić do wcześniejszej dawki (B),
- o jeśli u pacjenta przyjmującego odpowiednią dawkę leków pojawił się w ostatnim czasie nawrót choroby, nie należy zmieniać dawkowania, a jedynie zapewnić pacjentowi wsparcie i go obserwować (B),
- o należy zwiększyć dawkę leku, biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z takiego podejścia opisane wyżej (B),
- o należy rozważyć zmianę terapii (D).

### **Zakończenie leczenia**

- Należy uważnie obserwować objawy odstawienia związane z przerwaniem leczenia i możliwość ich wystąpienia u każdego pacjenta kończącego terapię (S).
- Zaleca się, aby ostrzec pacjenta, że objawy odstawienia mogą wystąpić, jeśli terapia jest przerywana nagle po ponad kilku tygodniach leczenia (S).
- Jeśli leczenie zostaje przerywane po okresie profilaktycznego stosowania, należy dopasować jego długość zarówno do ryzyka i konsekwencji nawrotu choroby (D) i ostrzec pacjenta, że największe ryzyko nawrotu choroby występuje przez 6 miesięcy od momentu zakończenia terapii (S).
- Przy nagłym przerywaniu terapii mogą pojawić się poważne działania niepożądane, zaleca się minimum 4-tygodniowy okres zmniejszania dawki leków przy długoterminowych terapiach (D), okres kilkumiesięczny zaleca się w przypadku pacjentów kończących planowo terapię po długim okresie stosowania leków profilaktycznie (D).
- W razie pojawienia się reakcji odstawiennych:
  - o zwykle jedyną wymaganą reakcją jest wyjaśnienie pacjentowi sytuacji i uspokojenie go (C);
  - o w przypadku nieskuteczności powyższych działań lub cięższych objawów odstawiennych, należy powrócić do stosowanych leków antydepresyjnych i zmniejszać przyjmowaną dawkę w sposób bardziej ostrożny (C). Dla leków z grupy SSRI i SNRI należy rozważyć zmianę leku na fluoksetynę, którą można odstawić po całkowitym ustąpieniu objawów odstawienia (D).

### **Przypadki szczególne**

- Należy pamiętać, że duży wpływ na leczenie lekami antydepresyjnymi ma wiek pacjenta (S).
- Liczba dowodów naukowych dotyczących leczenia epizodów depresyjnych u dzieci i młodzieży jest mniejsza w porównaniu z leczeniem dorosłych.

### **Choroby współwystępujące**

- Większe ryzyko wystąpienia chorób współistniejących i bólu związane jest ze słabszą odpowiedzią na leki antydepresyjne i większym ryzykiem nawrotu choroby (S).

- Należy pamiętać o możliwości wystąpienia interakcji między lekami i wybierać leki, które wykazują mniejsze ryzyko niepożądanych interakcji u pacjentów stosujących terapię kilkoma środkami (S).
- W przypadku pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaburzeń rytmu serca i zawału serca, należy unikać leków z grupy TCA (C).
- W przypadku pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym zaleca się zastosowanie leków, które nie zwiększają ryzyka kolejnych zdarzeń sercowych (S): najlepiej udowodniono to dla leków z grupy SSRI, mirtazapiny i bupropionu.
- W przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi należy wybrać lek, który nie jest silnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SRI, *serotonin reuptake inhibitors*) zamiast leków typu SSRI czy SNRI (B).
- W przypadku pacjentów przyjmujących aspirynę/niesteroidowe leki przeciwzapalne nie należy stosować leków antydepresyjnych z grupy SRI (A); leki z tej grupy można zastosować w połączeniu z lekami chroniącymi przed powstawaniem owrzodzeń (B).

### 2.2.5.7 NHS 2018

Antydepresanty nie są polecane do rutynowego używania początkowego objawów depresyjnych oraz łagodnej depresji.

#### Wybór antydepresantu

Należy rozważyć diagnostykę podstawową w kierunku oceny ciężkości depresji oraz regularnie sprawdzać objawy, zarówno metodami klinicznymi, jak i używając standardowych ocen stopnia ciężkości. Jako leczenie pierwszego wyboru należy zwykle wybrać lek generyczny typu SSRI, biorąc pod uwagę poniższe okoliczności:

- fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna mają wyższą skłonność do interakcji z innymi lekami (fluoksetyna i paroksetyna są najmniej preferowanymi lekami z grupy); właściwe może być rozważenie sertraliny i citalopramu u pacjentów, którzy mają przedłużający się problem, ponieważ leki te mają niższe skłonności do interakcji z innymi lekami;
- leki typu SSRI niosą zwiększone ryzyko krwawień – należy rozważyć przepisanie leków ochronnych na żołądek u starszych pacjentów, którzy przyjmują leki typu NSAID lub/oraz aspirynę.

Należy rozważyć wybór antydepresantu, obejmując:

- wybór pacjenta, stosunek skuteczności do tolerancji,
- współwystępujące zaburzenia psychiatryczne, takie jak nerwica natręctw, niepokój itp., przez dokładną analizę historii,
- występujące zdarzenia niepożądane, np. podniecenie, mdłości, wymioty spowodowane przyjmowaniem leków oraz objawy odstawienne,
- możliwe interakcje z lekami lub chorobami fizycznymi,
- szybką zmianę leczenia (np. po 1-2 tygodniach), jeżeli zdarzenia niepożądane są nie-tolerowane lub nie-zaobserwowano żadnej poprawy po 3-4 tygodniach,

- brak jakiegokolwiek poprawy po 3-4 tygodniach powinien normalnie być powodem do zmiany leczenia; jeżeli wystąpiła jakakolwiek poprawa w tym czasie należy kontynuować leczenie i ocenić jego skuteczność po kolejnych 2-3 tygodniach.

**Lekarze rodzinni mogą rozpocząć leczenie wortioksetyną w momencie uzyskania porady specjalisty od psychiatry konsultanta HPFT. NICE zaleca, aby wortioksetyna była opcją w leczeniu dużej depresji u dorosłych bez adekwatnej odpowiedzi na dwa leki przeciwdepresyjne. Jednocześnie NICE wskazuje, że brak jest przekonujących dowodów na to, że wortioksetyna jest bardziej lub mniej skuteczna niż inne leki przeciwdepresyjne.**

### 2.2.5.8 RANZCP 2015

Ocena EBR była rekomendacją opartą na faktach (ang. *evidence based recommendations*). Siła dowodów została oceniona wykorzystując skalę NHMRC. Przyjęto zatem ocenę rekomendacji EBR I, II, III lub IV.

Ocena CBR była oceną opartą na porozumieniu (ang. *consensus based recommendation*), była przyznawana, gdy:

- istniejąca baza dowodów naukowych była nieobecna, niejednoznaczna lub miała wątpliwy wyraz w warunkach Australii oraz Nowej Zelandii oraz
- komitet zaburzeń nastroju (MDC, ang. *mood disorders committee*) (w oparciu o zbiorową wiedzę kliniczną i badawczą oraz doświadczenie) osiągnął porozumienie w sprawie klinicznej użyteczności zaleceń.

Poniżej zestawiono najważniejsze wytyczne.

#### Terapia psychologiczna

- Interwencje psychologiczne powinny być świadczone jedynie przez przeszkolonych klinicystów w odpowiednich zabiegach medycznych opartych na faktach [kategoria rekomendacji: CBR].
- Leczenie powinno opierać się na opublikowanych wytycznych, powinno być dostosowane do pacjenta oraz powinno być ukierunkowane na ustanowienie i utrzymanie terapeutycznej stabilności [kategoria rekomendacji: CBR].
- Pacjentom z łagodną do umiarkowanej depresją należy zaproponować jedną z psychoterapii opartych na dowodach jako leczenie pierwszego wyboru [kategoria rekomendacji: EBR I].
- Pacjentom z umiarkowaną do ciężkiej depresją należy zaproponować skojarzoną farmako- z psychoterapią, jako leczenie pierwszego wyboru [kategoria rekomendacji: EBR I].
- Pacjentom z przewlekłymi zaburzeniami depresyjnymi należy zaproponować skojarzoną psychoterapię z farmakoterapią, jako leczenie pierwszego wyboru [kategoria rekomendacji: EBR I].

#### Terapia antydepresantami

- Prawidłowa sesja terapii przeciwdepresyjnej w MDD powinna trwać przynajmniej trzy tygodnie w dawce terapeutycznej przy wykorzystaniu odpowiedniego leku [kategoria rekomendacji: EBR III].



- Po rozpoczęciu terapii przeciwdepresyjnej należy ściśle monitorować uzyskanie odpowiedzi klinicznej oraz działań niepożądanych [kategoria rekomendacji: CBR].

### **Terapia skojarzona**

- Skojarzona psychoterapia z farmakoterapią powinna być rozważona, gdy monoterapia była nieoptymalna lub nieskuteczna [kategoria rekomendacji: CBR].

### **ECT oraz powtarzana TMS**

- ECT jest skuteczną terapią w depresji odpornej na farmakoterapię, powinna być rozważona po jednej lub więcej nieskutecznych sesji farmakoterapeutycznej [kategoria rekomendacji: EBR I].
- rTMS jest skuteczną terapią, która może być rozważona po jednej lub więcej nieskutecznych sesji farmakoterapeutycznej [kategoria rekomendacji: EBR I].
- ECT jest skuteczną terapią w depresji odpornej na leczenie farmakologiczne, która może być również rozważona w przypadku nieskuteczności rTMS [kategoria rekomendacji: CBR].
- ECT nie powinno być traktowane jako leczenie ostatniej szansy oraz jej podanie powinno być rozważone na podstawie potrzeb indywidualnych potrzeb pacjenta oraz potrzeb zdrowotnych [kategoria rekomendacji: EBR IV].

### **Leczenie podtrzymujące**

- Pacjenci z depresją powinni być monitorowani regularnie wykraczając poza ostrą fazę leczenia, aby zapewnić całkowitą remisję objawów oraz całkowite odzyskanie pełnego zakresu funkcjonalności [kategoria rekomendacji: CBR].
- Terapia kognitywna oparta na uważności lub CBT powinny zostać zaproponowane jako terapię prewencyjną przeciw nawrotowi, głównie dla pacjentów z nawrotowymi epizodami depresji [kategoria rekomendacji: EBR I].
- Gdy osiągnięta zostanie odpowiednia odpowiedź terapeutyczna, dawka leku przeciwdepresyjnego powinna pozostać utrzymywana na tym samym poziomie podczas kontynuacji i leczenia podtrzymującego [kategoria rekomendacji: EBR I].
- Leczenie podtrzymujące powinno być kontynuowane przez przynajmniej 6 miesięcy do roku [kategoria rekomendacji: CBR].

### **2.2.5.9 APA 2010**

Siła rekomendacji:

(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. terapię elektrowstrząsami, TMS, terapię światłem). Przy wyborze początkowej metody leczenia należy uwzględnić cechy kliniczne (np. nasilenie objawów, współistniejące zaburzenia) oraz inne

czynniki (np. preferencje pacjenta, wcześniejsze doświadczenia związane z leczeniem) (siła rekomendacji I).

Leki przeciwdepresyjne zalecane są jako leki pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z łagodnym do umiarkowanego epizodem MD (siła rekomendacji I). Ich użycie jest zdecydowanie zalecane w przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi epizodami MD o ile terapia elektrowstrząsami nie jest planowana (siła rekomendacji I). Skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna dla poszczególnych grup leków oraz w obrębie tych grup, a początkowy wybór oparty jest w głównej mierze o oczekiwane skutki uboczne i ich tolerancję przez pacjenta oraz inne czynniki tj. odpowiedź na leczenie wcześniejszych epizodów, koszt terapii oraz preferencje pacjenta (siła rekomendacji I). W przypadku większości pacjentów optymalną terapią jest stosowanie leków z grupy SSRI, SNRI, mirtazapiny lub bupropionu (siła rekomendacji I). Ogółem, stosowanie inhibitorów MAO (np. fenelzyna, tranilcypromina, izokarbokszyd) zalecane jest wyłącznie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie innymi lekami (siła rekomendacji I). U pacjentów, którzy preferują terapię alternatywną można rozważyć stosowanie s-adenozylometioniny (siła rekomendacji III) bądź leczenie dziurawcem zwyczajnym (siła rekomendacji III).

Terapia elektrowstrząsami zalecana jest jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię 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) (siła rekomendacji I).

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

Połączenie psychoterapii i leków przeciwdepresyjnych może być stosowane jako leczenie początkowe w przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi epizodami MD (siła rekomendacji I) oraz w łagodniejszych epizodach depresji u pacjentów z problemami psychospołecznymi i interpersonalnymi, konfliktem intrapsychoicznym lub współwystępującymi zaburzeniami osi II (zaburzeniami osobowości, rozwojowymi) (siła rekomendacji II).

## 2.2.5.10 VA/DoD 2016

### A. Detekcja schorzenia

1. U wszystkich pacjentów nieprzyjmujących leczenia przeciw depresji, rekomendowane jest badanie w kierunku wykrycia depresji wykorzystując Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta 2 (PHQ-2; ang. *Patient Health Questionnaire-2*) [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: brak przeglądu, poprawiona].

### B. Ocena i wybór

2. U pacjentów z podejrzeniem depresji, podczas początkowej oceny oraz następnie okresowo, rekomendowana jest ocena nagłego zagrożenia bezpieczeństwa (np. wyrządzenie krzywdy sobie lub innym, cechy psychotyczne) [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: brak przeglądu, poprawiona].

3. U pacjentów z podejrzaną depresją rekomendowana jest właściwa diagnostyka, włączając określenie statusu funkcjonalnego, historię medyczną, historię leczenia oraz znaczącą historię rodzinną [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: brak przeglądu, poprawiona].
4. U pacjentów z diagnozą MDD, sugerowane jest wykorzystanie Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta 9 (PHQ-9, ang. *Patient Health Questionnaire-9*) jako ilościową metodę pomiaru oceny ciężkości choroby [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: brak przeglądu, poprawiona].

### C. Ustawianie leczenia

5. Dla pacjentów ze złożonym MDD (ostрым, przewlekłym lub nawrotowym), rekomendowane jest zaproponowanie specjalnej opieki psychologicznej, aby zapewnić lepsze wyniki oraz skuteczne przestrzeganie terapii opartej na dowodach [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
6. Rekomendowane jest wykorzystanie modelu współpracy w opiece nad pacjentem w leczeniu MDD w ramach podstawowej opieki zdrowotnej [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

### D. Opieka nad pacjentem

- a. leczenie pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych MDD bez powikłań
7. Rekomendowane jest, aby planowanie leczenia włączało edukację pacjenta o stanie i możliwościach leczenia, uwzględniając informację o ryzyku i korzyściach. Indywidualny plan leczenia powinien być ustalany zgodnie z zasadami wspólnego podejmowania decyzji oraz powinien definiować zadania sieci opieki zdrowotnej, pacjentów oraz wsparcia [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: brak przeglądu, poprawiona].
8. Pierwsza linia leczenia łagodnych do umiarkowanych MDD rekomendowane jest zaproponowanie jednej z poniższych terapii, w zależności od preferencji pacjenta, profilu bezpieczeństwa/działań niepożądanych, historii wcześniejszej odpowiedzi na konkretne leki, historii rodziny odpowiedzi na leki, współistniejące choroby, dodatkowo przyjmowane terapie, koszt leczenia oraz możliwości placówek opieki zdrowotnej:
  - psychoterapia oparta na dowodach:
    - terapia akceptacji i zaangażowania (ACT, ang. *acceptance and commitment therapy*),
    - terapia behawioralna/aktywacja behawioralna (BT/BA, ang. *behavioral therapy/behavioral activation*),
    - kognitywna terapia behawioralna,
    - terapia interpersonalna,
    - terapia kognitywna oparta na uważności (MBCT, ang. *mindfulness-based cognitive therapy*),
    - terapia rozwiązywania problemów (PST, ang. *problem-solving therapy*),

- farmakoterapia oparta na dowodach:
    - leki SSRI (z wyłączeniem fluwoksaminy),
    - leki SNRI,
    - mirtazapina,
    - bupropion,
  - dowody naukowe nie wskazują na rekomendację konkretnej psycho- lub farmakoterapii [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
9. U pacjentów, u których obecna jest częściowa lub brak odpowiedzi na początkową monoterapię (największą możliwą dawką) po przynajmniej czterech do sześciu tygodniach leczenia, rekomendowane jest przełączenie na inną monoterapię (psycho- lub farmakoterapię) lub rozszerzenie terapii o inną farmakoterapię lub psychoterapię [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
10. U pacjentów, którzy wybrali psychoterapię, sugerowane jest zaproponowanie terapii indywidualnej lub grupowej na podstawie preferencji pacjenta [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
11. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych MDD, rekomendowane jest zaproponowanie komputerowej terapii poznawczo-behawioralnej (CCBT, ang. *computer-based cognitive behavioral therapy*), niezależnie czy jest to terapia dodatkowa, na podstawie preferencji pacjenta, czy terapia pierwszej linii [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].
12. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych MDD, którzy odmawiają farmakoterapii oraz którzy odmawiają lub nie mogą otrzymać psychoterapii opartej na dowodach, z pierwszej linii leczenia, sugerowane jest zaproponowanie niedyskryminującej terapii wspomagającej lub krótkoterminowej psychoterapii psychodynamicznej [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
- b. leczenie ostrego, przewlekłego lub nawracającego schorzenia MDD
13. Sugerowane jest zaproponowanie terapii łączonej farmakoterapii oraz psychoterapii opartej na dowodach w leczeniu pacjentów z MDD podczas nowego epizodu, gdy MDD jest określone jako:
- ostre (tj. PHQ-9 > 20),
  - chroniczne (ponad 2 lata trwania),
  - nawracające (z  $\geq 3$  epizodami) [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
- c. monitorowanie (wszystkie zaostrzenia i powikłania MDD),
14. Po rozpoczęciu lub zmianie terapii, rekomendowane jest monitorowanie pacjentów przynajmniej co miesiąc, aż do momentu osiągnięcia remisji przez pacjenta. Ocena pacjenta powinna uwzględniać przynajmniej pomiar objawów, stosowanie się do za-

leceń lekarz dotyczących farmako- oraz psychoterapii oraz wywiad w kierunku działań niepożądanych [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].

d. kontynuacja i podtrzymywanie leczenia (wszystkie zastrzeżenia i powikłania MDD)

15. U pacjentów z MDD, którzy osiągają remisję przy stosowaniu leków antydepresyjnych, rekomendowana jest kontynuacja leczenia w dawkach terapeutycznych przez przynajmniej 6 miesięcy, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

16. U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotowych epizodów depresyjnych, którzy są leczeni farmakoterapią, rekomendowane jest zaproponowanie podtrzymującej farmakoterapii przez przynajmniej 12 miesięcy i możliwie na stałe [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

17. U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (np. dwa lub więcej epizodów, niestabilny stan remisji), rekomendowana jest sesja kognitywnej terapii behawioralnej, terapii interpersonalnej, lub opartej na świadomości terapii kognitywnej podczas fazy kontynuacji leczenia (po uzyskaniu remisji), aby zredukować ryzyko wystąpienia nawrotu.

