

## **Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii**

### **Treatment-resistant depression – recommendations of the National Consultant in the field of psychiatry**

Piotr Gałęcki, Katarzyna Bliźniewska-Kowalska

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### **Summary**

Depression is one of the most common mental disorders, it affects about 5–17% of the population. Depressive disorders are a serious economic and social problem. Depression has a significant impact on the employment status, financial success and interpersonal relationships. It is the reason for the greatest number of days of absence from work among all diseases. Patients who do not respond to standard antidepressant treatment cost twice as much as patients who do respond to treatment (response to standard antidepressant treatment occurs only in 60–70% of patients suffering from depressive disorder). According to epidemiological data, even one-third of patients may have treatment-resistant depression, which is defined as depressive disorder in adults who have not responded to at least two different antidepressants (used at the right dose for the appropriate period) in the current episode of moderate to severe depression. The purpose of this publication is to present the problem of drug resistance in depression and to present strategies for dealing with treatment-resistant depression.

**Słowa kluczowe:** depresja, depresja oporna na leczenie, leczenie przeciwdepresyjne

**Key words:** depression, treatment-resistant depression, antidepressant treatment

#### **Rozpowszechnienie depresji**

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) w 2015 roku depresja występowała u 322 milionów osób na całym świecie, w tym na kontynencie europejskim szacunkową liczbę przypadków zaburzeń depresyjnych określono na 40,3 miliona [1]. Dane dotyczące rozpowszechnienia depresji w niektórych opracowaniach mogą się różnić ze względu na odmienną metodologię przyjętą w konkretnych badaniach i opisywaną populację. W 2012 roku przeprowadzono w Polsce badanie

przesiewowe zatytułowane „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska”. Badanie to wykazało, że aż u 3% Polaków w wieku produkcyjnym wystąpił przynajmniej jeden epizod depresji, czyli 766 tysięcy dorosłych mieszkańców naszego kraju przynajmniej raz w ciągu życia przejawiało objawy dowolnie nasilonego epizodu depresyjnego [2]. Obecnie szacuje się, że na depresję w Polsce cierpi około półtora miliona osób [3]. W 2016 roku w naszym kraju sprzedano około 20 milionów opakowań leków przeciwdepresyjnych [4, 5]. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi od 14 do 18% [4, 6]. Depresja dotyka około 5–17% populacji [3, 6, 7].

Depresja może wystąpić w każdym wieku. Objawy depresji pojawiają się najczęściej po raz pierwszy w późnym okresie młodzieńczym do wieku około 25 lat [8]. Szczyt zachorowalności przypada na starszy wiek dorosły (55–74 lat) [1].

Według badań epidemiologicznych zaburzenia depresyjne występują częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 5,1 i 3,6%) [1]. Wydaje się jednak zasadne stwierdzenie, że kobiety ze względu na pewne cechy osobowości i przyzwolenie społeczne częściej zgłaszają się do lekarza z problemami zaburzeń nastroju, przez co również częściej są diagnozowane.

### **Zaburzenia depresyjne – problem społeczny**

Zaburzenia depresyjne należą do głównych przyczyn utraconych lat życia z powodu niepełnosprawności zdrowotnej (*Years Lost due to Disability – YLD*) – szacunki mówią o 76,4 miliona utraconych lat, co stanowi aż 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie [9, 10]. Depresja ma istotny wpływ na status zatrudnienia, sukces finansowy, a także na relacje interpersonalne, ponieważ z wszystkich chorób w Polsce to właśnie depresja jest przyczyną największej liczby dni nieobecności w pracy [11]. W Europie nawet 50% długoterminowych zwolnień lekarskich jest spowodowanych depresją lub zaburzeniami lękowymi [12]. Zaburzenia te wiążą się również z częstszym występowaniem chorób współistniejących, co ma ogromny wpływ na ilość udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz jakość życia chorych [13]. Zaburzenia depresyjne skracają przewidywalny czas przeżycia nawet o 10 lat [14].

W Polsce w 2017 roku koszty poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w wyniku absencji chorobowej z powodu zaburzeń depresyjnych wyniosły łącznie 567,6 miliona złotych. W tym samym roku na renty z tytułu niezdolności do pracy i renty socjalne z powodu depresji wydano odpowiednio 279 milionów złotych i 12,8 miliona złotych [15].

