

Zaznělo na XVIII. celostátní konferenci biologické psychiatrie

Luhačovice, 13. června 2019

Účinná úprava terapie deprese ve světle současných poznatků

Na XVIII. celostátní konferenci biologické psychiatrie v Luhačovicích proběhlo 13. června 2019 sympozium věnované změnám medikace v léčbě depresivní poruchy. Přineslo odpovědi na otázky, kdy po nasazení antidepresiva změnit nebo augmentovat léčbu, jakým způsobem změnu terapie provést, jaká antidepresiva mají nejlepší poměr mezi účinností a rizikem vysazení léčby a u jakých pacientů je vhodný agomelatin včetně praktických aspektů převedení z předchozí léčby, zvýšení dávky a možností kombinací. Přinášíme souhrn informací, které v rámci sympozia zazněly.

Prof. MUDr. Jiří Masopust, Ph.D., provedl ve své přednášce **Účinná a bezpečná léčba deprese** účastníky sympozia postupem při volbě antidepresiva. Vyšel z kontrolovaných studií a metaanalýz, ale i z prací provedených v reálné praxi. Zdůraznil význam časného posouzení přínosu léčby. Při selhání či intoleranci SSRI/SNRI lze hned využít agomelatin, který v porovnání s ostatními antidepresivy prokázal vysokou účinnost s nízkou mírou vysazení a který současně nabízí anxiolytické působení, zlepšení cyklu spánku a bdění a potlačení příznaků anhedonie, což vítají především sami pacienti. Agomelatin prokázal i účinnost u pacientů s depresí a Parkinsonovou chorobou a také kardiovaskulární bezpečnost, což je významné při léčbě pacientů s depresí po kardiovaskulární příhodě. Jeho podávání je spojeno s nízkým rizikem vyplývajícím z lékových interakcí a je velmi jednoduché – užívá se 25–50 mg 1× denně na noc.

Hodnocení úspěšnosti léčby deprese

Úspěšnost léčby deprese hodnotí lékaři i pacienti z jiného pohledu. Lékaři používají především škály HAMD/MADRS a stanovená kritéria remise. Pacienti vnímají úspěšnost léčby deprese především ze subjektivního pohledu. Důležité jsou pro ně vztahy s blízkými, prožívání radosti, aktivita, plnění rolí v zaměstnání a v rodině.

Porovnání účinnosti a bezpečnosti antidepresiv

Údaje o účinnosti a bezpečnosti antidepresiv vycházejí na jedné straně z kontrolovaných randomizovaných studií a jejich metaanalýz, které přinášejí robustní a spolehlivé výsledky, na straně druhé ze studií provedených v reálné praxi, jejich zjištění více odpovídají skutečným podmínkám, ve kterých léčba probíhá.

Velká metaanalýza 50 studií s antidepresivy byla publikována v loňském roce v časopise Lancet (1). Zahrnovala více než 116 000 pacientů a hodnotila účinnost a četnost vysazení 21 antidepresiv u dospělých s velkou depresivní poruchou. Nejlepší poměr mezi účinností a perzistencí na léčbě vykázaly agomelatin, citalopram a vortioxetin, nejhorší poměr fluvoxamin, reboxetin a trazodon v krátkodobě působící formě.

Výběr antidepresiva pro daného pacienta

Při výběru antidepresiva je možné postupovat podle celosvětově používaných kanadských vodítek CANMAT (2). Mezi antidepresiva 1. linie řadí (v abecedním pořadí) agomelatin, bupropion, citalopram, desvenlafaxin, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, mianserin, milnacipram, mirtazapin, paroxetin, sertralin, venlafaxin a vortioxetin. Výběr konkrétního přípravku se řídí dle závažnosti symptomů, typu deprese, odpovědi na

předchozí léčbu aj. Po 2–4 týdnech je doporučeno hodnocení časného zlepšení. Pokud u pacienta dojde ke zlepšení, v léčbě pokračujeme, pokud ne, je doporučeno buď převést pacienta na jiný lék, nebo léčbu augmentovat (přidat další účinnou látku). Ke změně přípravku přistupujeme v případech, že jde o první podávané antidepresivum, objevily se nežádoucí účinky, není přítomna odpověď na léčbu při dostatečné dávce/ověřené hladině léku, pokud můžeme čekat na odpověď na další lék či v případě preference pacienta. Augmentace je na místě, pokud se nejedná o první podávané antidepresivum, nejsou přítomny nežádoucí účinky, je dosaženo alespoň částečné odpovědi na léčbu, dále v případě, že není čas čekat na odpověď na další lék nebo augmentaci preferuje pacient.