- Dowody naukowe nie wspierają rekomendowania wyboru konkretnej psychoterapii opartej na dowodach [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].

E. Rozważanie innych terapii

a. Rekomendacje dla specyficznych populacji z łagodnymi do umiarkowanych MDD

18. Aby rozpocząć leczenie kobiet w ciąży lub karmiących z łagodnymi do umiarkowanych MDD, rekomendowane jest zaproponowanie psychoterapii opartej na dowodach, jako leczenie pierwszego wyboru.

- Dowody naukowe nie wskazują na rekomendację wyboru konkretnej psychoterapii.
- U kobiet w ciąży z historią MDD występujących przed ciążą, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne oraz które obecnie przyjmują stabilne leczenie, ocena stosunku ryzyka do korzyści powinna być przeprowadzona zarówno w kontekście matki, jak i dziecka i na tej podstawie powinno się dokonywać decyzji [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

19. U pacjentów starszych ( $\geq 65$  lat) z łagodnymi do umiarkowanych MDD, rekomendowane jest zaproponowanie opartej na dowodach psychoterapii, jako terapii pierwszego wyboru. Preferencje pacjenta oraz dodatkowe ryzyka farmakoterapii powinny zostać wzięte pod uwagę przy podejmowaniu decyzji.

- Dowody naukowe nie wspierają rekomendowania wyboru konkretnej psychoterapii.

20. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych MDD oraz znaczącymi zmartwieniami w związku, sugerowana jest terapia dla par, zarówno jako monoterapia lub w skojarzeniu z farmakoterapią [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
21. Sugerowane jest zaproponowanie terapii światłem dla dorosłych pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych MDD z widoczną sezonowością (sezonowa choroba aktywna) [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].
- b. Inne rozważania dotyczące leczenia ostrego, przewlekłego lub nawrotowego MDD (złożonego)
22. U pacjentów z MDD odpornymi na leczenie, którzy otrzymali przynajmniej dwie właściwe serie terapeutyczne, rekomendowane jest zaproponowanie leków typu MAOI lub TCA łącznie z edukacją pacjentów na temat bezpieczeństwa i profilu zdarzeń niepożądanych leków [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
23. Ze względu na limitowane informacje na temat bezpieczeństwa ketaminy oraz długości trwania skutków leczenia, zalecane jest niestosowanie leczenia ketaminą pacjentów z MDD, w normalnym trybie (nieobjętym badaniem klinicznym) [siła rekomendacji: mocna przeciw; kategoria rek.: przegląd, nowa].
24. Rekomendowane jest zaproponowanie terapii elektrowstrząsami z lub bez psychoterapii u pacjentów z ostrą chorobą MDD oraz dowolnych z poniższych objawów:
- katatonii,
  - depresja psychiatryczna,
  - ciężka samobójczość,
  - historia dobrej odpowiedzi na ECT,
  - potrzeba szybkiej, definitywnej odpowiedzi na leczenie ze względów medycznych lub psychiatrycznych,
  - zagrożenia związane z innymi terapiami przewyższają ryzyko ECT (tj. współwystępujące schorzenia powodują, że ECT jest najbezpieczniejszą opcją terapeutyczną),
  - historia słabej odpowiedzi na wiele leków przeciwdepresyjnych,
  - nietolerowane skutki uboczne dla wszystkich klas leków przeciwdepresyjnych (np. drgawki, hiponatremia, silny lęk),
  - preferencje pacjenta,
  - ciąża [siła rekomendacji: mocna; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].
25. Sugerowane jest zaproponowanie leczenia powtarzalną przezczaszkową stymulacją magnetyczną w leczeniu podczas dużego epizodu depresyjnego u pacjentów z odpornymi na leczenie MDD [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

26. Rekomendowane jest nieoferowanie stymulacji nerwu błędnego u pacjentów z MDD, włączając pacjentów z ostrą depresją odporną na leczenie, w normalnym trybie (nieobjętym badaniem klinicznym) [siła rekomendacji: mocna przeciw; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].
27. Rekomendowane jest nieoferowanie głębokiej stymulacji mózgu u pacjentów z MDD, w normalnym trybie (nieobjętym badaniem klinicznym) [siła rekomendacji: mocna przeciw; kategoria rek.: przegląd, nowa].
- c. Samopomoc oraz leczenie uzupełniające i alternatywne
28. Brak wystarczających dowodów, aby rekomendować przeciwko wykorzystaniu akupunktury, zarówno jako monoterapii, jak i terapii skojarzonej do farmakoterapii [siła rekomendacji: brak; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
29. U pacjentów z MDD sugerowane jest zaproponowanie edukacji pacjenta na temat korzyści wykonywania ćwiczeń fizycznych jako dodatku do innych terapii opartych na dowodach w depresji lub jako monoterapii, gdy pacjenci są niezdolni, lub odmawiają przyjmowania farmako- lub psychoterapii opartej na dowodach pierwszego wyboru [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
30. Brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować niewykorzystywanie jogi lub qigong u pacjentów z MDD, zarówno w ramach monoterapii, jak terapii dodatkowej do farmakoterapii [siła rekomendacji: brak; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].
31. U pacjentów z łagodnymi MDD (u kobiet, które nie są w ciąży lub karmiące), którzy preferują leczenie ziołami od psycho- lub farmakoterapii pierwszego wyboru, sugerowane jest przyjmowanie znormalizowanego wyciągu z dziurawca zwyczajnego, jako monoterapii [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, poprawiona].
32. U pacjentów z MDD, sugerowane jest nieużywanie kwasów omega-3 lub witaminy D w leczeniu [siła rekomendacji: słaba przeciw; kategoria rek.: przegląd, nowa – dodana].
33. U pacjentów z łagodnymi MDD, sugerowana jest edukacja pacjentów na temat korzyści biblioterapii opartej na zasadach kognitywno-behawioralnych, jako terapia dodatkowa lub alternatywna dla farmako- lub psychoterapii, w oparciu o preferencje pacjenta [siła rekomendacji: słaba; kategoria rek.: przegląd, nowa – zamieniona].

### 2.2.5.11 NICE 2018

#### Terapia pacjentów z depresją

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków antydepresyjnych w przypadku osób z łagodną depresją lub trwałymi objawami depresji ze względu na słaby stosunek korzyści do ryzyka, ale należy rozważyć tego typu leczenie u osób:

- z wcześniejszym rozpoznaniem umiarkowanej lub ciężkiej depresji lub
- wcześniejszymi objawami depresji, które utrzymywały się przez długi okres (przynajmniej dwa lata) lub
- z wcześniejszymi objawami depresji lub łagodną depresją, która utrzymuje się mimo zastosowania innych interwencji.

Mimo, że dostępne są dowody świadczące o możliwych korzyściach ze stosowania dziurawca w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej depresji, klinicyści powinni:

- nie przepisywać lub zalecać używania pacjentom z depresją ze względu na niepewność co do dawki oraz trwania efektu, różnice w charakterze preparatów oraz możliwe poważne interakcje z innymi lekami (włączając doustne środki antykoncepcyjne, leki przeciwwzakrzepowe i przeciwdrgawkowe).
- dostarczać informacji pacjentom z depresją o różnicach w dostępnych preparatach i możliwych poważnych interakcjach dziurawca z innymi lekami.

### **Trwałe objawy depresyjne lub łagodna do umiarkowanej depresja z niewystarczającą odpowiedzią na pierwszą linię leczenia oraz umiarkowana i ciężka depresja**

#### **Opcje terapii**

U pacjentów z trwającymi objawami depresyjnymi lub łagodną do umiarkowanej depresji, którzy nie przynieśli korzyści ze stosowania psychospołecznych interwencji o niskiej intensywności, należy omówić relatywne zalety różnych rozwiązań oraz zapewnić:

- leki przeciwdepresyjne (zwykle SSRI) lub
- interwencja psychologiczna o wysokiej intensywności, zwykle jedna z poniższych:
  - CBT,
  - terapia interpersonalna,
  - aktywizacja behawioralna (z uwzględnieniem, że mniej jest dowodów naukowych niż w przypadku CBT lub IPT),
  - terapia behawioralna dla par – dla osób będących w stałym związku, w którym relacje mogą mieć wpływ na rozwój lub utrzymywanie się depresji, gdzie włączenie partnera do terapii prawdopodobnie przyczyni się do uzyskania korzyści terapeutycznych.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej depresją, należy zapewnić możliwość terapii łączonej antydepresantami oraz interwencją psychologiczną o wysokiej intensywności (CBT lub IPT).

Wybór interwencji powinien być zależny od:

- czasu trwania epizodu depresji oraz rozwoju objawów,
- poprzedniego przebiegu depresji oraz odpowiedzi na leczenie,
- prawdopodobieństwa stosowania się do zaleceń dotyczących leczenia oraz możliwych działań niepożądanych,
- preferencji oraz priorytetów pacjenta odnośnie do leczenia.

U pacjentów z depresją, którzy odmawiają przyjmowania antydepresantów, CBT, IPT, aktywacji behawioralnej oraz behawioralnej terapii dla par, należy rozważyć:

- doradztwo dla osób z trwałymi objawami depresyjnymi lub łagodną do umiarkowanej depresją,



- krótką psychoterapię psychodynamiczną u pacjentów z łagodną do umiarkowanej depresją.

Należy przedyskutować z pacjentem niepewności co do skuteczności poradnictwa oraz psychoterapii psychodynamicznej w leczeniu depresji.

### **Leki antydepresyjne**

Należy przedyskutować opcje leczenia przeciwdepresyjnego z pacjentem z depresją, obejmując:

- wybór antydepresantu, włączając wszystkie możliwe działania niepożądane, np. zdarzenia niepożądane oraz objawy odstawienia, oraz możliwe interakcje z współistniejącymi terapiami lub fizycznymi problemami zdrowotnymi,
- odbiór skuteczności i tolerancji pacjenta dowolnych antydepresantów do tej pory przyjmowanych.

Jeżeli antydepresant ma zostać przepisany, powinien być to lek z grupy SSRI w formie generyka, ponieważ wszystkie leki z tej grupy mają jednakową skuteczność, jak inne antydepresanty oraz korzystny stosunek ryzyka do korzyści. Należy również pamiętać, że:

- stosowanie leków SSRI wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwotoków, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku stosujących inne leki, mające niekorzystne działanie na błonę śluzową przewodu pokarmowego lub krzepnięcie krwi; u osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne lub aspirynę, zaleca się dołączenie leków gastroprotekcyjnych;
- fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna związane są ze zwiększonym ryzykiem interakcji z innymi lekami spośród grupy leków SSRI;
- paroksetyna związana jest z wyższą częstością występowania objawów odstawienia spośród leków z grupy SSRI.

Należy wziąć pod uwagę toksyczność leku po przedawkowaniu u pacjentów z wysokim ryzykiem samobójstwa. Należy zwrócić uwagę na:

- w porównaniu z innymi równie skutecznymi antydepresantami rekomendowanymi do codziennego użytku w opiece podstawowej nad pacjentem, wenlafaksyna jest związana z wyższym ryzykiem śmierci z przedawkowania,
- leki typu TCA, z wyjątkiem lofepraminy są związane z wyższym ryzykiem przedawkowania.

W razie wyboru innego leku niż z grupy SSRI, należy uwzględnić:

- zwiększone ryzyko przerwania terapii na skutek występujących działań niepożądanych: wenlafaksyna, duloksetyna i TCA;
- stosowanie specjalnych środków ostrożności, przeciwwskazania i wymagania dotyczące monitorowania stosowania niektórych leków np.:
  - w większych dawkach wenlafaksyna powoduje zaburzenia rytmu serca oraz konieczność monitorowania ciśnienia krwi pacjenta;
  - wenlafaksyna i duloksetyna mogą zaostrzyć przebieg nadciśnienia tętniczego;

- występuje możliwość pojawienia się hipotencji u pacjentów stosujących leki z grupy TCA;
- występuje potrzeba monitorowania parametrów hematologicznych w przypadku stosowania mianseryny u osób w podeszłym wieku.
- inhibitory monoaminoooksydazy (iMAO, ang. *monoamine oxidase inhibitors*) jak np. fenelzyna powinny być przepisywane tylko przez specjalistów w dziedzinie zdrowia psychicznego;
- nie zaleca się stosowania dosulepiny.

### **Zmiana terapii w przypadku braku odpowiedzi na zastosowane leczenie**

Oceniając terapię u pacjenta z depresją, u którego odpowiedzi na początkowe leczenie, należy:

- zweryfikować stosowanie się do zaleceń lekarza oraz skutki uboczne leczenia początkowego,
- zwiększyć częstotliwość wizyt u lekarza monitorując efekty, używając zwalidowanych narzędzi do mierzenia,
- mieć świadomość, że wykorzystanie pojedynczego antydepresantu, w przeciwieństwie do terapii skojarzonej lub augmentacji jest zwykle związane z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych,
- rozważyć ponowne wprowadzenie poprzedniego leczenia, które było niewłaściwie podawane lub w przypadku niestosowania się do zaleceń, rozważając zwiększenie dawki,
- rozważyć zmianę na inny antydepresant.

W przypadku zmiany na inny antydepresant, należy być świadomym, że dowody naukowe dotyczące względnej korzyści zmian, zarówno w obrębie klasy, jak i pomiędzy są słabe. Należy rozważyć zmianę na:

- na początku – na inny lek typu SSRI, lub lepiej tolerowany antydepresant nowej generacji,
- kolejno na antydepresant innej klasy farmakologicznej, który może być gorzej tolerowany, np. wenlafaksyna, TCA lub MAOI.

Nie należy zmieniać leczenia lub rozpoczynać leczenie dosulepiną, ponieważ zwiększone ryzyko kardiologiczne oraz toksyczność przedawkowania przeważają dowody na temat tolerancji leku w porównaniu z innymi antydepresantami.

W przypadku przelączania na inny antydepresant, co może być często przeprowadzone w ciągu 1 tygodnia – w przypadku przelączania z leków o krótkim czasie półtrwania, należy rozważyć możliwe interakcje, decydując się na nowy lek, oraz charakter i czas trwania przejścia. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku przelączania:

- z fluoksetyny na inny antydepresant, ponieważ fluoksetyna ma długi okres półtrwania,

- z fluoksetyny lub paroksetyna na lek TCA, ponieważ oba te leki są inhibitorami metabolizacji TCA; mniejsza dawka leku będzie wymagana, głównie w przypadku przełączenia z fluoksetyny ze względu na długi jej okres półtrwania,
- na nowy antydepresant serotoninergiczny lub MAOI, ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego,
- z nieodwracalnego MAOI: wymagany jest dwutygodniowy okres wymycia.

### **Terapie skojarzone i augmentacja**

W przypadku terapii skojarzonej (terapia taka może zostać rozpoczęta jedynie po konsultacji ze specjalistą):

- należy wybrać leczenie, które jest oceniane jako bezpieczne w przypadku użycia łącznego,
- należy mieć świadomość zwiększonego obciążenia efektami ubocznymi terapii,
- należy przedyskutować uzasadnienie skojarzenia z pacjentem oraz monitorować dokładnie zdarzenia niepożądane,
- należy mieć rozeznanie w głównych dowodach naukowych oraz rozważyć uzyskanie drugiej opinii, w przypadku wykorzystania nietypowych kombinacji, ilość dowodów naukowych na temat skuteczności wybranej strategii jest ograniczona lub stosunek korzyści do ryzyka jest niejasny,
- należy udokumentować uzasadnienie wybranego połączenia.

Jeżeli pacjent jest poinformowany o zwiększonych skutkach ubocznych oraz jest do nich przygotowany, można rozważyć połączenie lub augmentację antydepresantu:

- litem,
- lekiem antypsychotycznym, takim jak aripiprazol, olanzapina, kwetiapina lub rysperydon lub
- innym antydepresantem takim jak mirtazapina lub mianseryna.

### **Zapobieganie nawrotom**

Należy doradzić pacjentowi z depresją, aby kontynuował leczenie antydepresantami przez przynajmniej 2 lata, w przypadku gdy występuje ryzyko nawrotu. Należy zachować poziom farmakoterapii, przy którym leczenie nagłe było skuteczne (chyba że występują dobre powody aby zredukować dawkę, np. nieakceptowalne zdarzenia niepożądane), jeżeli:

- pacjent miał 2 lub więcej epizodów depresji w przeszłości, podczas których doświadczał znaczącego upośledzenia funkcjonowania,
- pacjent ma inne czynniki ryzyka nawrotu, np. objawy szcztkowe, wiele epizodów w przeszłości lub historia ostrych lub przedłużających się epizodów lub niewystarczająca odpowiedź,
- konsekwencje nawrotu mogą być ciężkie (np. próba samobójcza, utrata zdolności do funkcjonowania, poważne zakłócenia życia lub niezdolność do pracy).

### **Przerywanie i kończenie terapii lekami antydepresyjnymi**

Należy wyjaśnić pacjentom przyjmującym leki antydepresyjne, że po zakończeniu terapii lub pominięciu dawki mogą doświadczać objawów odstawienia (np. zmiany nastroju, nerwowość, problemy ze snem, niestabilność emocjonalna, pocenie się, problemy trawienne) i że zwykle są to objawy o łagodnym nasileniu i trwają około tygodnia, po czym zanikają samostnie. W przypadku nagłego przerwania leczenia mogą wystąpić objawy o dużym nasileniu.