Od 2008 do 2018 roku koszty poniesione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce na leczenie zaburzeń depresyjnych systematycznie wzrastały i łącznie wyniosły ponad 23 miliardy złotych (23 767 691 223,93 PLN). W 2018 roku koszty leczenia szpitalnego, zarówno w oddziałach stacjonarnych, jak i dziennych, lecznictwa ambulatoryjnego oraz leczenia środowiskowego pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi wyniosły ponad 2,5 miliarda złotych [16]. W 2013 roku na leczenie pacjentów z depresją w lecznictwie szpitalnym oraz w opiece specjalistycznej Narodowy Fundusz Zdrowia wydał 167 milionów złotych. Szacuje się, że rocznie depresja odpowiada za

blisko 25 tys. lat utraconej produktywności w Polsce. Koszty pośrednie ponoszone przez polskie społeczeństwo z powodu depresji wahają się od około miliarda do około 2,6 miliarda złotych rocznie [5, 17].

### **Problematyka samobójstw**

W najgorszym przypadku depresja może prowadzić nawet do zgonu, gdyż wiąże się ona z istotnym podwyższeniem ryzyka samobójstwa w porównaniu z populacją ogólną [18]. Raport OECD z 2014 roku sytuuje Polskę na siódmym miejscu wśród krajów o największym wzroście liczby samobójstw [19, 20]. Zgodnie z danymi Komendy Głównej Policji w ostatniej dekadzie (2008–2018) w Polsce samobójstwo popełniło łącznie 54 268 osób [21]. Należy jednak podkreślić, że w naszym kraju nie istnieje centralny rejestr, gdzie zgłaszane byłyby wszystkie próby samobójcze, dlatego dane policji dotyczące prób samobójczych, które nie zakończyły się zgonem, mogą być dość znacznie zaniżone. Szacuje się bowiem, że podejmowanych prób samobójczych jest około 10-krotnie więcej niż samobójstw [22].

W 2015 roku samobójstwa stanowiły przyczynę niemal 1,5% wszystkich zgonów na świecie, co oznacza, że jest to jedna z 20 najczęstszych przyczyn zgonów [1]. Ryzyko samobójstwa występuje w każdym wieku i według danych WHO z 2015 roku była to druga najczęstsza przyczyna zgonów wśród osób w wieku 15–29 lat [1].

Do głównych przyczyn zachowań samobójczych zalicza się zaburzenia psychiczne, w tym nieleczoną lub źle leczoną depresję. Ryzyko popełnienia samobójstwa szacowane na podstawie kryteriów MINI u europejskich pacjentów jest większe w przypadku depresji odpornej na leczenie (68,5% vs. 49%) [23].

Samobójstwa wiążą się także z utraconą produktywnością. Według danych Ministerstwa Zdrowia z 2010 roku samobójstwo osoby w wieku 25 lat kosztuje państwo ponad 597 tysięcy złotych. Można szacować, że łącznie straty państwa z tego powodu wynoszą około 2 miliardów złotych [24].

### **Depresja jako wyzwanie ekonomiczne**

Zaburzenia psychiczne prowadzą do zmniejszenia wydajności pracy oraz wzrostu kosztów opieki zdrowotnej i społecznej [25]. W Unii Europejskiej szacowane koszty związane z depresją w 2010 roku wynosiły 92 miliardy EUR [26]. Pacjenci, u których nie występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, kosztują dwa razy więcej niż pacjenci, u których uzyskano taką odpowiedź. Całkowite koszty pośrednie i bezpośrednie przeznaczone na pacjenta z lekooporną depresją wynoszą 20 120 dolarów amerykańskich, w porównaniu z 10 592 dolarami wydanymi na chorego odpowiadającego na leczenie [27].

### **Definicja depresji odpornej na leczenie**

Depresję oporną na leczenie (*Treatment-Resistant Depression* – TRD) można zdefiniować jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła

odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego [28, 29]. Tylko u 60–70% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi występuje odpowiedź na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia), a zatem aż u 1/3 pacjentów można stwierdzić depresję oporną na leczenie (TRD) [30, 31].

W badaniu STAR\*D, do którego zakwalifikowano 3671 pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, stwierdzono, że 36,8% pacjentów uzyskało remisję po pierwszej linii leczenia, a kolejne 31% uzyskało poprawę po drugiej linii leczenia. Remisja była definiowana jako wynik  $<$  lub  $= 5$  w skali *Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report* (QIDS-SR (16)) [równoważny  $<$  lub  $= 7$  w 17-punktowej skali oceny depresji Hamiltona [HRSD (17)], czyli jako brak objawów depresyjnych. Oznacza to, że ponad 30% pacjentów cierpi na lekooporną depresję [31].