Pokud se týká délky podávání antidepresiv, je třeba posoudit riziko recidiv. Mezi rizikové faktory patří časté epizody, vysoká závažnost příznaků, chronicita obtíží, přítomnost komorbidit (psychiatrických i somatických), reziduální příznaky při léč-

bě, výskyt epizod, které neodpovídají na léčbu. Pacientům bez těchto rizikových faktorů je vhodné podávat antidepresiva 6–9 měsíců, u pacientů s rizikovými faktory 2 roky. Při opakovaných epizodách je většinou nutná celoživotní medikace.

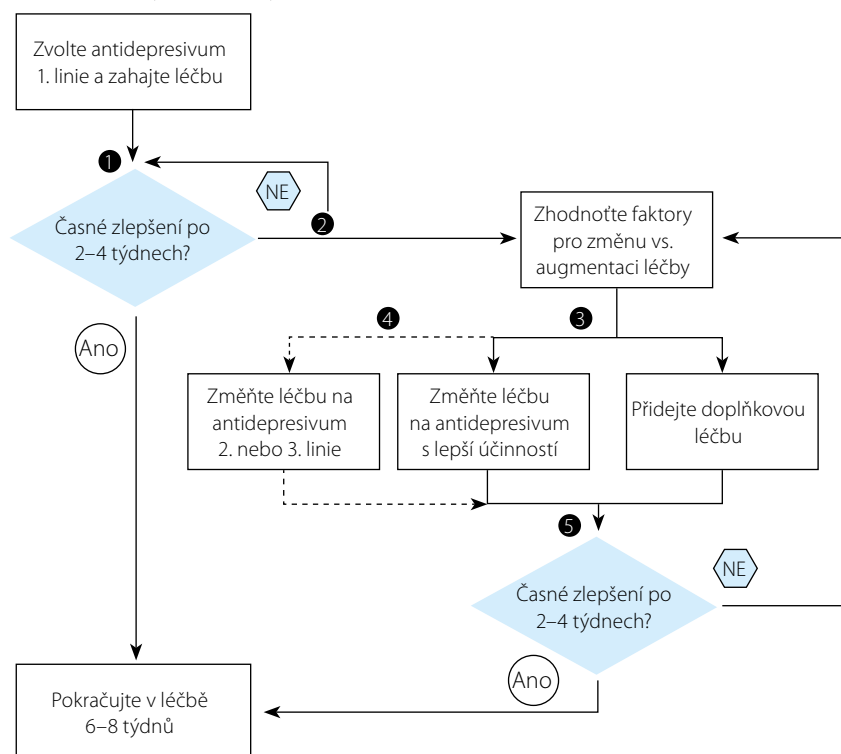
Výběr antidepresiva u daného pacienta se řídí také podle typu deprese. DSM5 rozlišuje na základě trsů příznaků 10 podtypů deprese: lehká, úzkostná smíšená, melancholická, atypická, psychotická, ketatonní, poporodní, sezónní, perzistující + další 2 podtypy: hospitalizovaná a anhedonická. Nejobtížnější je dosahováno odpovědi na léčbu u úzkostného a anhedonického typu deprese.