Kończenie terapii farmakologicznej powinno być stopniowe, trwać przez około 4 tygodnie, w niektórych przypadkach okres ten może być dłuższy, zwłaszcza w przypadku stosowania leków o dłuższym okresie półtrwania (np. paroksetyna i wenlafaksyna).

Należy poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia poważnych objawów odstawienia powinien się zgłosić do lekarza. W takich przypadkach należy:

- monitorować pojawiające się symptomy i uspokoić pacjenta, jeśli są one łagodne,
- powrócić do stosowanego leku w odpowiedniej dawce (innego leku antydepresyjnego z dłuższym okresem półtrwania z tej samej klasy leków) jeśli obserwowane objawy mają duże nasilenie i stopniowo zmniejszać dawkę leku kontrolując jednocześnie pojawiające się objawy.

#### **2.2.5.12 SHN 2014**

Do leczenia depresji u dorosłych należy podejść kompleksowo i wykorzystać różne rodzaje leczenia: psychoterapię, interwencję farmakologiczną i psychospołeczną (GCP).

Psychoterapia powinna zostać zapewniona każdemu pacjentowi, który potrzebuje takiego typu leczenia (GCP).

- W przypadku pacjentów z łagodną i umiarkowaną depresją zaleca się krótkie leczenie psychoterapeutyczne (np. terapia poznawczo-behawioralna) w 6 - 8 sesjach przez okres 10 - 12 tygodni (B).
- W przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką depresją wybierających psychoterapię zaleca się terapię poznawczo-behawioralną lub terapię interpersonalną w 16 - 20 sesjach przez okres pięciu miesięcy (B).
- Terapię poznawczo-behawioralną zaleca się pacjentom z nieadekwatną odpowiedzią na inne zastosowane leczenie lub z wywiadem wcześniejszych nawrotów choroby i/lub z objawami resztkowymi (B).
- Inne rodzaje leczenia psychologicznego należy uwzględnić u osób, u których depresja powiązana jest z relacjami rodzinnymi lub partnerskimi (C).
- Pacjentom z objawami depresji chronicznej i/lub nawracającej depresji zaleca się leczenie skojarzone środkami farmakologicznymi i terapię poznawczo-behawioralną.

Przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej, należy uświadomić pacjenta o spodziewanych efektach leczenia, działaniach niepożądanych i możliwym opóźnieniu w pojawieniu się efektów terapeutycznych (GCP).

- Początkowy wybór terapii farmakologicznej powinien być dokonany w oparciu o profil bezpieczeństwa i tolerancji, właściwości farmakologiczne, jak i wcześniejszą odpowiedź na leczenie, koszt leczenia oraz preferencje pacjenta (A).

- Leki z grupy SSRI są najlepiej przebadaną grupą pod względem stosunku ryzyka do korzyści, w związku z tym powinny stanowić lek pierwszego wyboru (A).
- Wszyscy pacjenci z objawami umiarkowanej depresji po 15 dniach od rozpoczęcia terapii powinni zostać ponownie ocenieni; w przypadku pacjentów z ciężką depresją – po ośmiu dniach (GCP).
- Leczenie z użyciem benzodiazepiny powinno zostać rozważone w przypadku pacjentów z lękiem, bezsennością i/lub poruszeniem, jednak nie powinno być stosowane dłużej niż 2 - 3 tygodnie, aby nie doszło do uzależnienia (D).
- Pacjenci poddani terapii farmakologicznej muszą być dokładnie monitorowani przez okres przynajmniej czterech tygodni (GCP).
- Leczenie farmakologiczne powinno być kontynuowane przez okres 6 miesięcy od momentu remisji epizodu depresyjnego, przed podjęciem decyzji o zakończeniu terapii, należy uwzględnić między innymi takie czynniki jak występowanie wcześniejszych epizodów depresyjnych czy współchorobowość (D).
- Leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone z użyciem tej samej dawki, przy której uzyskano odpowiedź na leczenie (A).
- Terapię farmakologiczną należy zakończyć zmniejszając dawkę leku stopniowo, w celu uniknięcia objawów odstawienia. Zwykle jest to okres około czterech tygodni, zwłaszcza leków o krótkim okresie półtrwania (D).
- W razie pojawienia się objawów odstawienia należy diagnostycznie potwierdzić ich obecność, jeśli objawy są znaczące należy rozważyć powrót do stosowanego leku w skutecznej dawce (lub użyć innego leku antydepresyjnego z tej samej klasy leków o długim okresie półtrwania) i stopniowo zmniejszać dawkę (D).

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie za pomocą psychoterapii zaleca się połączenie terapii behawioralno-poznawczej i leków antydepresyjnych (B).

### **Leczenie depresji lekoopornej**

- Strategia w przypadku depresji lekoopornej (GCP):
  - ponowne rozważenie diagnozy,
  - sprawdzenie poprawności dawkowania oraz czasu terapii,
  - sprawdzenie samoświadomości choroby u pacjenta, motywacji i możliwych chorób współistniejących.
- W przypadku tylko częściowej odpowiedzi na leczenie po upływie trzech lub czterech tygodni leczenia, należy (GCP):
  - poczekać na efekty kliniczne do ósmego tygodnia,
  - zwiększyć dawkę leku do maksymalnej dawki terapeutycznej.
- W przypadku braku jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie do trzeciego lub czwartego tygodnia, należy:
  - zmienić lek antydepresyjny na inny, ale z tej samej klasy leków,
  - rozważyć terapię skojarzoną z użyciem kilku leków antydepresyjnych,

- o rozważyć dołączenie do terapii litu lub leków przeciwpsychotycznych.
- W przypadku depresji lekoopornej, po podjęciu decyzji o zmianie środka farmakologicznego, zaleca się zastosowanie innego leku z grupy SSRI lub innego leku drugiej generacji. Jeśli wciąż nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć leki antydepresyjne o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych, jak np. TCA lub iMAO (C).
- Można zastosować terapię skojarzoną z użyciem SSRI i mianseryny lub mirtazapiny, mając na uwadze zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (C).
- Istnieje możliwość dołączenia do stosowanej terapii litu lub leków antypsychotycznych takich jak: olanzapina, kwetiapina, aripiprazol lub rysperydon, pamiętając o zwiększonej możliwości wystąpienia działań niepożądanych (C).
- W przypadku stosowania terapii kilkoma lekami jednocześnie, należy:
  - o pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych,
  - o wybierać takie połączenia leków, dla których znane jest bezpieczeństwo we wspólnym stosowaniu,
  - o udokumentować wybór danej strategii,
  - o uważnie monitorować pojawiające się działania niepożądane (D).
- Niewiele jest danych naukowych rekomendujących leczenie z użyciem: karbamazepiny, lamotryginy, topiramatu, walproinianu, pindololu, hormonów tarczycy, cynku czy benzodiazepin (GCP).

#### Terapia ECT:

- Leczenie z użyciem ECT zalecane jest w przypadku pacjentów z objawami ciężkiej depresji, głównie jeśli wymagana jest szybka odpowiedź na leczenie w związku z wysokim ryzykiem popełnienia samobójstwa, ciężkich obrażeń fizycznych czy po niepowodzeniu innych terapii (A).
- Tego typu leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonego specjalistę, po dokonaniu dokładnej oceny fizycznej i psychiatrycznej i po otrzymaniu świadomej zgody od pacjenta (GCP).
- Decyzja o rozpoczęciu terapii ECT powinna zostać podjęta wspólnie z pacjentem i/lub jego rodziną, biorąc pod uwagę takie czynniki jak diagnoza, rodzaj i intensywność objawów, historię medyczną, stosunek korzyści do ryzyka, alternatywne terapie i preferencje pacjenta (Q).
- W sytuacjach gdy terapia ECT jest konieczna, należy położyć specjalny nacisk na zapewnienie jak największej ilości wymaganych informacji, skupieniu się na celu leczenia, efektach ubocznych i planie leczenia (Q).

Stymulacja nerwu błędnego nie jest zalecana w leczeniu epizodów depresyjnych ze względu na inwazyjność metody i niesprawdzone informacje na temat skuteczności i efektów ubocznych takiej terapii (GCP).

Przeznaczona stymulacja magnetyczna nie jest obecnie zalecana w leczeniu depresji ze względu na niejasne dowody dotyczące skuteczności takiej terapii (B).

Pacjenci cierpiący na depresję powinni być namawiani do różnych form aktywności fizycznej i przejścia na zdrowy tryb życia (B).

Aktywność fizyczna powinna zostać rozważona do włączenia podczas leczenia farmakologicznego lub psychoterapii w ciężkiej i umiarkowanej depresji (B).

Istnieją dowody naukowe potwierdzające działanie dziurawca w leczeniu łagodnych i umiarkowanych epizodów depresyjnych, jednak nie zaleca się jego stosowania ze względu na (B):

- brak informacji na temat składników aktywnych, mechanizmu działania i trwałości efektu przeciwdepresyjnego,
- brak standardowej dawki,
- różnorodność dostępnych preparatów, które mogą zawierać różną ilość i proporcje składników.

Lekarz powinien poinformować pacjenta o ryzyku interakcji z innymi lekami przy stosowaniu dziurawca (B).

### **2.2.5.13 CANMAT 2016**

Pierwsza linia leczenia u osób chorych na łagodną depresję zawiera psychoedukację, samzarządzanie i leczenie psychologiczne. Leczenie farmakologiczne u tych chorych zalecane jest w szczególnych przypadkach, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta, wcześniejszą odpowiedź na leczenie lekami antydepresyjnymi lub brak odpowiedzi na zastosowane leczenie nefarmakologiczne.

Rekomendacje dotyczące zarządzania leczeniem farmakologicznym (poziom 4 wiarygodności):

- Należy dokonać dokładnej analizy klinicznej, zawierającej ocenę ryzyka popełnienia samobójstwa, dwubiegowości, chorób współistniejących, stosowanych jednocześnie leków oraz specyfikację objawów.
- Należy omówić z pacjentem terapie farmakologiczne i nefarmakologiczne oparte na dowodach naukowych.
- Wybór leczenia farmakologicznego powinien uwzględniać preferencje pacjenta.
- Należy uwzględnić wcześniejsze leczenie w zakresie stosowanej dawki, czasu leczenia, odpowiedzi oraz efektów ubocznych.
- W uzasadnionych przypadkach należy przeprowadzić testy laboratoryjne, takie jak poziom lipidów, badania czynności wątroby czy elektrokardiogram.
- Po okresie 2 tygodni od rozpoczęcia terapii farmakologicznej należy ponownie ocenić tolerancję, bezpieczeństwo i pierwsze oznaki wskazujące na poprawę, następnie w okresie co 2 - 4 tygodnie.
- Wyniki leczenia należy monitorować zgodnie z obowiązującymi skalami i wytycznymi klinicznymi.

Przy wyborze leku antydepresyjnego należy kierować się zarówno opinią lekarza jak i pacjenta oraz jego preferencjami.

- W pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie leków antydepresyjnych z grupy SSRI, SNRI, agomelatyny, bupropionu i mirtazapiny. **Wortioksetyna jest również zalecana do stosowania w pierwszej linii leczenia.**
- W drugiej linii leczenia zalecane jest stosowanie TCA, kwetiapiny i trazodonu (ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych), moklobemidu, selegiliny (ze względu na ryzyko poważnych interakcji z innymi lekami), levomilnacipranu (brak danych pozwalających na porównanie z innymi oraz na temat skuteczności leku w zapobieganiu nawrotów choroby) i wilazodonu (brak danych pozwalających na porównanie z innymi lekami oraz na temat skuteczności leku w zapobieganiu nawrotów choroby, konieczność przyjmowania leku wraz z pokarmem).
- W trzeciej linii leczenia zaleca się inhibitory monoaminoooksydazy (ze względu na występujące działania niepożądane, duże ryzyko interakcji z innymi lekami oraz pokarmem) i reboksetynę (ze względu na mniejszą skuteczność).

**Tab. 5. Rekomendowane leki w leczeniu depresji.**

Rodzaj leku	Mechanizm działania	Dawka
<b>Pierwsza linia leczenia (poziom pierwszy rekomendacji)</b>		
Agomelatyna (Valdoxan)	Pobudza receptory $MT_1$ i $MT_2$ , hamuje receptory $5-HT_2$	25-50 mg
Bupropion (Wellbutrin)	Hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy.	150-300 mg
Citalopram (Celexa, Cipramil)	SSRI	20-40 mg
Deswenlafaksyna (Pristiq)	SNRI	50-100 mg
Duloksetyna (Cymbalta)	SNRI	60 mg
Escitalopram (Cipralex, Lexapro)	SSRI	10-20 mg
Fluoksetyna (Prozac)	SSRI	20-60 mg
Fluwoksamina (Luvox)	SSRI	100-300 mg
Mianseryna (Tolvon)	Pobudza receptory $\alpha_2$ -adrenergiczne, hamuje receptory $5-HT_2$	60-120 mg
Milnacipran (Ixel)	SNRI	100 mg
Mirtazapina (Remeron)	Pobudza receptory $\alpha_2$ -adrenergiczne, hamuje receptory $5-HT_2$	15-45 mg
Paroksetyna (Paxil)	SSRI	20-50 mg
Sertralina (Zoloft)	SSRI	50-200 mg
Wenlafaksyna (Effexor)	SNRI	75-225 mg
Wortioksetyna (Brintellix, Trintellix)	Antagonista receptorów $5-HT_{3A}$ , $5-HT_7$ i $5-HT_{1D}$ , częściowy antagonist receptoru $5-HT_{1B}$ , agonista receptoru $5-HT_{1A}$	10-20 mg
<b>Druga linia leczenia (poziom pierwszy rekomendacji)</b>		
Amitryptylina, klomipraminy i inne	TCA	-
Levomilnacipran (Fetzima)	SNRI	40-120 mg



Rodzaj leku	Mechanizm działania	Dawka
Moklobemid (Manerix)	Hamuje aktywność inhibitorów MAO-A w sposób odwracalny	300-600 mg
Kwetiapina (Seroquel)	Atypowy lek przeciwpsychotyczny	150-300 mg
Selegilina (Emsam)	Hamuje aktywność inhibitorów MAO-B w sposób nieodwracalny	6-12 mg dziennie przezskórnie
Trazodon (Desyrel)	Inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonist receptorów 5-HT <sub>2</sub>	150-300 mg
Wilazodon (Viibryd)	Inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny oraz częściowy antagonist receptorów 5-HT <sub>1A</sub>	20-40 mg
<b>Trzecia linia leczenia (poziom pierwszy, rekomendacji):</b>		
Fenelzyna (Nardil)	Hamuje aktywność inhibitorów MAO w sposób nieodwracalny	45-90 mg
Tranilcypromina (Parnate)		20-60 mg
Réboksetyna (Edronax)	Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny	8-10 mg

MAO – monoaminooksydaza; SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

**Tab. 6. Rekomendacje dotyczące leczenia depresji z objawami towarzyszącymi.**

Objawy towarzyszące	Rekomendacja (poziom wiarygodności)	Komentarz
Objawy lęku, niepokoju	Lek antydepresyjny efektywny w leczeniu zaburzeń lękowych (poziom 4).	Brak różnic w efektywności pomiędzy SSRI, SNRI i bupropionem (poziom 2).
Objawy katatoniczne	Benzodiazepiny (poziom 3).	Nie przebadano żadnego leku antydepresyjnego.
Objawy melancholiczne	Żaden lek antydepresyjny nie wykazał zwiększonej skuteczności (poziom 2).	Sprawdzano skuteczność leków TCA i SNRI.
Objawy atypowe	Żaden lek antydepresyjny nie wykazał zwiększonej skuteczności (poziom 2).	Starsze badania wykazały wyższą skuteczność inhibitorów receptorów MAO w porównaniu do TCA.
Objawy psychotyczne	Należy zastosować połączenie terapii lekiem antypsychotycznym i antydepresyjnym (poziom 1).	Niewiele jest badań na temat atypowych leków antypsychotycznych.
Objawy mieszane	Lurasidon (poziom 2). Zyprazydon (poziom 3).	Brak badań porównujących.
Objawy sezonowe	Żaden lek antydepresyjny nie wykazał zwiększonej skuteczności (poziom 2 i 3).	Przebadano SSRI, agomelatynę, bupropion oraz moklobemid.
Zaburzenia funkcji poznawczych	Wortiooksetyna (poziom 1) Bupropion (poziom 2) Duloksetyna (poziom 2) SSRI (poziom 2)	Istnieje ograniczona ilość danych na temat efektywności i różnic w porównaniu z innymi lekami.

Objawy towarzyszące	Rekomendacja (poziom wiarygodności)	Komentarz
	Moklobemid (poziom 3)	
Zaburzenia snu	Agomelatyna (poziom 1) Mirtazapina (poziom 2) Kwetiapina (poziom 2) Trazodon (poziom 2)	Efekty uboczne muszą być równoważone przez pozytywne skutki leczenia zaburzeń snu.
Objawy somatyczne	Duloksetyna (ból) (poziom 1) Inny lek z grupy SNRI (ból) (poziom 2) Bupropion (zmęczenie) (poziom 1) SSRI (zmęczenie) (poziom 1) Duloksetyna (pobudzenie) (poziom 2)	Kilka leków antydepresyjnych badano pod względem objawów somatycznych innych niż ból.

SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SSRI – selektywnie inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; TCA – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Wczesna poprawa (definiowana jako >20% - 30% redukcja objawów w stosowanej w leczeniu skali w porównaniu ze stanem początkowym choroby, po 2-4 tygodniach) związana jest z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie i remisji choroby pomiędzy 6. a 12. tygodniem leczenia. Brak wczesnych objawów poprawy między 2. a 4. tygodniem może sygnalizować brak odpowiedzi na leczenie w dalszym okresie, jednak istnieje niewielka ilość dowodów naukowych o niskiej jakości potwierdzających skuteczność zmiany leczenia w 2-4 tygodniu. W związku z tym zaleca się zwiększenie dawki stosownego leku, jeśli pacjent wykazuje tolerancję na dany lek i zmianę na inny lek, jeśli pacjent źle toleruje zastosowane leczenie.

Leczenie podtrzymujące powinno trwać od 6 do 9 miesięcy po uzyskaniu remisji choroby, z wyjątkiem pacjentów o zwiększonym ryzyku nawrotu choroby, u których zaleca się stosowanie leczenia przez okres dwóch lat lub dłużej.