U pacjentów z depresją oporną na leczenie występuje mniejsze prawdopodobieństwo remisji czynnościowej i są oni bardziej narażeni na nawrót choroby niż chorzy z zaburzeniami depresyjnymi reagujący na leczenie [32]. Pacjenci wymagający większej liczby linii leczenia są bardziej obciążeni chorobami, zarówno jeśli chodzi o nasilenie depresji, jak i obecność chorób współistniejących [31]. Także czas do wystąpienia nawrotu jest krótszy w wypadku pacjentów z depresją oporną na leczenie [31].

W piśmiennictwie z tego zakresu funkcjonują też pojęcia odpowiedzi terapeutycznej oraz poprawy bez osiągnięcia pełnej remisji. Termin „poprawa” (*improvement*) oznacza 20–30% obniżenie punktacji w skalach mierzących nasilenie depresji (np. w *Skali Hamiltona – HDRS*) w stosunku do pomiaru wyjściowego. Najczęściej analizowanym parametrem w badaniach dotyczących krótkoterminowej skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego jest odpowiedź terapeutyczna (*response*) definiowana jako redukcja objawów depresyjnych o co najmniej 50% w stosunku do stanu wyjściowego [33].

### Czynniki ryzyka lekooporności w depresji

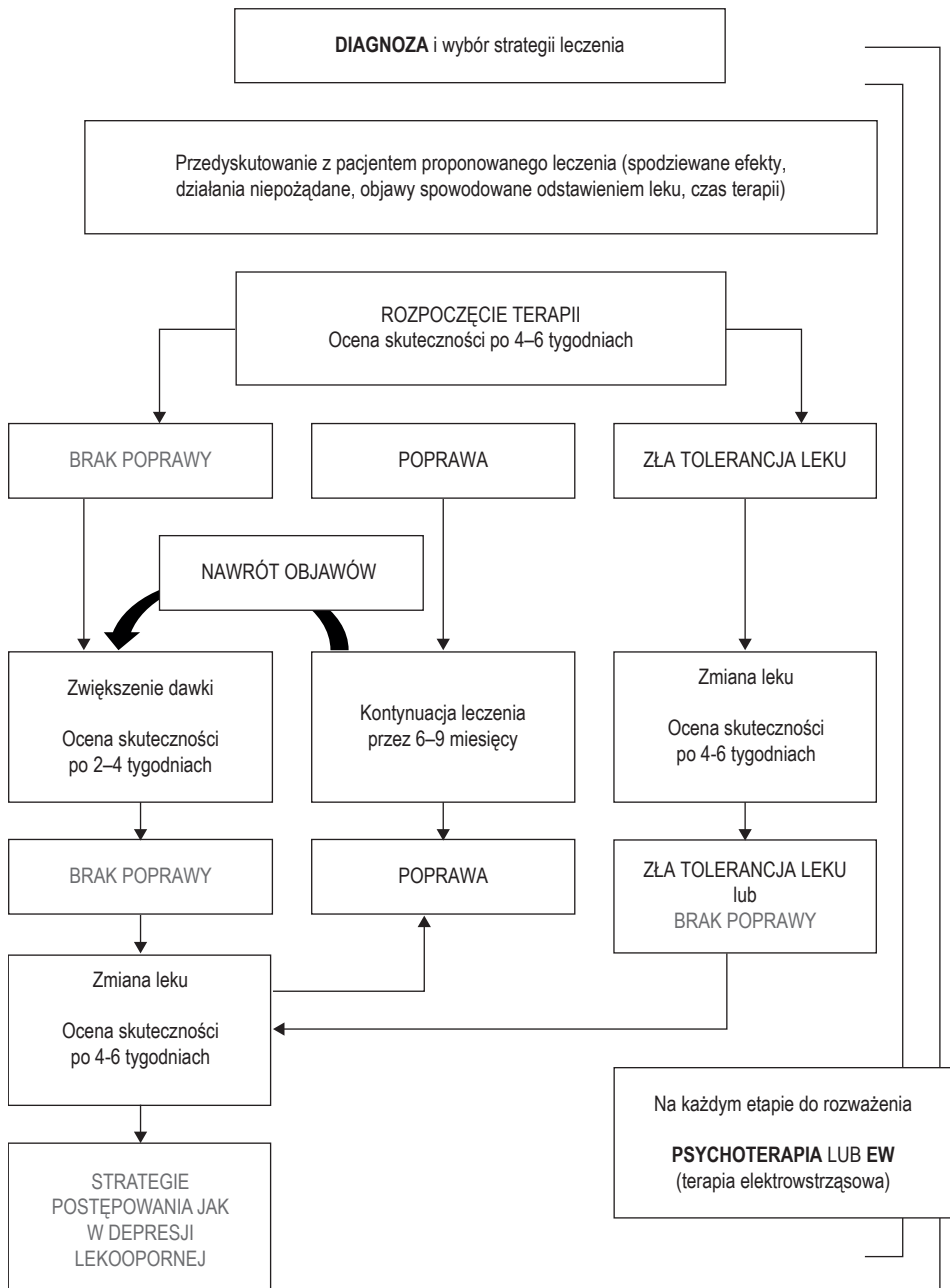
Nie ma jednej zdefiniowanej przyczyny lekooporności w depresji. Istnieje wiele czynników, które mogą wpływać na nieskuteczność leczenia przeciwdepresyjnego [5]. Tabela 1 przedstawia najważniejsze czynniki ryzyka lekooporności, do których należą m.in. nieadekwatność terapii – stosowanie leku przeciwdepresyjnego zbyt krótko lub też w zbyt małej dawce, brak współpracy z pacjentem, czynniki zewnętrzne, takie jak np. problemy w relacjach rodzinnych czy problemy socjoekonomiczne [5]. Nie należy zapominać, że kluczem do sukcesu terapii epizodu depresyjnego jest właściwa diagnoza. Rozpoznanie współistniejących innych zaburzeń psychicznych, np. zaburzeń osobowości czy też innych chorób somatycznych, może stanowić istotny czynnik zakłócający terapię przeciwdepresyjną (tab. 1).