Agomelatin jako účinné a bezpečné antidepresivum v reálné praxi

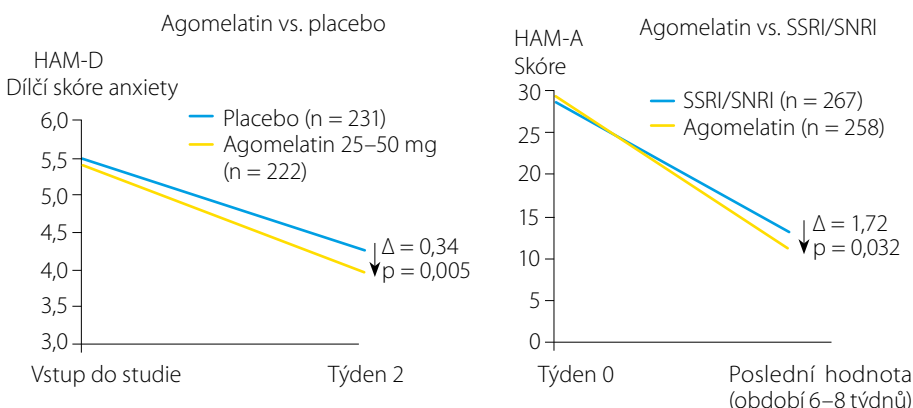
Mechanismus účinku agomelatinu spočívá v jeho synergickém působení jako agonisty melatoninových receptorů a antagonisty 5HT_{2C} receptorů. Tím vede ke snížení vyplavování stresového glutamátu v amygdale, zvýšení produkce BDNF (brain-derived neurotrophic factor) v hippocampu a zvýšení nabídky noradrenalinu a dopaminu v prefrontálním kortexu. Díky synergickému působení dvojího mechanismu účinku je dosaženo potenciace účinků. Kromě antidepresivního působení prokázal agomelatin vliv na zlepšení učení, paměti a pozornosti a na zmírnění úzkosti a anhedonie (zlepšení motivace a prožívání radosti). Agomelatin také nezpůsobuje sexuální dysfunkci.

V neintervenční studii Vivaldi3 bylo 3317 pacientů rozděleno do 3 skupin: 1) s agomelatinem jako prvním antidepresivem, 2) s agomelatinem podávaným v kombinaci, 3) po převedení na agomelatin z jiného antidepresiva. Během 12 týdnů bylo dosaženo významného snížení skóre MADRS ve všech třech skupinách. Skóre kleslo z hodnot > 30 při vstupu do studie na 12,8 u celé populace, na 10,3 u 1. skupiny, na 15,1 u 2. skupiny a na 13,5 u 3. skupiny pacientů s agomelatinem. Odpověď na léčbu vykazoval v jednotlivých skupinách 76,1 %, 55,7 %, resp. 62,5 % pacientů. Remise bylo dosaženo u 66,5 %, 44,7 %, resp. 50,9 % pacientů. Agomelatin v podmínkách reálné praxe zmírnil příznaky deprese, zlepšil každodenní fungování, rytmus spánku a bdění a prokázal dobrou snášenlivost i u předléčených pacientů a při kombinované léčbě.

Obr. 1. Doporučený postup při výběru antidepresiva dle CANMAT 2016 (2)



Obr. 2. Zmírnění anxiety při léčbě agomelatinem v porovnání s placebem a SSRI (venlafaxinem, fluoxetinem a sertralinem) (4)



*Položky HAM-D (10+11) ≥ při vstupu do studie

Léčba deprese s úzkostí

Až 85 % pacientů s depresí má i úzkost a 90 % pacientů s úzkostí má depresi, proto potřebujeme antidepresiva s anxiolytickým efektem. Práce (4), která analyzovala šest studií s agomelatinem zaměřených na příznaky úzkosti u pacientů s depresí (n = 1 103), ukázala, že jeho efekt dle škály Hamilton Anxiety Rating Scale a dle složky úzkosti škály Hamilton Depression Rating Scale je po 6/8 týdnech srovnatelný nebo lepší než u SSRI (venlafaxin, fluoxetin, sertralin). U pacientů s výraznější úzkostí vykazoval agomelatin významně větší anxiolytickou a antidepresivní účinnost než placebo i aktivní komparátory. Tato práce dokládá účinnost antidepresiva agomelatinu na zmírnění úzkosti.

Léčba deprese a anhedonie

Opløtění emocí při depresi vnímají pacienti subjektivně různě. Jde o neschopnost prožívat radost, štěstí, lásku, nadšení, o ztrátu kreativity (která vadí zejména lidem s tvůrčí profesí), změny vztahů anebo omezení zájmů. Otevřená studie s agomelatinem (5) provedená v reálné praxi, která zahrnovala dospělé pacienty s velkou depresí, hodnotila účinnost na depresi, úzkostné příznaky i anhedonii. Zmírnění anhedonie bylo patrné již od 1. týdne. Skóre závažnosti anhedonie dle škály Snaith-Hamilton Pleasure Scale kleslo z hodnoty 8,5 při vstupu do studie na 4,1 po 8 týdnech (p < 0,05). Odpovědi na léčbu deprese dle Quick Inventory of Depressive Symptomatology 16-item Self-Report bylo po 8

týdnech dosaženo u 65,7 % pacientů a 49,6 % pacientů dosáhlo remise.