Czynniki będące sygnałem do stosowania leków antydepresyjnych przez okres dwóch lat lub dłużej (poziom 3 i 4):

- występowanie wcześniejszych nawracających epizodów depresyjnych,
- ciężkie epizody depresyjne (psychoza, próby samobójcze, utrata wartości),
- chroniczne epizody,
- obecność współistniejących chorób psychicznych lub innych przypadłości medycznych,
- obecność objawów resztkowych,
- ciężkie do leczenia epizody depresyjne.

W przypadku pacjentów wykazujących nieadekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie (<25% redukcja objawów choroby) lub tylko częściową (25% - 49% redukcja objawów) na początku terapii, należy się upewnić czy zastosowane leczenie jest prawidłowe. Psychoterapia i neurostymulacja powinny być również brane pod uwagę u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie.

Istnieją dowody naukowe potwierdzające, że w przypadku pacjentów niewykazujących poprawy mimo zastosowanego leczenia, skuteczną może być zmiana leku antydepresyjnego na

inny, potwierdzają to zwłaszcza badania z użyciem nowych leków antydepresyjnych. Należy jednak wziąć pod uwagę, że wciąż przeprowadzono niewiele badań porównujących kontynuowanie i zmianę terapii.

Leczenie wspomagające polega na dodaniu do stosowanej terapii kolejnego leku, zarówno z grupy leków antydepresyjnych, jak i spoza niej. Rekomendacje dotyczące tego podejścia opierają się na skuteczności i tolerancji takiej terapii u pacjenta.

Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego w przypadku braku lub tylko częściowej odpowiedzi na leczenie.

**Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego w przypadku braku lub tylko częściowej odpowiedzi na leczenie.**

Rekomendacje	Do dawkowy lek	Poziom wiarygodności	Dawka
Pierwsza linia leczenia	Aryiprazol	Poziom 1	2-15 mg
	Kwetiapina	Poziom 1	150-300 mg
	Risperidon	Poziom 1	1-3 mg
Druga linia leczenia	Breksiprazol	Poziom 1	1-3 mg
	Bupropion	Poziom 2	150-300 mg
	Lit	Poziom 2	600-1200 mg
	Mirtazapina/ mianseryna	Poziom 2	30-60 mg
	Modafinil	Poziom 2	100-400 mg
	Olanzapina	Poziom 1	2,5-10 mg
	Trijodotyronina	Poziom 2	25-50 µg
Trzecia linia leczenia	Inny lek antydepresyjny	Poziom 3	-
	Inny stymulator (metylofenidat, lisdeksamfetamina)	Poziom 3	-
	TCA (np. dezypramina)	Poziom 2	-
	Zyprazydon	Poziom 3	20-80 mg
Eksperymentalnie	Ketamina	Poziom 1	0.5 mg/kg
Nie zalecane	Pindolol	Poziom 1 (brak skuteczności)	-

Czynniki wpływające na wybór terapii z zastosowaniem innego leku antydepresyjnego a dodaniem nowego leku farmakologicznego do terapii (poziom 3):

- Zmianę leku na inny lek antydepresyjny należy rozważyć:
  - w przypadku pierwszej próby leczenia lekami antydepresyjnymi,
  - w przypadku gdy stosowany lek jest słabo tolerowany przez pacjenta,
  - jeśli nie ma adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (<25% poprawa) na zastosowany lek,
  - w przypadku, gdy istnieje możliwość dłuższego oczekiwania na poprawę (lekkie epizody; niewielkie upośledzenie funkcjonowania),

- biorąc pod uwagę preferencje własne pacjenta.
- Leczenie wspomagające należy rozważyć:
  - po co najmniej dwóch wcześniejszych próbach leczenia lekami antydepresyjnymi,
  - jeśli stosowany lek jest dobrze tolerowany przez pacjenta,
  - jeśli wystąpiła częściowa odpowiedź na zastosowane leczenie (>25%),
  - jeśli występujące objawy resztkowe lub efekty uboczne są akceptowalne,
  - nie ma możliwości dłuższego oczekiwania na poprawę (ciężkie epizody, ciężkie upośledzenie funkcjonowania),
  - biorąc pod uwagę preferencje własne pacjenta.

#### 2.2.5.14 Stanowisko PTP 2018

Stanowisko ekspertów dotyczące efektywności zastosowania wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych wskazuje, że depresja, mimo dostępnego leczenia, jest wciąż bardzo poważnym problemem w Polsce, głównie ze względu na duże rozpowszechnienie oraz koszty społeczne i ekonomiczne depresji, które przekroczyły już kwotę miliarda PLN. Skuteczność leczenia dostępnego w Polsce jest wciąż niezadawalająca, ok 30-40% pacjentów otrzymujących aktywne leczenie nie spełnia kryteriów odpowiedzi, natomiast 50-80% nie osiąga remisji. Wg stanowiska PTP, wortioksetyna ze względu na multimodalny mechanizm, skuteczność, bezpieczeństwo oraz poprawę funkcji poznawczych w depresji, powinna być szerzej dostępna dla chorych wymagających leczenia przeciwdepresyjnego. Ma to szczególnie dotyczyć grupy pacjentów uprzednio leczonych lekami z grupy SSRI lub SNRI, u których nie uzyskano powrotu do stanu pełnego zdrowia i prawidłowego funkcjonowania. Ze względu na argumentację powyżej, PTP rekomenduje umieszczenie wortioksetyny na liście leków refundowanych.

#### 2.2.5.15 Podsumowanie rekomendacji i wytycznych klinicznych

Poniżej przedstawiono zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących wortioksetyny w leczeniu MDD:

- wg opracowania Dudek 2015 wortioksetyna jest nowym lekiem, który wykazuje pozytywne działanie zarówno w leczeniu depresji, jak i zaburzeń poznawczych;
- wg wytycznych WFSBP 2015 wortioksetyna wykazuje skuteczne działanie w zapobieganiu nawrotom depresji (siła rekomendacji RG 3, poziom wiarygodności danych CE B);
- wg wytycznych CANMAT 2016 wortioksetyna jest również zalecana do stosowania w pierwszej linii leczenia.
- wg wytycznych NHS 2018 lekarze rodzinni mogą rozpocząć leczenie wortioksetyną w momencie uzyskania porady specjalisty od psychiatry konsultanta HPFT. NICE zaleca, aby wortioksetyna była opcją w leczeniu dużej depresji u dorosłych bez adekwatnej odpowiedzi na dwa leki przeciwdepresyjne. Jednocześnie NICE wskazuje, że brak jest przekonujących dowodów, że wortioksetyna jest bardziej (lub mniej) skuteczna niż inne leki przeciwdepresyjne.

## 3 Schemat PICOS

### 3.1 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku, stanowią dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi (ICD-10; F32, F33) po niepowodzeniu leczenia lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie substancją z grupy SSRI lub SNRI. Zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Brintellix produkt leczniczy Brintellix® jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Przedstawiona zawężona populacja nawiązuje do wskazań wg ChPL, a dodatkowo uwzględnia dostępność dowodów naukowych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii w drugiej linii leczenia. Ograniczenie populacji uwzględnia również potrzebę zmniejszenia ryzyka finansowego płatnika, w przypadku objęcia wnioskiem zbyt szerokiej populacji, niezawężonej precyzyjnymi kryteriami klinicznymi.

W polskim opracowaniu z 2015 r. [EZOP 2015] szacowano rozpowszechnienie najczęściej występujących zaburzeń psychicznych według klasyfikacji DSM-IV (w tym MDD) w okresie całego życia z odniesieniem do płci i struktury wieku. W opracowaniu autorzy oparli analizę na próbie mieszkańców Polski w wieku 18-64 lata. Włączenie do badania nastąpiło w dwuetapowym losowaniu. Do oceny zaburzeń psychiatrycznych wykorzystano komputerową wersję kwestionariusza *Composite International Diagnostic Interview*. Autorzy opracowania wyznaczyli rozpowszechnienie MDD w populacji osób dorosłych w Polsce sięgające 3,0%, 95% CI = (2,7; 3,3), oraz rozpowszechnienie w populacji dorosłych kobiet – 4,0%, 95% CI = (3,5; 4,6) i mężczyzn – 1,9%, 95% CI = (1,6; 2,4). Wykorzystując wspomniane dane oraz dane GUS dotyczące liczby mieszkańców Polski powyżej 18 lat na dzień 31.12.2017 r. [GUS 2017]: 31 512 906 mieszkańców, liczbę pacjentów z MDD oszacowano na 945 387.

W kolejnym kroku wyznaczono odsetek osób stosujących leki przeciwdepresyjne wśród osób z MDD. Ze względu na brak wiarygodnych danych wykorzystano średnią z dwóch opinii ekspertów AOTMiT, zaprezentowanych w Analizie Weryfikacyjnej leku Brintellix [AWA Brintellix]. Przyjęto zatem, że 44% osób zostaje zdiagnozowanych (średnia z 18% i 70%). Liczbę osób zdiagnozowanych z MDD oszacowano zatem na 415 970.

Następnie konieczne było ustalenie, jaki odsetek pacjentów spośród powyższej grupy przyjmuje leki przeciwdepresyjne. Odsetek ten oszacowano na podstawie danych GUS 2009, wg których pacjentów z depresją przyjmujących leki było 738 500, natomiast ogólnie pacjentów z przewlekłą depresją – 796 200. Odsetek zatem wynosił 92,75%, natomiast liczba osób przyjmujących leki ze zdiagnozowanym MDD – 385 825.

Kolejnym etapem było ustalenie odsetka pacjentów z MDD, którzy stosują leczenie w II linii oraz jaki odsetek spośród leczenia I linii stanowiły leki z grupy SSRI lub SNRI. Pierwszy wskaźnik ustalono na podstawie badania STAR\*D, którego celem było oszacowanie skuteczności leczenia pacjentów z MDD w odwzorowanych warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z opisu badania wynika, że z 3671 pacjentów, którzy zastosowali w pierwszym etapie badania citalopram, 1475 osób przeszło do obserwacji (a zatem leczenie było skuteczne), 766 osób opuściło badanie, a 1439 (=239+238+250+279+286+85+62) pacjentów podjęło terapię w ramach kolejnego etapu. Oznacza to, że 39,2% (=1439/3671) pacjentów rozpoczynających badanie przeszło do etapu drugiego. Z drugiej strony, 766 osób opuściło badanie. Część z tych osób mogła osiągnąć stan remisji i nie zgodzić się na obserwację, a część z kolei mogła nie

zgodzić się na dalsze leczenie (np. z powodu działań niepożądanych). Z tego powodu w scenariuszu podstawowym niniejszego raportu postanowiono zastosować podejście bardziej konserwatywne (prowadzące do ew. przeszacowania populacji) i pominięto w populacji początkowej te osoby. Wówczas odsetek pacjentów, którzy rozpoczynają terapię kolejnym lekiem (po niepowodzeniu terapii lekiem pierwszego wyboru) wynosi 49,54% (=1439/(3671-766)). Ponieważ brak jest danych na temat udziału poszczególnych leków przeciwdepresyjnych w kolejnych liniach leczenia, przyjęto, że struktura leków przeciwdepresyjnych w grupach limitowych 183.0, 184.0, 187.0, 225.0, 225.1 i 227.0 przybliża strukturę leków stosowanych w pierwszej kolejności w epizodzie MDD. Odsetek pacjentów stosujących leki z grup SSRI lub SNRI wśród wszystkich leków przeciwdepresyjnych przyjęto zatem na poziomie 79,38%. Ostatecznie oszacowano liczbę zdiagnozowanych pacjentów z MDD po niepowodzeniu lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami z grupy SSRI lub SNRI, którzy będą mogli stosować wortioksetynę po wprowadzeniu refundacji na 151 704 (385 825\*49,54%\*79,38%).

## 3.2 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu wortioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych do obrotu została wydana w dniu 18 grudnia 2013 r.

Wortioksetyna w leczeniu dużych epizodów depresyjnych została zarejestrowana przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 30 września 2013 r.

### 3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 8 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wortioksetyny.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Brintellix].

**Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b> <b>kod EAN</b></p>	<p>Brintellix® 20 mg/ml krople doustne, roztwór, 1 butelka 15 ml, Brintellix® 5 mg tab. powł., 14 tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 28 tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 56 (56 x 1) tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 98 (98 x 1) tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 126 tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 200 tabl. Brintellix® 5 mg tab. powł., 490 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 7 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 14 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 28 tabl. kod EAN: 5702157142187 Brintellix® 10 mg tab. powł.; 56 (56 x 1) tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 56 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 98 (98 x 1) tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 98 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 100 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 126 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 200 tabl. Brintellix® 10 mg tab. powł., 490 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 14 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 28 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 56 (56 x 1) tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł.; 56 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 98 (98 x 1) tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 98 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 100 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 200 tabl. Brintellix® 15 mg tab. powł., 490 tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 14 tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 28 tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 56 (56 x 1) tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 56 tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 98 (98 x 1) tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł.; 200 tabl. Brintellix® 20 mg tab. powł., 490 tabl.</p>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki; Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX26.</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>wortioksetyna</p>
<p><b>Wskazanie do stosowania</b></p>	<p>Produkt leczniczy Brintellix® jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.</p>

<b>Dawkowanie</b>	<p>Początkowa, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix® wynosi 10 mg (10 mg odpowiada 10 kroplom) wortioksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej.</p> <p>U pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat należy zawsze stosować jako dawkę początkową najmniejszą skuteczną dawkę – 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, ze względu na ograniczone dane dla tej grupy chorych.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Brintellix® jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Krople doustne mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu. Krople można mieszać z wodą, sokiem lub innymi napojami bezalkoholowymi.</p> <p>Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Uważa się, że mechanizm działania wortioksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotoninergicznych oraz zahamowaniem aktywności przekaźnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>, częściowym agonistą receptora 5-HT<sub>1B</sub>, agonistą receptora 5-HT<sub>1A</sub> oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzebieżnictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutamianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortioksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci obserwowaną pod wpływem wortioksetyny w badaniach na zwierzętach. Jednak dokładny udział poszczególnych docelowych miejsc jej działania w obserwowanym profilu farmakodynamicznym pozostaje niejasny i należy zachować ostrożność ekstrapolując wyniki uzyskane w badaniach na zwierzętach bezpośrednio na ludzi.</p>

*Opracowano na podstawie ChPL Brintellix*

### 3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 30.09.2013 r. Europejska Agencja Leków: 18.12.2013 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Brintellix jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.
<b>Status leku sierotego</b>	NIE



**Warunki do puszczenia do obrotu**

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

*Opracowano na podstawie ChPL Brintellix*

### 3.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) lub selektywnych inhibitorów MAO-A.

### 3.2.1.3 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem wortioksetyny jest ograniczone.

Zażycie wortioksetyny w dawce z przedziału od 40 do 75 mg spowodowało nasilenie takich działań niepożądanych jak: nudności, ortostatyczne zawroty głowy, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie bieżusznej, uogólniony świąd, senność i zaczerwienienie twarzy.

Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i monitorowaniu istotnych parametrów. Zaleca się obserwację medyczną w specjalistycznych warunkach.

### 3.2.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności. Działania niepożądane były na ogół łagodne lub umiarkowane i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Działania były zazwyczaj przemijające i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działania niepożądane na układ pokarmowy, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Poniższe działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wortioksetyną (Brintellix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Nietypowe sny	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Zespół serotoninowy	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka,	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	częstość nieznaną
	Zaparcia, Wymioty.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, włącznie z uogólnionym świądem	Często
	Nocne poty	Niezbyt często

Opracowano na podstawie ChPL Brintellix

### Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci w podeszłym wieku

Po zastosowaniu dawek  $\geq 10$  mg wortioksetyny raz na dobę odnotowano u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat częstsze przypadki wycofania się z udziału w badaniu. Po zastosowaniu dawek wynoszących 20 mg wortioksetyny raz na dobę, częstość występowania nudności i zaparcie była większa u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku  $< 65$  lat (odpowiednio 27% i 4%).

Zaburzenia seksualne

W badaniach klinicznych zaburzenia seksualne oceniano za pomocą skali ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*). Dawki w wysokości od 5 do 15 mg nie wykazywały żadnych różnic względem placebo. Jednak stosowanie dawki 20 mg wortioksetyny było związane z nasileniem zaburzeń seksualnych wynikających z leczenia.

Efekt klasy

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują wzrost ryzyka złamań kości u osób otrzymujących leki należące do pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub TCA). Mechanizm występowania tego ryzyka jest nieznany i nie wiadomo, czy ryzyko to występuje również po zastosowaniu wortioksetyny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### 3.2.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania

#### 3.2.1.6 Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

### 3.2.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Brintellix® nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym woltiołksetyny w innych krajach (por. Tab. 11).

**Tab. 11. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.**

Kraj	Poziom refundacji	Wskazanie objęte refundacją
Austria	brak refundacji	
Bułgaria	50%	Leczenie depresji u dorosłych pacjentów.
Chorwacja	81,60%	brak informacji
Czechy	100%	III linia leczenia MDD, w przypadku, gdy występują zdarzenia niepożądane – II linia
Dania	poziom refundacji zależy od całkowitych rocznych wydatków pacjenta na leki refundowane	II linia leczenia MDD; refundacja warunkowa – u pacjentów z MDD po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji innego leku refundowanego;
Estonia	brak refundacji	
Finlandia	40%	pacjenci z MDD – na podstawie wskazania zawartego w ChPL
Francja	30%	pacjenci z MDD
Grecja	75%	pacjenci z MDD, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przeciwdepresyjne (lekiem z grupy SSRI lub SNRI)
Hiszpania	90%	pacjenci z MDD
Holandia	100%	pacjenci z MDD
Irlandia	refundacja, brak informacji o poziomie refundacji oraz warunkach	
Islandia	100%	refundacja dla konkretnego pacjenta
Liechtenstein	90%	brak informacji
Litwa	brak refundacji	
Łotwa	50%	50% refundacja – pacjenci z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi;
Norwegia	100%	pacjenci z MDD w II linii leczenia; refundacja u pacjentów, którzy doświadczyli nieadekwatnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lekami z grupy SSRI lub SNRI
Portugalia	37%/52% w zależności od rocznych dochodów pacjenta	brak informacji
Rumunia	brak refundacji	
Słowacja	87%	pacjenci z MDD w II linii leczenia; dla recept wypisanych przez lekarza psychiatrę lub neurologa
Słowenia	70%	pacjenci z ciężką depresją, po niepowodzeniu leczenia przynajmniej jednym antydepresantem (ocena po odpowiednim okresie terapii lekiem we właściwej dawce); dla recept wypisanych przez psychiatrę
Szwajcaria	90%	brak informacji

Kraj	Poziom refundacji	Wskazanie objęte refundacją
Szwecja	100%	pacjenci z MDD w II linii leczenia; refundacja u pacjentów, którzy leczeni byli przynajmniej jednym antydepresantem, lecz nie osiągnęli poprawy klinicznej i przerwali leczenie
Węgry	90%	pacjenci z MDD w III linii leczenia; 6 miesięcy obserwacji przez lekarza po podaniu
Wielka Brytania	100%	dorośli pacjenci z MDD po nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie dwoma przeciwdepresantami (dotyczy jednego, trwającego epizodu depresji)
Włochy	100%	pacjenci z MDD

MDD – ciężki epizód depresji.