Tabela 1. Czynniki ryzyka lekooporności [5, 39]

A – Nieadekwatność terapii	<p>Nieadekwatny wybór leku przeciwdepresyjnego (profil objawów, typ depresji, tolerancja, interakcje z innymi lekami)</p> <p>Brak akceptacji leczenia przez pacjenta</p> <p>Nieadekwatny czas terapii i nieadekwatna dawka leku</p> <p>Poziom leku we krwi (metabolizm szybki vs. wolny)</p> <p>Niestosowanie strategii zwiększających skuteczność</p> <p>Niestosowanie psychoedukacji (brak współpracy terapeutycznej)</p>
B – Behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę	<p>Wydarzenia życiowe wymagające adaptacji</p> <p>Problemy w relacjach rodzinnych, partnerskich</p> <p>Utraty</p> <p>Problemy socjoekonomiczne i zawodowe (brak pracy, ubóstwo)</p> <p>Wtórne korzyści z choroby</p> <p>Objawy jako element kontroli nad otoczeniem</p>
C – Współpraca z pacjentem (Compliance)	<p>40% chorych przerywa terapię w ciągu pierwszych 30 dni, dalsze 30% w ciągu kolejnych 60 dni</p> <p>Przy przyjmowaniu leku 1 × dziennie rano do zaleceń stosuje się 80% pacjentów, a przy schemacie podawania leku 1 × dziennie wieczorem zaleceń przestrzega 60% pacjentów</p>
D – Diagnoza	<p>Współistniejące choroby somatyczne (np. niedoczynność tarczycy)</p> <p>Niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego</p> <p>Organiczne zaburzenia nastroju</p> <p>Epizody depresyjne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD)</p> <p>Współistniejące zaburzenia osobowości i/lub zaburzenia lękowe</p> <p>Uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych (SPA)</p>

### Algorytm postępowania w przypadku depresji odpornej na leczenie

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są uznawane za leki pierwszego rzutu w leczeniu depresji [5]. Zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia epizodu depresyjnego zalecanymi przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii w Polsce oceny skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego dokonuje się po upływie 4–6 tygodni od rozpoczęcia terapii. W razie braku uzyskania zadowalającej poprawy należy w pierwszej kolejności zwiększyć dawkę stosowanego leku przeciwdepresyjnego i odczekać kolejne 2–4 tygodnie. Jeśli po tym czasie nie zaobserwujemy poprawy, wskazana jest zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny i ponowna ocena skuteczności jego działania po 4–6 tygodniach. Przy braku odpowiedzi na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne należy zastosować strategię zalecaną w depresji lekoopornej. Na rysunku 1 przedstawiono algorytm postępowania w epizodzie depresyjnym.