Agomelatin u dalších pacientů

V přednášce byly zmíněny i studie a klinické zkušenosti týkající se příznivých výsledků při využití agomelatinu u pacientů s depresí a Parkinsonovou chorobou a při léčbě deprese u pacientů s některými somatickými onemocněními.

Rizikové interakce antidepresiv

Mezi rizikové kombinace antidepresiv s jinými přípravky patří z důvodu interakcí současné podávání SSRI a beta-blokátorů, které navozuje bradykardii, SSRI a warfarinu/ASA/NSAID spojené se zvýšeným rizikem krvácení, SSRI a tramadolu kvůli riziku záchvatů, SSRI a triptanů z důvodu rizika serotoninového syndromu, SSRI a diuretik, kde hrozí hyponatremie, či mirtazapinu a clonidinu z důvodu rizika hypertenze. Hyponatremií jsou ohroženi především starší pacienti a kuřáci, riziko je nevyšší v prvních 2 týdnech léčby. Všechna serotonergní antidepresiva jsou spojena s vyšším rizikem krvácení (z důvodu inhibice zpětného vychytávání

serotoninu v trombocytech. Z hlediska lékových interakcí je relativně bezpečný agomelatin, desulepin, mianserin, mirtazapin a moklobemid.

U agomelatinu bylo popsáno riziko zvýšení transamináz a jaterního selhání. Před nasazením léčby a v jejím průběhu je proto nutné monitorování jaterních funkcí. Francouzská studie (10) zahrnující přes 5 milionů nemocných ovšem ukázala srovnatelné riziko hospitalizace pro akutní jaterní selhání jako u SSRI. Riziková je kombinace agomelatinu se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, ciprofloxacin), protože dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace agomelatinu až 60x. Plazmatickou koncentraci agomelatinu naopak snižuje kouření.

Závěr

V hodnocení úspěšnosti léčby antidepresiv máme stále rezervy. Liší se pohled lékařů a pacientů. Podle vodítek CANMAT je po nasazení antidepresiva podle časné odpovědi na léčbu po 2–4 týdnech třeba rozhodnout buď o pokračování v léčbě, nebo v případě absence odpovědi, výskytu nežádoucích

účinků či preference pacienta terapii změnit, anebo léčbu augmentovat, pokud je přítomna částečná odpověď, neobjevily se nežádoucí účinky a můžeme čekat na odpověď na další antidepresivum. Cenná data nám v tomto kontextu přináší práce Ciprianiho a spoluautorů publikovaná v roce 2018 v časopise Lancet. Podle této práce vykazují nejlepší účinnost při nejnižší míře vysazení agomelatin, citalopram a vortioxetin. Deprese je často provázena komorbiditami, což ovlivňuje možnosti terapie. Moderní antidepresivum by mělo vykazovat dobrou účinnost, snášenlivost a bezpečnost, nízké riziko interakcí a jednoduché dávkování. Agomelatin je vhodný u pacientů s depresí, zvláště pokud je přítomna úzkost, poruchy spánku či anhedonie. Vykazuje rychlý nástup účinku. Měl by být lékem volby hned po SSRI/SNRI, používá se při nesnášenlivosti těchto přípravků, je vhodný i do kombinací a dobře snášený u pacientů se somatickými komorbiditami a u starších nemocných. Podává se v dávce 25–50 mg 1x denně na noc (u kuřáků 50 mg).

LITERATURA

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7; 391(10128): 1357–1366.
2. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al; 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 Sep; 61(9): 540–560.
3. Laux G, Huttner NA; VIVALDI study group. Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatine in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014 Jun; 18(2): 86–96.

4. Stein DJ, Picarel-Blanchot F, Kennedy SH. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Mar; 28(2): 151–159.
5. Gargoloff PD, Corral R, Herbst L, et al. Effectiveness of agomelatine on anhedonia in depressed patients: an outpatient, open-label, real-world study. *Hum Psychopharmacol*. 2016 Nov; 31(6): 412–418.
6. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, et al. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Dec; 35(6): 719–723.
7. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15; 193: 203–207.

8. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 Feb; 24(1): 91–109.
9. Jia P, Liu C, Wu N, et al. Agomelatine protects against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *Am J Transl Res*. 2018 May 15; 10(5): 1310–1323.
10. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T, et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs*. 2018 Jul; 32(7): 673–684.

MUDr. Sylva Racková, Ph.D., se potom zaměřila v přednášce **Využití agomelatinu v praxi na praktické aspekty změny léčby antidepresivy.** Popsala několik variant převedení terapie a u agomelatinu, doporučila nasazení při postupném snižování dávky původního antidepresiva. Doložila účinnost a bezpečnost podávání agomelatinu v kombinaci s jinými antidepresivy a upozornila na přínos zvýšení jeho dávky z 25 mg na 50 mg u pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu a u kuřáků. Vše demonstrovala na kazuistikách.

Změna antidepresivní medikace

Již studie STAR-D (1) v roce 2006 potvrdila, že pravděpodobnost dosažení remise při léčbě antidepresivní poruchy klesá s přibývajícím počtem kroků léčby (zhruba ze 37 % v 1. kroku na 13 % ve 4. kroku léčby). Při nedostatečné odpovědi na léčbu antidepresivem je proto velmi důležité zvolit co neúčinnější další postup. Ten může spočívat v če-

kání na nástup účinku např. u starších nemocných nebo rizikových pacientů s komorbiditami, nebo v navýšení dávky, změně léku, přidání dalšího antidepresiva do kombinace či v augmentaci terapie (např. přidání antipsychotika). V první řadě je ale třeba správně zhodnotit účinek dosavadní léčby včetně posouzení non-adherence, možného vlivu psychiatrických či somatických komorbidit či abúzu, což jsou negativní prediktory dosažení

remise při léčbě deprese. Při změně medikace hraje roli stav pacienta (tíže příznaků), odpověď na předchozí léčbu, výskyt nežádoucích účinků, přání pacienta, schopnost pacienta spolupracovat, ale i to, z jakého antidepresiva léčbu převádíme (dávka, biologický poločas, mechanismus účinku, riziko interakcí).

Existuje několik variant převedení léčby. Možný je přímý převod, kdy přípravky naráz zaměníme,

což připadá v úvahu zejména při použití léku ze stejné skupiny nebo s podobným mechanismem účinku. Další možností postupně vysadit původní látku a nový lék nasadit hned nebo po vymývací (washout) fázi, či provést zkřížené vysazení a nasazení, kdy během postupného snižování dávky původního léku postupně titrujeme nové antidepresivum. Některé z možností vycházející z australských doporučení změny léčby podle odpovědi na předchozí léčbu znázorňuje obr. 3. (2).

Převedení na léčbu agomelatinem

Převedení antidepresivní léčby ze SSRI (paroxetin)/SNRI (venlafaxin) pro neúčinnost na agomelatin hodnotila 8týdenní randomizovaná studie (3). Porovnávány byly 3 strategie převodu: 1) přímé vysazení a nasazení, 2) snížení dávky + agomelatin 25 mg 1. týden, pak jen agomelatin, 3) plná dávka + agomelatin 25 mg 1. týden, pak snížení dávky + agomelatin 25 mg 2. týden, pak jen agomelatin 25 mg (viz obr. 4).

Při přímém převedení se u 48 % pacientů objevil syndrom z vysazení, který byl ve skupinách s postupným převedením pozorován jen u 20–30 % pacientů. Doporučováno je proto spíše postupné převedení léčby na agomelatin.

Při změně terapie může někdy dojít k záměně příznaků syndromu z vysazení s nežádoucími účinky nově nasazené léčby. Proto je dobré znát klinický obraz syndromu z vysazení (4).

Jeho příznaky se rozvíjejí po náhlém vysazení nebo snížení dávky antidepresiv za 2–4 dny a mohou přetrvávat týdny. Objevují se u 40–56 % pacientů. Mezi rizikové faktory syndromu z vysazení patří délka medikace >2 měsíce, vysoké dávky, krátký biologický poločas přípravku, náhlé vysazení, nežádoucí účinky při nasazení, úzkost či užívání další medikace. Klinický obraz shrnuje zkratka FINISH: flu-like příznaky (podobné chřipce), insomnie, nauzea, imbalance (nerovnováha), smyslové poruchy, hyperexcitace (podrážděnost). V diferenciální diagnostice je třeba odlišit relaps onemocnění, nežádoucí účinky nové medikace a somatické onemocnění. Prevencí je postupné vysazování antidepresiv.