Wortioksetyna jest zatem refundowana w 20 krajach w Europie, zwykle z bardzo niską dopłatą pacjentów. W sześciu krajach lek wpisano na listę refundacyjną we wskazaniu zbliżonym lub identycznym do wnioskowanego (np. Dania, Grecja).

### 3.2.2.1 Warunki refundacji dla wortioksetyny

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie terapii wortioksetyną w ramach refundacji aptecznej. Zakłada się, że wortioksetyna będzie przepisywana przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, w opiece specjalistycznej lub w leczeniu szpitalnym.

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.


Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania leku z grupy SSRI lub SNRI.
---	---

### 3.2.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla wortioksetyny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania wortioksetyny ze środków publicznych w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych po niepowodzeniu lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami typu SSRI lub SNRI w ramach nowej grupy limitowej w refundacji aptecznej.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do substancji Brintellix<sup>®</sup>, zatem niespełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa o refundacji 2011]. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której znajdowałyby się leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do substancji Brintellix<sup>®</sup> – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa o refundacji 2011].

Brintellix<sup>®</sup> jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania [Ustawa o refundacji 2011].

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie iloczynu kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - o wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagro-

---

<sup>1</sup> W Analizie klinicznej AKL Brintellix 2018 wykazano, że stosowanie leku Brintellix<sup>®</sup> daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanych komparatorów – spełnione są zatem kryteria wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej [Ustawa o refundacji 2011].

dzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- o zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - o wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
  - 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w powyższych punktach.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2100 PLN.

[REDACTED]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy – w analizie klinicznej wykazano wyższość wortioksetyny nad agomelatyną w randomizowanym badaniu klinicznym [AKL Brintellix 2018].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.2.2.3 Rekomendacje refundacyjne

#### 3.2.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Produkt leczniczy Brintellix® (wertioksetyna) został poddany analizie weryfikacyjnej o numerze BIP – 059; analiza AOTMiT-OT-4350-15/2015. W analizie tej stwierdzono niezgodność wnioskowanej populacji z populacją przedstawioną w analizie klinicznej i ekonomicznej: wniosek refundacyjny dotyczył III linii leczenia natomiast badania kliniczne wykorzystane w analizie klinicznej i ekonomicznej dotyczyły pacjentów w II linii leczenia. Projekt został zawieszony pismem PLR.4600.500.(5).2015/MKR z dn. 18.06.2015. W odpowiedzi na niezgodność przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dostarczono dokumentację HTA, w której wnioskowaną populacją byli pacjenci w II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy SSRI lub SNRI. Rada Przejrzystości nie wzięła jednak tej dokumentacji pod uwagę i oceniła wniosek, w którym populacją wnioskowaną była III linia leczenia.

W Stanowisku Rady Przejrzystości nr 109/2017 z dnia 30 października 2017 r. wskazano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Brintellix we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Głównym argumentem Rady Przejrzystości przeciw refundacji było przedstawienie dowodów naukowych dla populacji w II linii leczenia (badanie REVIVE bezpośrednio porównujące wertioksetynę i agomelatynę zostało przeprowadzone w populacji pacjentów w II linii leczenia).

Opublikowana została również Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2017 z dnia 30 października 2017 r., w której podtrzymano Stanowisko Rady Przejrzystości. W argumentacji wskazano, że w analizie nie dostarczono pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej (nie wykazano różnic istotnych statystycznie).

względem wybranych komparatorów w zakresie uzyskania remisji klinicznej). Dodatkowo zaznaczono, że był to jedyny punkt końcowy oceniany w ramach analizy skuteczności. Kolejnym istotnym zarzutem było przeprowadzenie analiz w szerszej populacji niż wnioskowana (wnioskowana populacja była w III linii leczenia, populacja w analizach – w drugiej linii).

### 3.2.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla wortioksetyny w innych krajach. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia – <http://www.awmsg.org/>

Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

Francja – <http://www.has-sante.fr/>

Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada – <http://www.cadth.ca>

Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>

Norwegia – <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>

**Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla wortioksetyny.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Wielka Brytania; NICE 2015	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych.	Pozytywna (ograniczona)	Wortioksetyna jest zalecana jako kolejna opcja w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych, po nieadekwatnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie dwoma lekami przeciwdepresyjnymi.



Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Szkocja, Scottish Medicines Consortium, 2016	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.	pozytywna (ograniczona)	Wortioksetyna (Brintellix) 5 mg, 10 mg, 20 mg jest rekomendowana z ograniczeniem. Brintellix może być stosowany u pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź (z powodu braku odpowiedniej skuteczności i/lub ze względów bezpieczeństwa lub nie tolerancji) po wcześniejszym leczeniu dwoma (lub więcej) lekami przeciwdepresyjnymi. Randomizowane, podwójnie zaślepienie badania na osobach dorosłych z dużymi epizodami depresyjnymi wykazały, że leczenie wortioksetyną nie jest gorsze od leczenia dwoma opcjonalnymi lekami przeciwdepresyjnymi w redukcji depresji w skali MADRAS po ośmiu tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii.
Walia, All Wales Medicines Strategy Group, 2014	–	Brak	Z powodu braku wniosku od podmiotu odpowiedzialnego lek nie mógł być poddany ocenie.
Francja, Haute Autorité de Santé, 2015	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.	pozytywna	Brintellix jest nowym alternatywnym lekiem przeciwdepresyjnym dostępnym obecnie na rynku. Nie wykazano wyższości klinicznych w leczeniu epizodów dużej depresji w porównaniu z obecnie stosowanymi lekami. W pierwszej linii leczenia ciężkich epizodów depresyjnych zaleca się stosowanie leków z grupy SSRI, SNRI, lub innych leków przeciwdepresyjnych (do których zaliczana jest wortioksetyna).
Holandia, Zorginstituut Nederland, 2014	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych.	pozytywna	Wortioksetyna jest uznana za substytut leków przeciwdepresyjnych, innych niż trójcykliczne; i na tej podstawie lek można włączyć do grupy 2N06***0 V.*
Niemcy, Gemeinsamer Bundesausschuss, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015	brak	brak	Rekomendacji nie odnaleziono.

Organizacja, rok	Wskaźnik	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia; Pharmaceutical Benefits Scheme; 2014	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych.	negatywna	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) odrzucił wnioski o refundację leku Brintellix z uwagi na niejasne miejsce wortioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI. Komitet nie zaakceptował również wniosku o mniejszej skuteczności wortioksetyny w porównaniu do duloksetyny. PBAC uznał ponadto za niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej.
PHARMAC	brak	brak	Rekomendacji nie odnaleziono.
Kanada; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014	brak	brak	Projekt oceny został wycofany;
Szwecja; SBU	brak	brak	Rekomendacji nie odnaleziono.
Norwegia; kunnskapssenteret	brak	brak	Rekomendacji nie odnaleziono.

### 3.2.2.4 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.10.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu depresji są:

- agomelatyna,
- amitryptylina,
- klomipramina,
- fluoksetyna,
- fluwoksamina,
- mianseryna
- moklobemid,
- paroksetyna,
- sertralina,
- tianeptyna,
- trazodon,

- wenlafaksyna

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 27.

## 3.3 Komparatory

### 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [Wytyczne AOTMiT 2016].

Wytyczne praktyki klinicznej jako lek pierwszego wyboru w leczeniu depresji wskazują leki z grupy SSRI. Zgodnie z wytycznymi zalecane jest również stosowanie leków z grupy SNRI lub innych „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny) jako terapii pierwszego wyboru. W przypadku braku odpowiedzi, pomimo optymalizacji dawki w ciągu następnym 4-8 tygodni, zaleca się zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny (zwykle o innym mechanizmie działania niż obecnie stosowany), dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego do stosowanej kuracji, potencjalizację leczenia z użyciem innej substancji, niebędącej lekiem przeciwdepresyjnym.

Terapia elektrowstrząsami zalecana jest jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię lub leczenie farmakologiczne, jak również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji w sytuacjach zagrożenia życia. Psychoterapia oraz inne terapie somatyczne również nie są zalecane u wszystkich pacjentów z dużym epizodem depresyjnym – ich wybór uzależniony jest od stopnia nasilenia objawów depresyjnych oraz występowania innych objawów. W związku z powyższym, w niniejszej analizie elektrowstrząsy, psychoterapia i inne terapie somatyczne nie są rozważane jako komparatory dla wertioksetyny.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w leczeniu depresji refundowane są obecnie następujące leki przeciwdepresyjne (w nawiasie podano udziały procentowe sprzedaży DDD poszczególnych leków w całkowitej sprzedaży leków przeciwdepresyjnych):

- grupa limitowa 183.0, „Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe”
  - o amitryptylina (1,97%),
  - o klomipramina (3,34%),
- grupa limitowa 184.0, „Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy”
  - o fluoksetyna (12,33%),
  - o fluwoksamina (0,84%),

- o paroksetyna (11,25%),
  - o sertralina (36,47%),
- grupa limitowa 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne”:
  - o tianeptyna (2,68%),
  - o trazodon (5,96%),
  - o wenlafaksyna (18,49%),
- grupa limitowa 225.0, „Leki przeciwdepresyjne – mianseryna”
  - o mianseryna (5,67%),
- grupa limitowa 227.0, „Leki przeciwdepresyjne – inhibitory MAO – moklobemid”
  - o moklobemid (0,63%),
- grupa limitowa 225.1, „Leki przeciwdepresyjne – agomelatyna”
  - o agomelatyna (0,38%).

Wszystkie leki, z wyjątkiem agomelatyny, amitryptyliny i wenlafaksyny są refundowane we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Amitryptylina jest refundowana w chorobach psychicznych lub upośledzeniach umysłowych oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym – neuralgia; ból neuropatyczny.

Wenlafaksyna od września 2018 r. jest refundowana we wskazaniach pozarejestacyjnych: bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy (ponieważ jest to nowe wskazanie, nie skutkuje jeszcze zmianami w sprzedaży i udziałach, które to dane pochodzą okresu do czerwca 2018 r.).

Wytyczne kliniczne, z wyjątkiem wytycznych CANMAT 2016, nie precyzują, które z leków powinny być stosowane w II linii leczenia.

Ponieważ większość wytycznych klinicznych dotyczących leczenia MDD wskazuje, że w II linii leczenia mogą być stosowane leki typu SSRI/SNRI lub leki nowej generacji, uznano, że najbardziej wskazane będzie porównanie z lekami tego typu, które są najczęściej stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Powyższe dane dot. udziałów poszczególnych leków w rynku wskazują, że lekami najczęściej stosowanymi w leczeniu depresji są sertralina (z grupy SSRI) i wenlafaksyna (z grupy SNRI) – łącznie >50% udziałów DDD w rynku.

Wytyczne CANMAT 2016 wskazują, że w II linii leczenia dużych epizodów depresyjnych rekomendowane jest stosowanie leków:

- amitryptylina,
- klomipramina,
- inne leki TCA,
- levomilnacipran,
- maklobemid,
- kwetiapina,
- selegilina przezskórna,

- trazodon,
- wilazodon.

Zdecydowano się jednak nie uwzględnić powyższych substancji jako komparatorów w przedłożonej analizie, ze względu na:

- udowodniony gorszy profil bezpieczeństwa [NICE 2009],
- względnie niski udział leków w rynku,
- brak potwierdzenia powyższego postępowania w większości wytycznych klinicznych.

W analizie zdecydowano się również uwzględnić agomelatynę, lek refundowany od 1 października 2016 r. w zawężonym wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu, lęku lub anhedonii. Należy zauważyć, że wskazania stosowania pozostałych leków nie są zawężone do leczenia MDD. Rzeczywisty udział agomelatyny w leczeniu dużych epizodów depresji może być zatem znacznie wyższy. Dodatkowo lek ten stosunkowo niedawno został objęty refundacją, można zatem przypuszczać, że klinicyści mniej chętnie będą odchodzili od skutecznych schematów leczenia w pierwszej linii i będą się decydować na agomelatynę dopiero w przypadku, gdy przyjęte wcześniej leczenie okaże się nieskuteczne. Szczególny udział agomelatyny w terapii II linii wydaje się potwierdzać pozytywna Opinia Rady Przejrzystości z 2013 r., w której rekomendowano refundację agomelatyny jedynie w II linii leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, że wskazanie refundacyjne agomelatyny nie powinno w znaczący sposób zawężać populacji, w której będzie ona stosowana – wydaje się, że pacjenci z depresją często będą doświadczać również zaburzeń snu, lęków lub anhedonii. Już Wytyczne APA wskazują, że bezsenność dotyka ok. 60-90% pacjentów z depresją.

Poniżej zamieszczono podsumowanie wyboru komparatorów (por. Tab. 16).

**Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie
sertralina	leki typu SSRI/SNRI, które mogą być stosowane zarówno w pierwszej, jak i w dalszych liniach leczenia; leki o największym udziale w rynku
wenlafaksyna	
agomelatyna	lek, który został niedawno objęty refundacją; prawdopodobnie w dużym stopniu będzie miał udział w terapii II linii

### 3.3.2 Charakterystyka komparatorów

#### 3.3.2.1 Agomelatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 17) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 18) agomelatyny.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Valdoxan® [ChPL Valdoxan].

**Tab. 17. Charakterystyka agomelatyny.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN</b>	Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 7 tabl. Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 14 tabl. Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 28 tabl., kod EAN: 5909990686568 Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 42 tabl. Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 56 tabl., kod EAN: 5909990686575 Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 84 tabl., kod EAN: 5909990935741 Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 98 tabl., kod EAN: 5909990932290 Valdoxan®, tabl. powł, 25 mg 100 tabl., kod EAN: 5909990686582
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne; kod ATC: N06AX22
<b>Substancja czynna</b>	agomelatyna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka 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.
<b>Druga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT2C. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów $\alpha$ i $\beta$ -adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych. Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego. Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czółowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

*Opracowano na podstawie ChPL Valdoxan*

**Tab. 18. Status rejestracyjny agomelatyny.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie dużych epizodów depresyjnych. Produkt Valdoxan jest wskazany do stosowania u dorosłych.
<b>Status leku sierotowego</b>	NIE

### 3.3.2.1.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższająca górny zakres normy.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2: (np. fluwoksamina, cyprófloksacyna).

### 3.3.2.1.2 Przedawkowanie

Doświadczenie związane z przedawkowaniem agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano: ból nadbrzusza, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinicę lub złe samopoczucie.

Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne.

Nie jest znane swoiste antidotum dla agomelatyny. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku.

### 3.3.2.1.3 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych ponad 7900 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 wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt częste ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); rzadkie ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); bardzo rzadkie ( $< 1/10.000$ ), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

**Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania agomelatyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie:
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
	Niezbyt często	Pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój)
		Agresja*
		Koszmary sennie*
		Niezwykłe sny*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie	
	Rzadko	Mania/hipomania* Objawy te mogą być także spowodowane przez chorobę podstawową (patrz punkt 4.4); Omamy*	
	Nieznana częstość	Myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy	
		Zawroty głowy	
		Senność	
		Bezsenna	
		Migrena	
	Niezbyt często	Parestezje Zespół niespokojnych nóg*	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności	
		Biegunka	
		Zaparcie	
		Ból brzucha	
		Wymioty*	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększone wartości ALAT i (lub) AspAT [w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla ALAT i (lub) AspAT stwierdzono u 1,4% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,5% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,6% po placebo];	
		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**	
		Żółtaczka*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wzmoczone pocenie się	
	Niezbyt często	Łuszczyca	
		Świąd*	
		Pokrzywka*	



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
	Rzadko	Wysypka rumieniowata Obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększenie masy ciała*, zmniejszenie masy ciała*

\* Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów.

† Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

*Opracowano na podstawie ChPL Valdoxan*

### 3.3.2.1.4 Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność, a przez cały okres terapii dokładnie monitorować wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli występują czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub są jednocześnie stosowane produkty lecznicze związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

### 3.3.2.1.5 Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

### 3.3.2.2 Sertralina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 20) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 21) sertraliny.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych sertraliny [ChPL sertralina].