Rysunek 1. Algorytm postępowania w epizodzie depresyjnym [5, 33, 39]

## Strategie postępowania w depresji odpornej na leczenie (TRD)

Wyróżniamy pięć głównych strategii postępowania terapeutycznego w przypadku depresji odpornej na leczenie (TRD). Należą do nich: (1) optymalizacja dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego, (2) zmiana leku przeciwdepresyjnego, (3) łączenie leków przeciwdepresyjnych, (4) potencjalizacja oraz (5) terapie nefarmakologiczne. Wybór strategii zależy od stanu somatycznego pacjenta (chorób współistniejących), nasilenia objawów depresji, ryzyka suicydalnego i czynników środowiskowych.

### Optymalizacja leczenia przeciwdepresyjnego

Tylko 11% pacjentów wymagających leczenia przeciwdepresyjnego otrzymuje lek w adekwatnej dawce i przez odpowiednio długi czas [34]. Stosowanie zbyt małych dawek leków jest częste u chorych w wieku podeszłym [35]. Optymalizacja leczenia przeciwdepresyjnego polega na weryfikacji zarówno dawki, jak i czasu stosowania leku przeciwdepresyjnego.

### Zmiana leku przeciwdepresyjnego

Można dokonywać zmiany leczenia na lek z innej lub (rzadziej) z tej samej grupy terapeutycznej. W obu wypadkach skuteczność terapii jest porównywalna [36], choć wielu badaczy zaleca zamianę leku przeciwdepresyjnego na lek o innym mechanizmie działania [33, 37].

Jeśli stan psychiczny pacjenta nie wymaga szybkiej zamiany leków, należy stopniowo odstawić pierwszy lek przeciwdepresyjny i po przerwie (*wash-out* = 5 × okres półtrwania leku) włączyć kolejny lek przeciwdepresyjny. Takie postępowanie jest zalecane przede wszystkim u osób w podeszłym wieku, obciążonych wieloma chorobami somatycznymi, w przypadku polipragmazji, w celu zminimalizowania interakcji lekowych i ryzyka wynikającego z kumulacji leków. Zachowanie odpowiedniego odstępu między odstawieniem jednego leku a wdrożeniem kolejnego jest bezwzględnie wskazane w wypadku stosowania inhibitorów monoaminooksydazy z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Gdy jednak stan pacjenta (nasilenie objawów depresyjnych) wymaga bardziej dynamicznej interwencji, wówczas innym sposobem zmiany leku przeciwdepresyjnego jest tzw. metoda na zakładkę – po redukcji dawki pierwszego leku przeciwdepresyjnego o połowę dodaje się drugi lek przeciwdepresyjny i stopniowo zwiększa jego dawkę, a następnie odstawia pierwszy preparat. Wymaga to jednak dużej ostrożności i częstej oceny występowania objawów niepożądanych [33].

### Łączenie leków przeciwdepresyjnych

Strategia polegająca na łączeniu dwóch leków przeciwdepresyjnych jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej. Celem takiej strategii jest przede wszystkim poszerzenie profilu farmakologicznego. Dlatego najczęściej łączy się leki o różnych

mechanizmach działania. Należy jednak pamiętać, że ze względu na niekorzystne interakcje i duże ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego w wypadku zarówno zamiany „na zakładkę”, jak i łączenia np. dwóch SSRI, SSRI i SNRI, SSRI lub SNRI i klomipraminy, mirtazapiny z SSRI, trzeba zachować szczególną ostrożność i często monitorować wystąpienie objawów niepożądanych [38]. Bezwzględnie przeciwwskazane jest natomiast jednoczesowe stosowanie moklobemidu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wszystkich grup terapeutycznych [33, 38, 39]. Z metaanalizy przeprowadzonej przez Hensslera i wsp. [40] wynika, że łączenie inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z antagonistą presynaptycznych autoreceptorów  $\alpha_2$  wydaje się znacznie skuteczniejsze niż inne kombinacje.

### Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego

Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego polega na dołączeniu drugiego leku, który nie jest lekiem przeciwdepresyjnym (tab. 2).