Kombinovaná léčba deprese

Metaanalýza studií (6) porovnávající kombinace antidepresiv s monoterapií u více než 4 500 pacientů ukázala, že kombinovaná léčba je mírně účinnější a dobře snášená. Došla k zá-

věru, že smysluplná je kombinace antidepresiv s různým mechanismem účinku. Studie (7) s pacienty bez dostatečné odpovědi na léčbu escitalopremem porovnávala přidání bupropionu do kombinace a převedení na duloxetin. Kombinace vykazala rychlejší nástup účinku a větší podíl pacientů s remisí.

Agomelatin lze bezpečně kombinovat s jinými antidepresivy především díky odlišnému mechanismu účinku. Výjimkou je kombinace s fluvoxaminem. V německé studii Vivaldi (8) vykázal agomelatin v kombinaci s jinými antidepresivy u 856 pacientů vysoký podíl remisí, a to včetně rizikových nemocných se somatickými a psychiatrickými komorbiditami a delšími či četnějšími epizodami deprese. Studie VREMYA (9) hodnotila účinnost a snášenlivost agomelatinu v kombinaci s dalšími antidepresivy po dobu 8 týdnů. U 220 pacientů se jednalo o kombinaci s TCA, u 66 s SSRI a u 23 se SNRI. Kombinace se ukázaly jako účinné a dobře snášené. Byl popsán pouze nárůst tělesné hmotnosti, který je dán užíváním TCA. Agomelatin má prokázaný neutrální vliv na tělesnou hmotnost.

Kazuistika 1

36letý muž byl 1 rok ambulantně léčen pro depresivní poruchu. V anamnéze měl

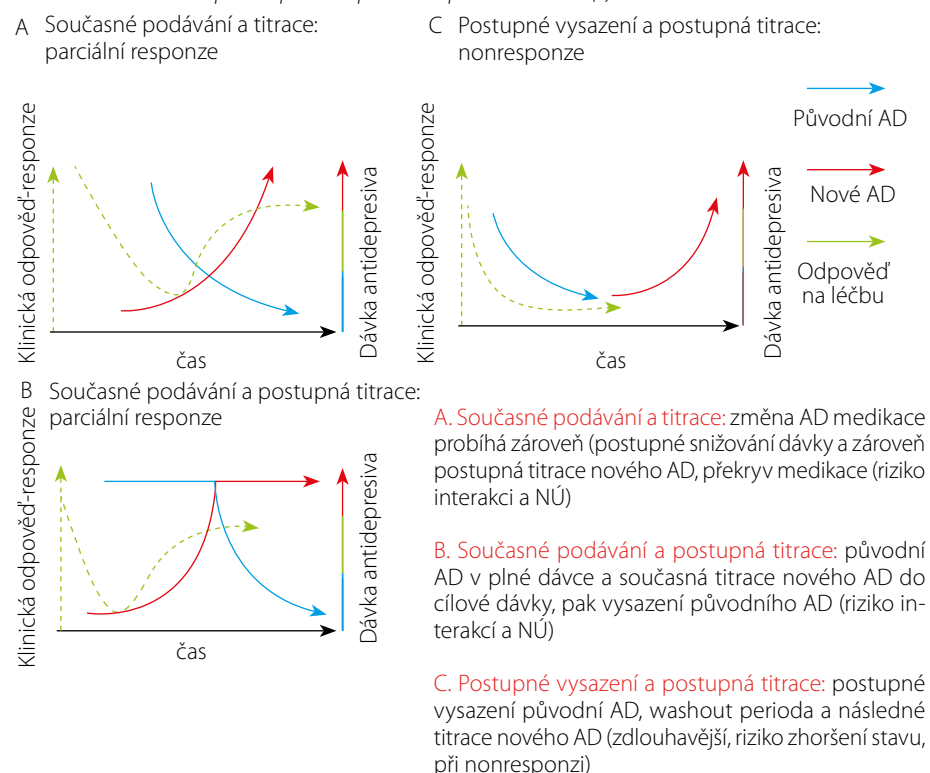
pouze benigní hyperbilirubinemii. Nyní kvůli letitým problémům (úmrť v rodině, finanční problémy, náročné zaměstnání) došlo k rozvoji apatie, abulie, anhedonie, nespavosti, objevily se myšlenky na sebevraždu. Pacient užíval krátce mirtazapin v dávce 30 mg, který byl ale vysazen pro útlum a výrazné zvýšení chuti k jídlu. Nasazen byl agomelatin v dávce 25 mg s dobrým efektem na náladu během 1 měsíce. Během 3 měsíců došlo postupně i ke zlepšení spánku.