**Tab. 20. Charakterystyka sertraliny.**

<p><b>Nazwa handlowa postać i dawka opakowanie kod EAN</b></p>	<p>ApoSerta, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991106904  ApoSerta, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt., kod EAN: 5909991106898  Asentra, tabl, powl,, 100 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990963317  Asentra, tabl, powl,, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990963218  Asertin 100, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), kod EAN: 5909990422685  Asertin 50, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), kod EAN: 5909990422692  Miravil, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990804368  Miravil, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990804344  Sastium, tabl, powl,, 100 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991279615  Sastium, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991279622  Sastium, tabl, powl,, 100 mg, 84 szt., kod EAN: 5909991279660  Sastium, tabl, powl,, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991279516  Sastium, tabletki powlekane, 50 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991279523  Sastium, tabl, powl,, 50 mg, 84 szt., kod EAN: 5909991279561  Sertagen, tabl, powl,, 100 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990046621  Sertagen, tabl, powl,, 50 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990046690  Sertralina KRKA, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990919987  Sertralina KRKA, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990919888  Sertranorm, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990663163  Sertranorm, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990663040  Setaloft 100 mg, tabl, powl,, 100 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), kod EAN: 5909990571963  Setaloft 50 mg, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), kod EAN: 5909990571925  Stimuloton, tabl, powl,, 50 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), kod EAN: 5909990994816  Zoloft, tabl, powl,, 100 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990753215  Zoloft, tabl, powl,, 50 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990753116  Zotral, tabl, powl,, 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990569472  Zotral, tabl, powl,, 50 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990013982</p>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psychoanaleptyczne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI); kod ATC: N06AB06</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>setralina</p>

<b>Dawkowanie</b>	Początek leczenia: depresji i ZO-K (zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę. Zwiększanie dawki: Depresja, ZO-K, zespół lęku napadowego, zespół lęku społecznego i PTSD, pacjenci nie reagujący na dawkę 50 mg mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej 200 mg na dobę. Ze względu na okres półtrwania sertraliny w fazie eliminacji, który wynosi 24 godziny, dawkowania nie należy zmieniać częściej niż raz na tydzień. Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni. Aby osiągnąć efekt terapeutyczny, zwłaszcza w leczeniu pacjentów z ZO-K, niezbędny jest jednak dłuższy okres leczenia. Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana przy zapobieganiu nawrotom epizodów depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu bieżącego epizodu. Pacjentów z depresją należy leczyć wystarczająco długo, przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.
<b>Droga podania</b>	Sertralinę należy podawać raz na dobę, rano lub wieczorem. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach in vitro, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma ona jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych, sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby lek działał stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoksycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie zwiększa aktywności katécholaminergicznej. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarzynowych (cholinergicznych), serotoninowych, dopaminergicznych, adrenergicznych, histaminergicznych, GABA ani do receptorów benzodiazepinowych. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i przeciwobsesyjnych.

*Opracowano na podstawie ChPL sertralina*

**Tab. 21. Status rejestracyjny sertraliny według Charakterystyki Produktu Leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.2012 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Sertralina jest wskazana w leczeniu: Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią. Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat. Zespołu lęku społecznego. Zespołu stresu pourazowego.
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Warunki do puszczenia do obrotu</b>	—

*Opracowano na podstawie ChPL sertralina*

### **3.3.2.2.1 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, którego objawy obejmują: pobudzenie, drżenie oraz hipertermię. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralinę należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO.

Jednoczesne przyjmowanie pimozydu jest przeciwwskazane.

### **3.3.2.2.2 Przedawkowanie**

Toksyczność.

Margines bezpieczeństwa stosowania sertraliny zależy od populacji pacjentów i (lub) przyjmowania innych produktów leczniczych. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, samej lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi i (lub) alkoholem. W razie przedawkowania zaleca się więc zastosowanie intensywnego leczenia.

Objawy.

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane zależne od serotoniny, np. senność, zaburzenia trawienne (nudności, wymioty), częstoskurcz, drżenie mięśni, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej występowała śpiączka.

Po przedawkowaniu sertraliny, zgłaszano również wydłużenie odstępu QTc lub wystąpienie częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes, dlatego należy monitorować zapis EKG.

Leczenie.

Brak swoistego antidotum dla sertraliny. Zaleca się następujący sposób postępowania: zapewnienie drożności dróg oddechowych i odpowiedniej wentylacji oraz tlenoterapia. Podanie węgla aktywowanego, również w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być równie skuteczne jak, bądź skuteczniejsze niż, płukanie żołądka. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego oraz pozostałych czynności życiowych, a także zastosowanie ogólnego leczenia objawowego i środków wspomagających. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, skuteczność wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej jest wątpliwa.

### **3.3.2.2.3 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu zespołu lęku społecznego u 14% mężczyzn odnotowano zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane zależą od dawki i często przemijają w późniejszym okresie leczenia.

Profil działań niepożądanych zazwyczaj stwierdzany w badaniach z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo u pacjentów z ZO-K, zespołem lęku napadowego, zespołem stresu pourazowego oraz zespołem lęku społecznego, był zbliżony do profilu obserwowanego w badaniach klinicznych u pacjentów z depresją.

Tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu (ich częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych z kontrolą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo) dotyczących depresji, ZO-K, zespołu lęku napadowego, PTSD i zespołu lęku społecznego.

Niektóre niepożądane reakcje na lek wymienione w Tabeli 1 mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość w miarę leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sertraliny.**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ )	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
	Zapalenie gardła.	Zakażenia górnych dróg oddechowych. Zapalenie błony śluzowej nosa.	Zapalenie uchyłków jelita. Zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie ucha środkowego.		
Nowotwory (łagodne i złośliwe, w tym torbiele i polipy)					
			Nowotwór*		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
			Powiększenie węzłów chłonnych.		Leukopenia. Małopłytkowość*
Zaburzenia układu immunologicznego					
		Nadwrażliwość	Reakcje anafilaktyczne		Alergia
Zaburzenia endokrynologiczne					
		Niedoczynność tarczycy.			Hiperprolaktynemia. Zespół nadmiernego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Zmniejszenie apetytu. Nasilone tkanie*		Cukrzyca. Hipercholesterolemia. Hipoglikemia		Hiponatremia. Hiperglikemia.
Zaburzenia psychiczne					
Bezsensowność (19%)	Depresja†. Depersonalizacja. Koszmary sennie	Omamy†. Agresja†. Euforia†.	Zaburzenia konwersyjne. Uzależnienie od leku. Zaburzenia psy-		Przeżycia sennie.

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana.
	Lęk <sup>†</sup> . Pobudzenie <sup>†</sup> . Nervowość. Zmniejszenie libido <sup>†</sup> . Bruksizm.	Apatia. Zaburzenia myślenia.	Chotyczne <sup>†</sup> . Paranoja. Wyobrażenia samobójcze i (lub) zachowania samobójcze <sup>†</sup> . Lunatyzm. Przedwczesny wytrysk.		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Zawroty głowy (11%). Senność (13%). Bóle głowy (21%) <sup>†</sup>	Parestezje <sup>†</sup> . Drżenie. Hipertonie. Zaburzenia smaku. Zaburzenia koncentracji.	Drgawki <sup>†</sup> . Miowolne skurcze mięśni <sup>†</sup> . Zaburzenia koordynacji. Hiperkinetyza. Amnezja. Niedoczulica <sup>†</sup> . Zaburzenia mowy. Półżeniowe zawroty głowy. Omdlenia. Migrena <sup>†</sup> .	Śpiączka <sup>†</sup> . Choreoateoza. Dyskineza. Przeczulica. Zaburzenia czucia.		Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe, takie jak: hiperkinetyza, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu). Zgłaszano również objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zespołem serotoninowym lub złośliwym zespołem neuroleptycznym np.: pobudzenie, splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych Akatyzja i niepokój psychoruchowy. Skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół przejściowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Call-Fleminga).
<b>Zaburzenia oka</b>					
	Zaburzenia widzenia.	Rozszerzenie źrenic <sup>†</sup> .	Jaskra. Zaburzenia wydzielania łez. Ubytki pola		Nieprawidłowe widzenie. Nierówne źrenice.

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana.
			widzenia. Podwójne widzenie. Światłowstęg. Krwawienie do komory przedniej oka.		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>					
	Szumy uszne <sup>†</sup> .	Ból ucha.			
<b>Zaburzenia serca</b>					
	Kołatanie serca <sup>†</sup> .	Tachykardia.	Zawał mięśnia sercowego. Bradykardia. Zaburzenia serca.		Wydłużenie odstępu QTc, często-skurcz komorowy ( <i>torsade de pointes</i> ).
<b>Zaburzenia naczyńiowe</b>					
	Uderzenia gorąca <sup>†</sup> .	Nadciśnienie tętnicze <sup>†</sup> . Nagłe zaczerwienienie skóry.	Niedokrwienie obwodowe. Krwiomocz.		Nieprawidłowe krwawienia (takie jak krwawienie z przewodu pokarmowego).
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
	Ziewanie <sup>†</sup> .	Skurcz oskrzeli <sup>†</sup> . Dusznosc. Krwawienia z nosa.	Skurcz krtani. Hipwentylacja. Niedotlenienie. Świst krtaniowy. Dysfonia. Czkawka.		Śródmiąższowe zapalenie płuc.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Biegunka (18%). Nudności (24%). Suchość w jamie ustnej (14%).	Bóle brzucha <sup>†</sup> . Wymioty <sup>†</sup> . Zaparcia <sup>†</sup> . Niestrawność. Wzdęcia z oddawaniem wiatrów.	Zapalenie przetyku. Dysfagia. Guzy krwawicowe. Nadmierne wydzielanie śliny. Zaburzenia języka. Odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej.	Smoliste stolce. Obecność świeżej krwi w kale. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Owrzodzenie języka. Zaburzenia zębów. Zapalenie języka. Owrzodzenie ust.		Zapalenie trzustki.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					
			Zaburzenia czynności wątroby.		Ciężkie choroby wątroby (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką i niewydolność wątroby).

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
	Wysypka <sup>†</sup> . Nadmierna potliwość.	Obrzęk okołoooczodołowy <sup>†</sup> . Obrzęk twarzy. Plamica <sup>†</sup> . Łysienie <sup>†</sup> . Zimne poty. Sucha skóra. Pokrzywka <sup>†</sup> . Świąd.	Zapalenie skóry. Zapalenie pęcherzowe skóry. Wysypka grudkowa. Nieprawidłowa struktura włosów. Nieprawidłowy zapach skóry.		Rzadko zgłaszano ciężkie przypadki działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica naskórka. Obrzęk naczyńioruchowy. Nadwrażliwość na światło. Reakcje skórne.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
	Bóle stawów. Bóle mięśni.	Zapalenie stawów i kości. Osłabienie mięśni. Bóle pleców. Tiki mięśniowe.	Zaburzenia kości.		Skurcze mięśni.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
		Oddawanie moczu w nocy. Zatrzymanie moczu <sup>†</sup> . Wlekomocz. Częstomocz. Zaburzenia związane z oddawaniem moczu. Nietrzymanie moczu <sup>†</sup> .	Skąpomocz. Opóźnienie w oddawaniu moczu;		
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					
Zaburzenia wytrysku (14%)	Zaburzenia wzwodu.	Krwawienia z pochwy. Zaburzenia czynności seksualnych. Zaburzenia czynności seksualnych u kobiet. Nieregularne miesiączkowanie.	Krwotok miesiączkowy. Zaniżkowe zapalenie sromu i pochwy. Zapalenie żołędzi i napletka; Upławy Bolesny wzwód prącia <sup>†</sup> . Mlekoktok <sup>†</sup> .		Ginekomastia.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
Zmęczenie (10%) <sup>†</sup> .	Ból w klatce piersiowej <sup>†</sup> .	Obrzęki obwodowe. Dresz-	Przepuklina. Zmniejszenie tolerancji lekowej.		



Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10000)	Częstość nieznana
	Złe samopoczucie†.	czę. Gorączka†. Astenia†. Pragnienie.	Zaburzenia chodu;		
<b>Badania diagnostyczne</b>					
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej†. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej†. Zmniejszenie masy ciała†. Zwiększenie masy ciała†.	Nieprawidłowości związane z naseieniem. Zwiększenie stężenia cholesterolu.		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Zaburzenia czynności płytek krwi.
<b>Urazy i zarażenia</b>					
			Urazy.		
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>					
			Zabieg poszerzenia naczyń.		

\* Zgłoszono jeden przypadek nowotworu u pacjenta otrzymującego sertralinę. W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano takich przypadków;

† Te działania niepożądane wystąpiły również w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.

\* W mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet).

*Opracowano na podstawie ChPL sertralina*

### 3.3.2.2.4 Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

### 3.3.2.2.5 Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

### 3.3.2.3 Wenlafaksyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 23) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 24) wenlafaksyny. Rozdział przygotowany na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych wenlafaksyny [ChPL wenlafaksyna].

**Tab. 23. Charakterystyka wenlafaksyny.**

Nazwa handlowa, postać i dawka opakowanie kod EAN	
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu; twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991265717
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990047956
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991197735
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990047901
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990047895
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu; twarde, 75 mg, 28 szt.; kod EAN: 5909991265694
	Alventa, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991197728
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990660650
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu; 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990660636
	Axyven, tabl, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990660643
	Efectin ER 150, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990494019
	Efectin ER 75, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt; (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990493913
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990715374
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990715299
	Efevelon SR, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990715350
	Faxigen XL 150 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990721528
	Faxigen XL 37,5 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990721498
	Faxigen XL 75 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990721504
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990691883
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt.; kod EAN: 5909990691760
	Faxolet ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990691906
	Lafactin, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990673803
	Lafactin, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990673728
	Lafactin, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990673766
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990795826
	Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 98 szt., kod EAN: 5909990795833

	<p>Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990795802</p> <p>Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 98 szt., kod EAN: 5909990795819</p> <p>Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990795789</p> <p>Oriven, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 98 szt., kod EAN: 5909990795796</p> <p>Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990727520</p> <p>Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990727490</p> <p>Prefaxine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990727506</p> <p>Symfaksin ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991092030</p> <p>Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909991135096</p> <p>Symfaksin ER, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991091996</p> <p>Velafax, tabl., 37,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991093815</p> <p>Velafax, tabl., 37,5 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991093822</p> <p>Velafax, tabl., 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991093914</p> <p>Velafax, tabl., 75 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991093921</p> <p>Velaxin ER 150 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990056293</p> <p>Velaxin ER 37,5 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990055982</p> <p>Velaxin ER 75 mg, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt. (2 blist.po 14 szt.), kod EAN: 5909990056279</p> <p>Venlafaxine Bluefish XL, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990767625</p> <p>Venlafaxine Bluefish XL, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt., kod EAN: 5909990767601</p> <p>Venlectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990424672</p> <p>Venlectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990040971</p> <p>Venlectine, kaps, o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN: 5909990040995</p>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne;</p> <p>Kod ATC: N06AX16</p>
<b>Substancja czynna</b>	wenlafaksyna

<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Ciężkie epizody depresyjne: Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów nie reagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej, tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W przypadkach uzasadnionych klinicznie wynikających z ciężkości objawów, zwiększanie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych niż 4 dni.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Pacjentów należy leczyć wystarczająco długo; zwykle kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, indywidualnie u każdego pacjenta. Leczenie długo terminowe może być również właściwe w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków, dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.</p> <p>Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy od uzyskania remisji.</p>
<p><b>Druga: po daniu</b></p>	<p>Do stosowania doustnego.</p> <p>Zaleca się przyjmowanie kapsułek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu codziennie podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem. Nie wolno ich dzielić; kruszyć, żuć lub rozpuszczać.</p> <p>Pacjenci otrzymujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, po dobraniu dawki równoważnej. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.</p>
<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi polega na wzmocnieniu aktywności neuroprzebieżników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania niekliniczne pokazały, że wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV) są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy.</p> <p>Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź <math>\beta</math>-adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV wykazują bardzo podobne działanie w odniesieniu do ich całkowitego wpływu na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie się z receptorami.</p> <p>Wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, cholinergicznyc, H<sub>1</sub>-histaminowych i <math>\alpha</math><sub>1</sub>-adrenergicznych w mózgu szczura in vitro. Aktywność farmakologiczna tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie antycholinergiczne, uspokajające oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Wenlafaksyna nie wykazuje zdolności hamowania monoaminoooksydazy (MOA). W badaniach in vitro stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów opioidowych lub benzodiazepinowych.</p>

Opracowano na podstawie ChPL wenlafaksyna

**Tab. 24. Status rejestracyjny wenlafaksyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.07.2014
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych. Zapobieganie nawrotom ciężkich epizodów depresyjnych. Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych. Leczenie fobii społecznej. Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki do puszczenia do obrotu</b>	—

*Opracowano na podstawie ChPL wenlafaksyna*

### 3.3.2.3.1 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (iMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi iMAO.

Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi iMAO.

### 3.3.2.3.2 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem i (lub) innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, do jakiego stopnia zwiększone ryzyko zgonu można przypisać toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a do jakiego innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej ilości, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem, tak aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

## Zalecane leczenie

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe oraz monitorowanie rytmu serca i innych ważnych parametrów życiowych. Jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia, nie jest wskazane wywołanie wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeżeli zostanie przeprowadzone wkrótce po przyjęciu produktu lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Zastosowanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znane swoiste antidotum dla wenlafaksyny.

### 3.3.2.3.3 Działania niepożądane

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy.

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie takiego działania niepożądanego, jak myśli samobójcze. Obserwowano również zwiększoną ilość zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczenia się.

U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, bóle mięśni.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania.

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 25. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania wenlafaksyny.

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, zaburzenia krwi (w tym agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia i pancytopenia)
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół niewłaściwego wydzielania

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Częstość nieznana
					hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia			Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne		Stan splątania, depersonalizacja, brak orgazmu, zmniejszone libido, nerwowość, bezsenność, niezwykle sny,	Omamy, poczucie nierealności, pobudzenie, zaburzenia orgazmu (kobiety), apatia, hipomania, bruksizm,	Mania	Myśli i zachowania samobójcze* majaczenie, agresja†
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Senność, drżenie, parestezje, hipertonia	Aktyżja/ niepokój psychoruchowy, omdlenie, skurcze miokloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drżawki	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), zespół serotoninowy zaburzenia pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia w tym niewyraźne widzenie, rozszerzenie źrenic, zaburzenia akomodacji,			Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Tachykardia		Migotanie komór, częstoskurcz komorowy (w tym <i>torsade de pointes</i> )
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń (głównie uderzenia krwi do głowy/nagłe zaczerwienienie)	Niedociśnienie ortostatyczne		Niedociśnienie tętnicze, krwawienie (krwawienie z błon śluzowych)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie	Duszność		Eozynofilia płucna

Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, suchota w ustach	Wymioty, biegunka, zaparcia,	Krwawienie z przewodu pokarmowego		Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)		Obrzęk naczyń nioruchowy, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki wysypka, tyczenie		Rumień wielopostaciowy, martwica toksyczna rozptywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bezmocz, (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz	Zatrzymanie moczu	Nietrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia krwawienia miesiączkowego związane z nasileniem krwawienia lub nasileniem nieregularnego krwawienia (np. krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny), zaburzenia ejakulacji, zaburzenia erekcji			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, uczucie zmęczenia, dreszcze			
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, wydłużenie czasu krwawienia,



Klasyfikacja układ/narząd	Bardzo często	Często	Niezb. często	Rzadko	Częstość nieznana
					zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi

<sup>a</sup>W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki wystąpienia myśli i zachowań samobójczych.

<sup>T</sup>Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy była podobna dla wenlafaksyny i placebo.

Opracowano na podstawie ChPL wenlafaksyna

### 3.3.2.3.4 Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

### 3.3.2.3.5 Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

## 3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [Wytyczne AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi leczenia zaburzeń depresyjnych w Polsce, głównym celem leczenia jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej, a następnie zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów, usunięcie rezydualnych objawów depresji oraz powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego. W związku z tym w ramach analizy skuteczności klinicznej należy uwzględnić itp. następujące punkty końcowe:

- zmiana nasilenia objawów depresji,
- remisja,
- odpowiedź na leczenie,
- zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

### 3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem obejmujące pacjentów w II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy SSRI lub SNRI.

Do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i praktycznej dla interwencji zostaną włączone opracowania:

- wtórne:
  - niezależne raporty oceny technologii medycznych,
  - kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.
- pierwotne:
  - do eksperymentalnej analizy skuteczności zostaną wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne lub analizy post-hoc randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych,
  - do praktycznej analizy skuteczności zostaną włączone wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych w porównaniu z innymi lekami w II rzucie.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z dużymi epizodami depresyjnymi po niepowodzeniu lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie lekiem z grupy SSRI lub SNRI
Interwencja (I)	Brintellix® (wortioksetyna)
Komparator (C)	agomelatyna, sertralina, wenlafaksyna
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: zmiana nasilenia objawów depresji; remisja; odpowiedź na leczenie; zmiana wyników wg skal/kwestionariuszy oceniających stan pacjenta z MDD; bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane; przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych
Typ badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej: analizy post-hoc randomizowanych badań klinicznych, randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, badania opisowe

## 5 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu depresji – stan na dzień 1 stycznia 2019 roku

Tab. 27. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu dużych epizodów depresyjnych – stan na dzień 1 stycznia 2019 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe, substancja czynna: <b>Amitriptylinum</b>									
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist. po 30 szt.)	5909991048914	2019-01-01	3 lata	9,72	10,21	11,17	3,09	30%
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist. po 30 szt.)	5909991048914	2019-01-01	3 lata	9,72	10,21	11,17	3,09	bezpłatny do limitu
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist. po 30 szt.)	5909991049010	2019-01-01	3 lata	5,94	6,24	6,62	1,23	30%
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist. po 30 szt.)	5909991049010	2019-01-01	3 lata	5,94	6,24	6,62	1,23	bezpłatny do limitu
Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe, substancja czynna: <b>Clomipraminum</b>									
Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990294916	2019-01-01	3 lata	6,91	7,26	8,70	4,63	bezpłatny do limitu
Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990295012	2019-01-01	3 lata	10,91	11,46	14,66	11,57	bezpłatny do limitu
Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	5909990295111	2019-01-01	3 lata	17,17	18,03	23,14	23,14	bezpłatny do limitu
Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, substancja czynna: <b>Fluoxetinum</b>									
Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991065515	2019-01-01	3 lata	15,10	15,86	19,26	13,03	30%
Bioxetin, tabl., 20 mg	30 szt.	5909990372317	2019-01-01	3 lata	15,30	16,07	19,46	13,03	30%
Flucksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990776955	2019-01-01	3 lata	11,56	12,14	15,34	12,16	30%
Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990770311	2019-01-01	3 lata	15,11	15,87	19,26	13,03	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Fluxemed, Kaps. twarde, 20 mg.	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990742509	2016-05-01	3 lata	10,37	10,89	14,28	13,03	30%
Seronil, tabl. powł., 10 mg.	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990374328	2019-01-01	3 lata	39,53	41,51	46,23	21,72	30%
Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374311	2019-01-01	3 lata	13,61	14,29	16,22	6,52	30%
Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, substancja czynna: <b>Fluoxaminum</b>									
Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990347827	2019-01-01	3 lata	33,37	35,04	38,43	13,03	30%
Fevarin, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	5909990347728	2019-01-01	3 lata	33,37	35,04	38,43	13,03	30%
Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny substancja, czynna: <b>Paroksetinum</b>									
Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990047109	2019-01-01	3 lata	15,12	15,88	19,27	13,03	30%
Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990425877	2019-01-01	3 lata	15,12	15,88	19,27	13,03	30%
Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	5909990425884	2019-01-01	3 lata	30,13	31,64	37,00	26,06	30%
Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990655724	2016-09-01	3 lata	8,86	9,30	12,69	12,69	30%
Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990798346	2016-05-01	3 lata	9,18	9,64	13,03	13,03	30%
Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010189	2019-01-01	3 lata	14,58	15,31	18,70	13,03	30%
Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010202	2019-01-01	3 lata	30,02	31,52	36,89	26,06	30%
Rexetin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991006310	2019-01-01	3 lata	15,12	15,88	19,27	13,03	30%
Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570515	2019-01-01	3 lata	14,04	14,74	18,13	13,03	30%
Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; substancja czynna: <b>Sertralinum</b>									
ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909991106904	2016-11-01	3 lata	19,42	20,39	25,75	25,75	30%
ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909991106898	2016-11-01	3 lata	9,71	10,20	13,59	13,03	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	5909990963317	2019-01-01	3 lata	21,60	22,68	27,78	24,32	30%
Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990963218	2019-01-01	3 lata	10,80	11,34	14,54	12,16	30%
Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990422685	2019-01-01	3 lata	21,59	22,67	28,03	26,06	30%
Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990422692	2019-01-01	3 lata	9,61	10,09	13,48	13,03	30%
Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990804368	2016-05-01	3 lata	18,36	19,28	24,64	24,64	30%
Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990804344	2016-05-01	3 lata	9,18	9,64	13,03	13,03	30%
Sastium, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	5909991279615	2017-11-01	5 lat	13,69	14,37	19,47	19,47	30%
Sastium, tabletki powlekane, 100 mg	30 tabl.	5909991279622	2018-09-01	3 lata	14,67	15,40	20,76	20,76	30%
Sastium, tabl. powł., 100 mg	84 szt.	5909991279660	2017-11-01	5 lat	41,08	43,13	53,04	53,04	30%
Sastium, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909991279516	2017-11-01	5 lat	6,85	7,19	10,39	10,39	30%
Sastium, tabletki powlekane, 50 mg	30 tabl.	5909991279523	2018-09-01	3 lata	7,33	7,70	11,09	11,09	30%
Sastium, tabl. powł., 50 mg	84 szt.	5909991279561	2017-11-01	5 lat	20,54	21,57	28,12	28,12	30%
Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	5909990046621	2019-01-01	3 lata	15,44	16,21	21,31	21,31	30%
Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	5909990046690	2019-01-01	3 lata	7,72	8,11	11,31	11,31	30%
Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990919987	2018-03-01	3 lata	15,98	16,78	22,14	22,14	30%
Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990919888	2018-03-01	3 lata	7,99	8,39	11,78	11,78	30%
Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990636136	2019-01-01	3 lata	7,24	7,60	10,99	10,99	30%
Sertranoim, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990663163	2019-01-01	3 lata	18,36	19,28	24,64	24,64	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Sertrano m, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990663040	2019-01-01	3 lata	9,18	9,64	13,03	13,03	30%
Setalof 100 mg, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990571963	2019-01-01	3 lata	21,28	22,34	27,71	26,06	30%
Setalof 50 mg, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990571925	2019-01-01	3 lata	9,72	10,21	13,60	13,03	30%
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990994816	2019-01-01	3 lata	12,96	13,61	17,00	13,03	30%
Zolof 100 mg, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990753215	2019-01-01	3 lata	25,16	26,42	31,52	24,32	30%
Zolof 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990753116	2019-01-01	3 lata	13,82	14,51	17,72	12,16	30%
Zotral 100 mg, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990569472	2019-01-01	3 lata	28,07	29,47	34,57	24,32	30%
Zotral 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990013982	2019-01-01	3 lata	15,11	15,87	19,07	12,16	30%
<b>Leki przeciwdepresyjne - Agonela tyna</b>									
Valdoxan, tabl. powł., 25 mg	28 tabl.	5909990686568	2019-01-01	2 lata	97,20	102,06	115,66	115,66	30%
<b>Leki przeciwdepresyjne - mianseryna, substancja czynna: Mianserinum</b>									
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909991120948	2019-01-01	3 lata	6,48	6,80	9,34	8,65	30%
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909991120962	2018-03-01	5 lat	19,44	20,41	25,97	25,96	30%
Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	5909991121051	2019-01-01	3 lata	21,49	22,56	28,12	25,96	30%
Lerivon, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	5909990157716	2019-01-01	5 lat	7,05	7,40	9,94	8,65	30%
Lerivon, tabl. powł., 30 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	5909990157822	2019-01-01	5 lat	21,17	22,23	27,79	25,96	30%
Miansec, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	5909990796618	2019-01-01	3 lata	6,45	6,77	9,31	8,65	30%
Miansec, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (3 blist. po 30 szt.)	5909990796625	2019-01-01	3 lata	19,34	20,31	25,87	25,87	30%
Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	20 szt. (1 blist. po 20 szt.)	5909991124311	2019-01-01	3 lata	13,28	13,94	18,16	17,31	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990883813	2019-01-01	3 lata	6,47	6,79	9,33	8,65	30%
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909990883820	2019-01-01	3 lata	19,43	20,40	25,96	25,96	30%
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	20 szt.	5909990883929	2019-01-01	3 lata	12,95	13,60	17,82	17,31	30%
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	5909990764242	2019-01-01	3 lata	19,43	20,40	25,96	25,96	30%
Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	5909991064525	2016-03-01	3 lata	37,91	39,81	48,39	48,39	30%
Leki przeciwdepresyjne – inhibitory MAO – Moklobemid; substancja czynna: <b>Moklobemidum</b>									
Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 szt.	5909990094813	2019-01-01	3 lata	17,50	18,38	22,36	16,40	30%
Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 szt.	5909990419814	2019-01-01	3 lata	34,99	36,74	42,97	32,80	30%
Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	5909990966813	2019-01-01	3 lata	12,31	12,93	16,91	16,40	30%
Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990953714	2019-01-01	3 lata	11,83	12,42	16,40	16,40	30%
Leki przeciwdepresyjne – inne; substancja czynna: <b>Tianeptinum</b>									
Atinepte, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990997152	2018-03-01	3 lata	16,16	16,97	19,41	8,49	30%
Coaxil, tabl. drażżwane, 12,5 mg	30 szt.	5909991267131	2016-07-01	3 lata	13,50	14,18	16,62	8,49	30%
Coaxil; tabl. drażżwane, 12,5 mg	30 szt.	5909991265984	2017-01-01	3 lata	10,80	11,34	13,78	8,49	30%
Coaxil, tabl. drażżwane, 12,5 mg	30 szt.	5909991290016	2017-01-01	3 lata	11,88	12,47	14,91	8,49	30%
Coaxil, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	5909990370214	2019-01-01	3 lata	16,74	17,88	20,02	8,49	30%
Coaxil, tabl. drażżwane, 12,5 mg	90 szt.	5909991265991	2017-01-01	3 lata	32,40	34,02	39,41	25,47	30%
Tianesal, tabl. powł., 12,5 mg	30 szt.	5909990875245	2016-11-01	3 lata	16,16	16,97	19,41	8,49	30%
Tianesal, tabl. powł., 12,5 mg	90 szt.	5909991201821	2018-09-01	3 lata	40,50	42,53	47,92	25,47	30%



Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Leki przeciwdepresyjne - inne; substancja czynna: <b>Trazodonum</b>									
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist, po 10 szt.)	5909990918720	2019-01-01	3 lata	17,78	18,67	21,11	8,49	30%
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist, po 10 szt.)	5909990715497	2016-03-01	3 lata	51,84	54,43	59,82	25,47	30%
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (2 blist, po 15 szt.)	5909990918621	2019-01-01	3 lata	13,54	14,22	16,16	6,37	30%
Leki przeciwdepresyjne - inne; substancja czynna: <b>Venlafaxinum</b>									
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991265717	2016-07-01	3 lata	22,68	23,81	30,39	30,39	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990047956	2019-01-01	3 lata	34,02	35,72	42,30	35,66	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991197735	2018-03-01	3 lata	75,60	79,38	89,71	76,41	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990047901	2016-03-01	3 lata	9,13	9,59	12,13	8,92	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990047895	2019-01-01	3 lata	17,01	17,86	22,08	17,83	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991265694	2016-07-01	3 lata	11,34	11,91	16,13	16,13	30%
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	5909991197728	2018-03-01	3 lata	37,80	39,69	46,56	38,21	30%
Axywen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990660650	2019-01-01	3 lata	34,13	35,84	42,43	35,66	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO
Axywen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990660636	2019-01-01	3 lata	8,86	9,30	11,84	8,92	30%
Axywen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990660643	2019-01-01	3 lata	17,06	17,91	22,13	17,83	30%
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990494019	2019-01-01	3 lata	34,51	36,24	42,82	35,66	30%
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990493913	2019-01-01	3 lata	19,50	20,48	24,70	17,83	30%
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990715374	2019-01-01	3 lata	34,02	35,72	42,30	35,66	30%
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990715299	2019-01-01	3 lata	7,34	7,71	10,25	8,92	30%
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990715350	2019-01-01	3 lata	17,01	17,86	22,08	17,83	30%
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990721528	2019-01-01	3 lata	28,51	29,94	36,52	35,66	30%
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990721498	2019-01-01	3 lata	7,13	7,49	10,04	8,92	30%
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990721504	2019-01-01	3 lata	14,26	14,97	19,19	17,83	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO <sup>3</sup>
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990691883	2019-01-01	3 lata	36,29	38,10	44,68	35,66	30%
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990691760	2019-01-01	3 lata	9,07	9,52	12,05	8,92	30%
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990691906	2019-01-01	3 lata	17,71	18,60	22,82	17,83	30%
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990673803	2019-01-01	3 lata	37,37	39,24	45,82	35,66	30%
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt.	5909990673728	2019-01-01	3 lata	9,34	9,81	12,35	8,92	30%
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990673766	2019-01-01	3 lata	18,68	19,61	23,83	17,83	30%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990795826	2016-05-01	3 lata	22,68	23,81	30,39	30,39	30%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	5909990795833	2016-05-01	3 lata	78,84	82,78	96,04	96,04	30%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	5909990795802	2016-05-01	3 lata	6,48	6,80	9,34	8,92	30%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 szt.	5909990795819	2016-07-01	3 lata	22,14	23,25	29,32	29,32	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO <sup>3</sup>
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990795789	2016-05-01	3 lata	12,96	13,61	17,83	17,83	30%
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 szt.	5909990795796	2016-05-01	3 lata	43,20	45,36	54,62	54,62	30%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990727520	2019-01-01	3 lata	39,00	40,95	47,53	35,66	30%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990727490	2019-01-01	3 lata	9,74	10,23	12,77	8,92	30%
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990727506	2019-01-01	3 lata	19,49	20,46	24,68	17,83	30%
Symfazin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991092030	2016-05-01	3 lata	22,14	23,25	29,83	29,83	30%
Symfazin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909991135096	2018-01-01	5 lat	6,32	6,64	9,18	8,92	30%
Symfazin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991091996	2016-05-01	3 lata	12,85	13,49	17,71	17,71	30%
Velafax, tabl., 37,5 mg	28 szt.	5909991093815	2019-01-01	3 lata	9,61	10,09	12,63	8,92	30%
Velafax, tabl., 37,5 mg	56 szt.	5909991093822	2019-01-01	3 lata	19,22	20,18	24,41	17,83	30%
Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	5909991093914	2019-01-01	3 lata	19,22	20,18	24,41	17,83	30%
Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	5909991093921	2019-01-01	3 lata	38,45	40,37	46,95	35,66	30%

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	LF [PLN]	PO <sup>3</sup>
Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990056293	2019-01-01	3 lata	34,56	36,29	42,87	35,66	30%
Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990055982	2019-01-01	3 lata	8,64	9,07	11,61	8,92	30%
Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist, po 14 szt.)	5909990056279	2019-01-01	3 lata	17,28	18,14	22,36	17,83	30%
Verifaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909990767625	2019-01-01	3 lata	16,42	17,24	23,82	23,82	30%
Verifaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909990767601	2019-01-01	3 lata	8,21	8,62	12,84	12,84	30%
Verlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist, po 7 szt.)	5909990424672	2019-01-01	3 lata	35,10	36,86	43,44	35,66	30%
Verlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (4 blist, po 7 szt.)	5909990040971	2019-01-01	3 lata	8,75	9,19	11,73	8,92	30%
Verlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (4 blist, po 7 szt.)	5909990040995	2019-01-01	3 lata	17,39	18,26	22,48	17,83	30%

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności.

## 6 Aneks 1. Poziom wiarygodności danych i siła zaleceń wg WFSBP

Tab. 28. Poziom wiarygodności danych wg WFSBP.

CE:A	Dowody naukowe oparte w pełni na badaniach kontrolowanych.
CE:B	Ograniczona liczba dowodów naukowych z badań kontrolowanych.
CE:C	Dowody naukowe oparte na niekontrolowanych badaniach lub opisach przypadków/opiniach ekspertów.
CE:D	Dowody naukowe oparte na niespójnych wynikach.
CE:E	Dowody naukowe dostarczające niekorzystnych informacji.
CE:F	Brak dowodów naukowych.

Tab. 29. Siła zaleceń wg WFSBP.

RG1	Dowody typu CE A i dobry stosunek korzyści do ryzyka.
RG2	Dowody typu CE A i umiarkowanie dobry stosunek korzyści do ryzyka.
RG3	Dowody typu CE B.
RG4	Dowody typu CE C.
RG5	Dowody typu CE D.

## 7 Aneks 2. Poziom wiarygodności danych i siła rekomendacji wg BAP

**Tab. 30. Poziom wiarygodności danych wg BAP 2015**

I	Dowody naukowe oparte o metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych, z czego przynajmniej jedno to duże o dobrej jakości badanie RCT lub powtórzone, mniejsze kontrolowane badania randomizowane.
II	Dowody naukowe oparte na mniejszych, niepowtórzonych kontrolowanych badaniach randomizowanych, przynajmniej jednym badaniem kontrolowanym bez randomizacji lub dowodach naukowych z przynajmniej jednego badania z rodzaju badań quasi-eksperymentalnych.
III	Dowody naukowe oparte na nieeksperymentalnych opisach przypadków, niekontrolowanych, porównawczych, korelacji lub kliniczno-kontrolnych badaniach.
IV	Dowody naukowe oparte na raportach komisji ekspertów lub opiniach i/ lub doświadczeniu autorytetów klinicznych.