Kazuistika ilustruje lineární průběžný nástup účinku agomelatinu v porovnání se skokovým nástupem účinnosti SSRI/SNRI. Taková postupná změna není příliš nápadná. V praxi je proto důležité pečlivé zhodnocení účinnosti agomelatinu, např. pomocí vizuální analogové škály, či porovnání klinického obrazu před nasazením s aktuální situací při léčbě.

Navýšení dávky antidepresiv

Placebem kontrolovaná studie, (10) která porovnávala dávky agomelatinu 25 mg a 50 mg během 8týdenní léčby 511 pacientů s depresivní poruchou, ukázala větší účinnost vyšší dávky z hlediska snížení skóre HAM-D, podílu pacientů s odpovědí na léčbu, s dosažením remise i úpravy spánku. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem, u vyšší dáv-

Obr. 3. Změna antidepresiva podle odpovědi na předchozí léčbu (2)



ky agomelatinu byla pouze častější elevace jaterních testů než u dávky 25 mg (obr. 5).

Navýšení dávky agomelatinu na 50 mg hodnotila 6týdenní studie zahrnující pacienty s nedostatečnou odpovědí na léčbu při dávce 25 mg (11). U pacientů s navýšením dávky bylo dosaženo lepších výsledků. Navýšení dávky agomelatinu je tedy vhodné u pacientů s částečnou odpovědí na léčbu a také u kuřáků (10–15 cigaret denně). Zvýšení dávky antidepresiv ale nemusí vždy znamenat vyšší účinnost. Metaanalýza (12) studií s SSRI neprokázala lepší účinnost po navýšení dávky u pacientů s částečnou odpovědí na léčbu. Tento postup může být navíc spojen s častějším výskytem nežádoucích účinků.

Kazuistika 2

Somaticky zdravá 39letá kuřačka se druhý rok ambulantně léčila pro depresivní poruchu. Uváděla skleslost, depresivní náladu, nezáměr, úzkost s tlakem na hrudi, bušení srdce, vyhubla se lidem. Užívala 2 měsíce escitalopram bez efektu, navíc došlo k rozvoji sexuální dysfunkce. Léčba byla změněna na vortioxetin, který byl ale vysazen pro nevolnost. Nasazen byl agomelatin v dávce 25 mg. Vykázal dobrý efekt na náladu, přetrvávala ale úzkost. Po

Obr. 4. Strategie převodu antidepresivní léčby SSRI/SNRI na agomelatin

Předchozí AD ve fixní terapeutické dávce	Předchozí antidepresivum v terapeutické dávce* agomelatin 25 mg/d	Předchozí antidepresivum v % dávce + agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d
	Předchozí antidepresivum v % dávce + agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d
Paroxetin 200mg/d nebo Venlafaxin 75 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d	Agomelatin 25 mg/d
← Týden 0 Týden 1 Týden 2 Týden 3 Týden 8 →				
Randomizace	Dvojitě zaslepená fáze léčby		Jednoduše zaslepená fáze léčby	Otevřená fáze léčby

zvýšení dávky na 50 mg došlo k postupné úpravě stavu a pacientka je nyní dobře kompenzovaná.