**Tab. 31. Siła rekomendacji wg BAP 2015**

A	Bezpośrednio oparte o dowody kategorii I.
B	Bezpośrednio oparte o dowody kategorii II lub ekstrapolowane na podstawie dowodów kategorii I.
C	Bezpośrednio oparte o dowody kategorii III lub ekstrapolowane na podstawie dowodów kategorii I lub II.
D	Bezpośrednio oparte o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane na podstawie dowodów kategorii I, II lub III.
S	Standardy dobrej praktyki klinicznej.

## 8 Aneks 3. Poziom wiarygodności danych i siła rekomendacji wg SHN

Tab. 32. Poziom wiarygodności danych wg SHN.

1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub dobrze przeprowadzone badanie kliniczne z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
1	Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz wysokim prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.
2+	Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.
2	Kohortowe lub kliniczno-kontrolne badania z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz znacznym ryzykiem braku przyczynowo-skutkowego związku.
3	Badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków, czy serie przypadków.
4	Opinia ekspertów.

Tab. 33. Siła rekomendacji wg SHN.

A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie kliniczne oceniane na 1++ bezpośrednio odnoszące się do ocenianej populacji; lub zestaw dowodów naukowych, składający się z badań ocenianych na 1+, pokazujący ogólną zgodność wyników.
B	Zestaw dowodów, składający się z badań ocenianych na 2++, bezpośrednio odnoszących się do ocenianej populacji oraz pokazujących ogólną zgodność wyników; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 1++ lub 1+.
C	Zestaw dowodów, składający się z badań ocenianych na 2+, bezpośrednio odnoszących się do ocenianej populacji oraz pokazujących ogólną zgodność wyników; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 2++.
D	Poziom 3 lub 4 wiarygodności danych; lub wyniki ekstrapolowane z badań ocenianych na 2+.
Q	Dowody naukowe na podstawie badań ilościowych o odpowiedniej jakości
GCP	Rekomendowana praktyka opierająca się o doświadczenie kliniczne i zgodę zespołu redakcyjnego.



## 9 Aneks 4. Poziom wiarygodności danych wg CANMAT

Tab. 34. Poziom wiarygodności danych wg CANMAT.

Poziom wiarygodności	Kryteria:
Poziom 1	Metaanalizy z wąskim przedziałami ufności i/lub dwą lub więcej badania RCT z adekwatną wielkością próby, preferowane z kontrolą placebo.
Poziom 2	Metaanalizy z szerokim przedziałem ufności i/lub jedno lub więcej badanie RCT z adekwatną wielkością próby.
Poziom 3	Badanie RCT z małej próby lub badanie nierandomizowane, kontrolowane badania obserwacyjne lub opis przypadków lub wysokiej jakości badania retrospektywne.
Poziom 4	Opinie ekspertów.

## 10 Aneks 5. Kategorie rekomendacji wg VA/DoD

Tab. 35. Kategorie rekomendacji i definicje.

Dowody naukowe	Rekomendacja/ kategoria	Definicja
Przeгляд	nowo dodana	nowa rekomendacja po przeglądzie dowodów naukowych
	nowa – zmieniona	rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne, lecz zmieniona po przeglądzie dowodów naukowych
	niezmieniona	rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne, niezmieniona po przeglądzie dowodów naukowych
	poprawiona	rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne z mniejszymi zmianami po przeglądzie dowodów naukowych
	usunięta	rekomendacja z poprzednich wytycznych została usunięta po przeglądzie dowodów naukowych
Brak przeglądu	niezmieniona	rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne niezmieniona, lecz przegląd dowodów naukowych nie został przeprowadzony dla tej rekomendacji
	poprawiona	rekomendacja z poprzednich wytycznych, która została przeniesiona na nowe wytyczne z mniejszymi zmianami, lecz przegląd dowodów naukowych nie został przeprowadzony dla tej rekomendacji
	usunięta	rekomendacja z poprzednich wytycznych została usunięta ponieważ została uznana za nieaktualną

## 11 Spis tabel

Tab. 1. Cechy i objawy zespołu depresyjnego. ....	17
Tab. 2. Obraz kliniczny choroby i zalecane leki. ....	27
Tab. 3. Możliwe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. ....	29
Tab. 4. Metody potencjalizacji farmakoterapii w depresji lekoopornej. ....	32
Tab. 5. Rekomendowane leki w leczeniu depresji. ....	63
Tab. 6. Rekomendacje dotyczące leczenia depresji z objawami towarzyszącymi. ....	64
Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia wspomagającego w przypadku braku lub tylko częściowej odpowiedzi na leczenie. ....	66
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	70
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	71
Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wortioksetyną (Brintellix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	72
Tab. 11. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach. ....	74
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. ....	75
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie. ....	75
Tab. 14. Wnioskowana cena leku Brintellix® – wariant bez RSS. ....	78
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla wortioksetyny. ....	79
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	84
Tab. 17. Charakterystyka agomelatyny. ....	85
Tab. 18. Status rejestracyjny agomelatyny. ....	85
Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania agomelatyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	86
Tab. 20. Charakterystyka sertraliny. ....	89
Tab. 21. Status rejestracyjny sertraliny według Charakterystyki Produktu Leczniczego ....	90
Tab. 22. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sertraliny. ....	92
Tab. 23. Charakterystyka wenlafaksyny. ....	97
Tab. 24. Status rejestracyjny wenlafaksyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ....	100
Tab. 25. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania wenlafaksyny. ....	101
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	106
Tab. 27. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu dużych epizodów depresyjnych – stan na dzień 1 stycznia 2019 r. ....	107
Tab. 28. Poziom wiarygodności danych wg WFSBP. ....	117
Tab. 29. Siła zaleceń wg WFSBP. ....	117
Tab. 30. Poziom wiarygodności danych wg BAP 2015 ....	118
Tab. 31. Siła rekomendacji wg BAP 2015. ....	118

Tab. 32. Poziom wiarygodności danych wg SHN. ....	119
Tab. 33. Siła rekomendacji wg SHN. ....	119
Tab. 34. Poziom wiarygodności danych wg CANMAT.....	120
Tab. 35. Kategorie rekomendacji i definicje. ....	121

## Bibliografia

- AKL Brintellix 2018** ██████████ Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. Analiza kliniczna. Warszawa 2018.
- APA 2010** American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3<sup>rd</sup> ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.
- AWA Brintellix** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Brintellix (wortiooksetyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4350-15/2015. 2015.
- BAP 2015** Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R; Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2015;29(5):459-525.
- Bilikiewicz 2002** Bilikiewicz A., Puzyński St., Rybakowski J., Wciórka J.: *Psychiatria*, tom II, Urban-Partner, Wrocław 2002.
- Bromet 2011** Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., Karam, A. N. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9(1), 90. 2011.
- CANMAT 2016** Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Müller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):540-60.
- ChPL Brintellix** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Brintellix. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002717/WC500159449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- ChPL sertralina** Charakterystyka Produktu Leczniczego, ApoSerta. [http://leki.urpl.gov.pl/files/30\\_ApoSerta.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/30_ApoSerta.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Asentra. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Asentra\\_tablpowl\\_dwiedawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Asentra_tablpowl_dwiedawki.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Miravil. [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_MIRAVIL\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_MIRAVIL_50mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sertagen. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Sertagen\\_tablpowl\\_dwiedawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Sertagen_tablpowl_dwiedawki.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sertralina Krka. [http://leki.urpl.gov.pl/files/20\\_Sertralina\\_KRKA.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Sertralina_KRKA.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sertraline Aurobindo. [http://leki.urpl.gov.pl/files/23\\_Sertraline50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Sertraline50mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sertranorm. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Sertranorm\\_tabl\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Sertranorm_tabl_50mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Setalof. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Setalof\\_tab\\_powl\\_50\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Setalof_tab_powl_50_100.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.  
Charakterystyka Produktu Leczniczego, Stimulon. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Stimulon\\_tablpowl\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Stimulon_tablpowl_50mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.

- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Zoloft. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_ZOLOFT\\_tab\\_powl\\_50\\_100.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ZOLOFT_tab_powl_50_100.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Zotral. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Zotral\\_tab\\_powl\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zotral_tab_powl_50.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- ChPL Valdoxan** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Valdoxan. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000915/WC500046227.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- ChPL wenlafaksyna** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Alventa. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Alventa\\_75.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Alventa_75.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Axyven. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Axyven\\_tabloprzedluwaln\\_4dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Axyven_tabloprzedluwaln_4dawki.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Efectin. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_EFECTIN\\_ER\\_kaps\\_o\\_przedluwaln\\_tw\\_37\\_5\\_75\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_EFECTIN_ER_kaps_o_przedluwaln_tw_37_5_75_150.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Efevelon. [http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Efevelon\\_SR\\_75\\_mg.pdf](http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Efevelon_SR_75_mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Faxigen. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Faxigen\\_XL\\_75.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Faxigen_XL_75.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Faxolet. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Faxolet\\_ER\\_kap\\_o\\_prze\\_uwal\\_tw\\_37\\_5\\_75\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Faxolet_ER_kap_o_prze_uwal_tw_37_5_75_150.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Lafactin. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Lafactin\\_kapsopzedluwaln\\_75mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Lafactin_kapsopzedluwaln_75mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Olwexya. [http://leki.urpl.gov.pl/files/22\\_Olwexya.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Olwexya.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Oriven. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Oriven\\_150mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Oriven_150mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r..
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Prefaxine. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Prefaxine\\_kap\\_o\\_prze\\_uwal\\_37\\_5\\_75\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Prefaxine_kap_o_prze_uwal_37_5_75_150.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Prefaxine. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Prefaxine\\_kap\\_o\\_prze\\_uwal\\_37\\_5\\_75\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Prefaxine_kap_o_prze_uwal_37_5_75_150.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Symfaxin. [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_SymfaxinER.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_SymfaxinER.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Velafax. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Velafax\\_XL\\_kaps\\_o\\_zmod\\_uwaln\\_150.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Velafax_XL_kaps_o_zmod_uwaln_150.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Velafaxin. <http://leki.urpl.gov.pl/files/VelafaxinER75.pdf>, ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Venlafaxine Bluefish XL. [http://leki.urpl.gov.pl/files/VenlafaxineBluefishXL\\_kaps\\_75mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/VenlafaxineBluefishXL_kaps_75mg.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, Venlectine. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine\\_kapstward\\_3dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine_kapstward_3dawki.pdf), ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- CMDEMDD 2014** DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode and Major Depressive Disorder, Diagnosis of Depression, <http://alerecaries.com/pl/MultiSiteIncludes/PDF/pdfs/Depression%20Guideline%20Summary%2003-11.pdf>; ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Drapała 2014** Drapała, A., Karczewicz, E., Zalewska, H., Gierczyński, J., Gryglewicz, J., Sielicki, P., Wrona, W. Depresja-analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. 2014.
- Drózdź 2007** Drózdź, W., Wójnar, M., Araszkiwicz, A., Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Wiadomości Lekarskie LX(3-4):109-113; 2007.
- Dudek 2007** Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 1:11-15; [http://fjn.ipin.edu.pl/aktualne/2007/1/t23z1\\_2.pdf](http://fjn.ipin.edu.pl/aktualne/2007/1/t23z1_2.pdf); ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Dudek 2015** Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wydanie 2. Jarema M. Via Medica, Gdańsk 2015, s:55-133.

- EZOP 2015** Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T, Moskalewicz J, Wciórka J, Stokwiszewski J, Rab-  
czenko D, Kessler RC. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w popula-  
cji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku – badanie EZOP Polska.  
Psychiatr. Pol. 2015; 49(1):15-27.
- Ferrari 2013** Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C.  
J., Whiteford, H. A. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year:  
findings from the global burden of disease study 2010. PloS Med, 10(11). 2013.
- Grabski 2014** Grabski, B., Dudek, D. Współwystępowanie zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych i  
uzależnień z zaburzeniami nastroju w populacji polskiej - analiza wyników rejestru  
epidemiologicznego. Część I: Dane epidemiologiczne wraz z analizą związku wybra-  
nych zmiennych z rodzajem współwystępujących zaburzeń nastroju. ski-w-2014-r-,6,6.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-pol-  
ski-w-2014-r-,6,6.html; ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny. Ludność według płci, wieku, województw i powiatów.  
Stan w dniu 31 XII 2017.
- Hammen 2006** Hammen, C. L. Depresja. G. W. Psychologiczne (Ed.). Gdańskie Wydaw. Psycholo-  
giczne. 2006
- ICD-10 2017** Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10,  
[www.icd10.pl/](http://www.icd10.pl/), ostatni dostęp: 27.07.2017 r.
- IpiN 2009** Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia. Zakłady Psychia-  
trycznej Opieki Zdrowotnej. Rocznik Statystyczny 2009.  
[http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IpiN\\_RS/2009/title.html](http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IpiN_RS/2009/title.html); ostatni dostęp:  
05.11.2018 r.
- Kisiela 2009** Kisiela, E., Kłoszewska, I., Sobów, T. Czynniki prognostyczne nawrotu depresji u pa-  
cjentów w wieku podeszłym. Psychogeriatrya Polska, 6(3), 123-134. 2009
- Kozubski 2003** Kozubski, W., Araszkievicz, A., Wójnar, M., Nawacka-Pawlaczyk, D. Prevalence of de-  
pression in neurological outpatients. DEPEND study. Neurologia i neurochirurgia pol-  
ska, 37, 9-21. 2003
- Krawczyk 2014** Krawczyk, P. Depresja w praktyce lekarza POZ-diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatrics  
i Medycyna Rodzinna*, 10(2), 174-189. 2014
- Krzywotulski 2013** Krzywotulski, M., Chłopocka-Woźniak, M., Abramowicz, M., Róžański, M., Rybakowski,  
J. Analiza retrospektywna skuteczności terapii elektrowstrząsami w depresji lekoopor-  
nej. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 1, 51 - 56, 2013
- NHS 2018** NHS. Guidelines on Choice and Selection of Antidepressants for the Management of  
Depression. Review date Sept 2018 1
- NICE 2010** National Collaborating Centre for Mental Health, commissioned by the National Insti-  
tute for Health & Clinical Excellence. Depression. The Treatment And Management of  
Depression in Adults (Updated Edition). National Clinical Practice Guideline 90. The  
British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- Parnowski 1995** Parnowski, T. Zespoły depresyjne wieku podeszłego. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*,  
4, 267-276, 1995
- Płużyński 2007** Płużyński S. Postępowanie w depresji lekoopornej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neu-  
rologii*, 2007;1:23-29.
- Pużyński 2004** Pużyński, S., Kalinowski, A., Koszewska I., Pragłowska E., Świącicki Ł. Zasady leczenia  
nawracających zaburzeń afektywnych. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 1, 5-  
46. 2004

- Pużyński 2011** Pużyński, S., Rybakowski, J., Wciórka, J. Psychiatria. Psychiatria kliniczna, T.2., Wrocław: Edra Urban & Partner, ISBN: 9788376091068. 2011
- RANZCP 2015** Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry. 2015 Dec;49(12):1087-206
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać 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.
- Rybakowski 2001** Rybakowski, J. Możliwości leczenia zaburzeń depresyjnych i lękowych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Psychiatria w praktyce ogólnolekarskiej, 1(1). 2001
- Rybakowski 2003** Rybakowski, J., Kiejna, A., Nawacka-Pawlaczyk, D., Kargul, M. Obraz i leczenie kolejnych epizodów depresji (wyniki polskiego badania wieloośrodkowego). Psychiatria Polska, 1(37). 2003
- Rybakowski 2011** Rybakowski J., Pużyński S., Wciórka J. Psychiatria. T. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, ISBN 978-83-7609-102-0, 2010.
- Rymaszevska 2005** Rymaszevska, J., Adamowski, T., Pawłowski, T., Kiejna. Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych-przegląd ważniejszych badań epidemiologicznych. Post. Psychiatr. Neurol, 3, 195-200. 2005
- SHN 2014** Ministry of Health, Social Services and Equality. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. 2014.
- Stanowisko PTP 2018** Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Stanowisko ekspertów dotyczące efektywności zastosowania wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych z dnia 7 czerwca 2018 r. [http://static2.medforum.pl/upload/file/klienci/ptp/zg/Pismo\\_MZ\\_Wortioksetyna\\_20180607.pdf](http://static2.medforum.pl/upload/file/klienci/ptp/zg/Pismo_MZ_Wortioksetyna_20180607.pdf), ostatni dostęp: 09.11.2018 r.
- Ustawa o refundacji 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/>
- VA/DoD 2016** The Management of Major Depressive Disorder Working Group. Clinical Practice Guideline For The Management Of Major Depressive Disorder. Version 3.0 - 2016
- Voytenko 2018** Voytenko V, Nykamp L, Achtyes E, Stoyanov R, Anderson K, Thomas S, Lee DH, Edwards E, Post D, Wyngarden N. Evidence-based practice guideline for the treatment of adult patients with depressive disorders. Part I: Psychiatric management. Psychiatr Psychol Klin. 2018;18(3):234-241.
- Walden-Gatuszko 2016** de Walden-Gatuszko K. Opieka paliatywna. Zespół depresyjny. [w:] Łuczak J. (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- WFMHD 2014** World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day, October 10 2012. [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf); ostatni dostęp: 2014.09.25;
- WFSBP 2013** Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Task Force on Unipolar Depressive Disorders. 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. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 334-385.
- WFSBP 2015** Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. World J Biol Psychiatry. 2015 Feb;16(2):76-95.



- WHO 2014** World Health Organization, definicja depresji: <http://www.who.int/topics/depression/en/>, ostatni dostęp: 05.11.2018 r.
- Wichnik 2013** Wichniak, A., Wierzbicka, A., Jernajczyk, W. Depresja i bezsenność - nowe koncepcje terapeutyczne. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 1, 21-29. 2013.
- Wittchen 2011** Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Fratiglioni, L. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679. 2011
- Wojnar 2001** Wojnar, M., Araszkiewicz, A., Latkowski, B., Nawcka-Pawlarczyk, D., Urbański, R. (2. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych-doniesienie wstępne. *Lęk i Depresja*, 6, 23-36. 2001
- Wytyczne AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016.