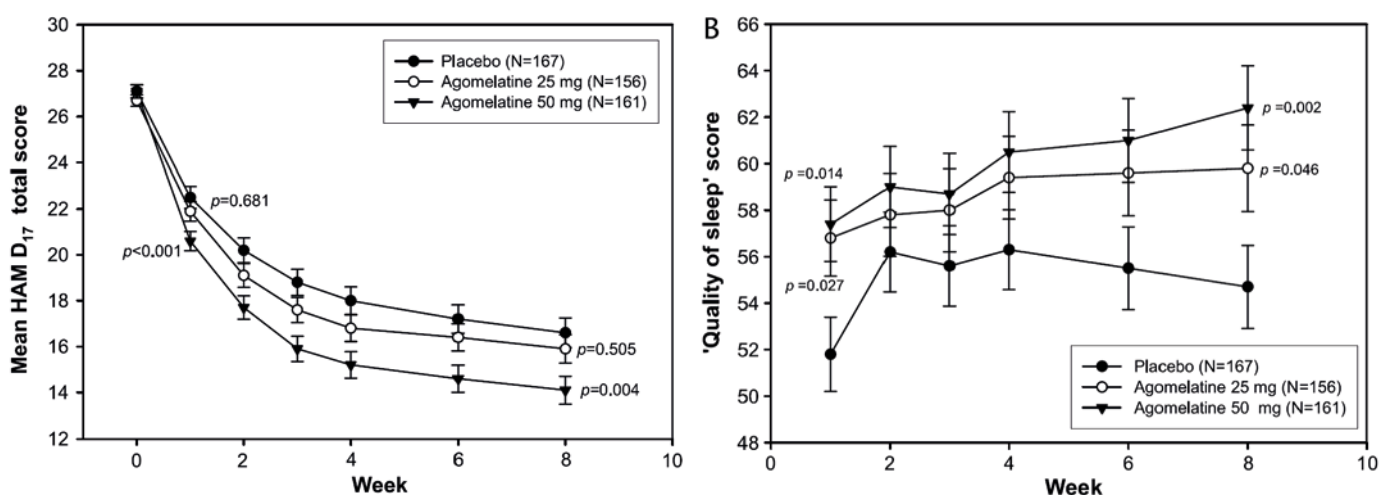
Závěr

Změna antidepresiva je vhodná při výskytu nežádoucích účinků a absenci odpovědi na léčbu (za předpokladu podávání dostatečné dávky a adherence pacienta k léčbě). Při změně antidepresiva přecházíme na látku nejlépe s jiným mechanismem účinku. U agomelatinu je doporučen přechod přes kombinaci obou přípravků s postupným vysazením původního antidepresiva. Zde je třeba dát pozor na záměnu syndromu z vysazení za nežádoucí

účinky nové medikace. Navýšení dávky agomelatinu z 25 na 50 mg je na místě při nedostatečné odpovědi na léčbu a u kuřáků. Na rozdíl od navýšení dávky SSRI a SNRI není spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků (kromě elevace jaterních testů). Při částečné odpovědi na léčbu je agomelatin možné kombinovat s jiným antidepresivem. Kombinace je bezpečná s výjimkou fluvoxaminu. Obecně je smysluplná kombinace antidepresiv s různým mechanismem účinku. Kazuistiky dokládají, že agomelatin splňuje potřeby pacientů s depresivní poruchou v produktivním věku.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová
zafarova@seznam.cz

Obr. 5. Porovnání účinnosti agomelatinu v dávce 25 mg a 50 mg u pacientů s depresivní poruchou (10)



LITERATURA

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov; 163(11): 1905–1917.
2. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust*. 2018 Mar 5; 208(4): 175–180.
3. Lejoyeux M, Matharan S, de Bodinat C. How to switch to

- agomelatin after an unsuccessful try with paroxetine or venlafaxine. *CNS Spectr*. 2015 Feb; 20(1): 29–38.
4. Bhat V, Kennedy SH. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *J Psychiatry Neurosci*. 2017 Jun; 42(4): E7–E8.
5. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav*. 2019 Oct; 97: 111–121.
6. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants

- in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry*. 2016 Jan; 61(1): 29–43.
7. Zuillhof Z, Norris S, Blondeau C, et al. Optimized regimens of combined medications for the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov 22;14:3209–3218.
8. Laux G, Huttner NA; VIVALDI study group. Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatin in treatment-naïve patients, in combination therapy and after tre-

atment switch. Int J Psychiatry Clin Pract. 2014 Jun; 18(2): 86–96.

9. Medvedev VE. [Valdoxan (agomelatine) in combined therapy of moderate and severe non-psychotic depressions]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2012; 112(5): 37–40.

10. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive

disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2010 Apr; 30(2): 135–144.

11. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2006 Feb; 16(2): 93–100.

12. Rink L, Braun C, Bschor T, et al. Dose Increase Versus Unchanged Continuation of Antidepressants After Initial Antidepressant Treatment Failure in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. J Clin Psychiatry. 2018 May/Jun; 79(3).