Tabela 2. Metody potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego

Nazwa leku	Rekomendowana dawka	Mechanizm działania – potencjalizacji	Badania kliniczne
Węglan litu	Dawka początkowa 1 × 250 mg, następnie dawka może być zwiększana (pod kontrolą stężenia litu w surowicy i występowania objawów niepożądanych)	Nasila neuroprzeżywalność serotoninergiczną; moduluje ścieżkę fosfatydylo-inozytolową [46]	Ograniczona liczba randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z SSRI [41, 42] Pozytywne działanie przy połączeniu z TCA [43] Skuteczność porównywana do T3 w badaniu STAR*D, ale więcej objawów niepożądanych [31]
Hormony tarczycy	Lewotyroksyna 25–50 µg/dobę przez 3 tygodnie	Nasila neuroprzeżywalność noradrenergiczną; koryguje subkliniczną niedoczynność tarczycy, która powoduje objawy przypominające depresję [46]	Ograniczona liczba randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z SSRI [41, 44] Pozytywne działanie przy połączeniu z TCA [43, 45] Skuteczność porównywana do litu w badaniu STAR*D, ale mniej objawów niepożądanych [31]
Lamotrygina	Dawka początkowa 25 mg 1 × dziennie, następnie dawkę można stopniowo zwiększać o 25 mg raz na 1–2 tygodnie, do dawki 2 × 100 mg	Blokuje receptory 5-hydroksytryptaminy 3; potencjalizuje działanie dopaminy [46]	Stosowana jako stabilizator nastroju o potencjale antydepresyjnym Nadał mało wiarygodnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (zbyt małe grupy, mieszane populacje) [47, 48]

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*



Atypowe leki przeciwpsychotyczne	Olanzapina 2,5–5 mg/dobę Arypirozol 2–20 mg/dobę [39] Kwetiapina o zmodyfikowanym uwalnianiu (XR) 150–300 mg/dobę	Wpływają na przebieżność serotonergiczną, noradrenergiczną i dopaminergiczną w płatach czołowych [46]	Stosowane jako stabilizatory nastroju Wiele badań potwierdza skuteczność połączenia leków przeciwdepresyjnych z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi w depresji lekoopornej – najlepiej udokumentowana aripirozol + SSRI/wenlafaksyna [49–51], olanzapina + fluoksetyna [52–54], dołączenie kwetiapiny o zmodyfikowanym uwalnianiu do leczenia przeciwdepresyjnego [55, 56]
Substancje psychostymulujące	Metylfenidat 5–30 mg/dobę Modafinil 200 mg/dobę	Poprawiają przebieżność noradrenergiczną i dopaminergiczną [46]	Opisywano redukcję męczliwości, senności, anergii [39, 57]
Kwasy tłuszczowe omega-3	6 g EPA i 2 g DHA	Normalizują komunikację między neuronami, obniżają poziom TNF-alfa, niektórych interleukin i prostaglandyn, podwyższają poziom BDNF [46]	Dane niejednoznaczne [58]
Esketamina	-	Działanie glutaminergiczne	Pozytywne dane z badań klinicznych [59–61]

W marcu 2019 roku Agencja Żywności i Leków (FDA) dopuściła do stosowania w leczeniu depresji lekoopornej esketaminę w formie donosowej. Lek jest w trakcie rejestracji przez EMA do stosowania w Europie.

Dotychczas opublikowane zostały wyniki trzech kluczowych randomizowanych badań klinicznych trzeciej fazy. Do badań kwalifikowano pacjentów, którzy w trwającym epizodzie depresyjnym nie uzyskali oczekiwanej odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu od jednego do pięciu leków przeciwdepresyjnych. U tych pacjentów inicjowano nowy lek przeciwdepresyjny i dokonywano ponownej ewaluacji skuteczności leczenia. Przy ponownym braku odpowiedzi terapeutycznej pacjentów poddawano randomizacji i przydzielano do grupy z nowo zainicjowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI lub SNRI (escitalopram, sertralina lub wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu, duloksetyna) z dodatkiem esketaminy podawanej donosowo dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg lub 84 mg bądź do grupy z nowo zainicjowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI lub SNRI z dodatkiem placebo podawanego donosowo dwa razy w tygodniu.

W dwóch badaniach [59, 60] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej esketaminy w 28-dniowym okresie podawania leku poprzez ocenę poprawy stanu pacjenta z użyciem skali MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*). W badaniu z elastyczną dawką donosowej esketaminy [59] wykazano, że zmiana w skali MADRS po 28 dniach terapii była istotnie wyższa w grupie otrzymującej donosową esketaminę i lek przeciwdepresyjny w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz lek przeciwdepresyjny. Klinicznie istotna różnica w skali MADRS pomiędzy grupami obserwowana była już 24 godziny po podaniu pierwszej dawki, co wskazuje na szybki efekt działania donosowej esketaminy. Badanie ze stałą dawką donosowej esketaminy [60] nie osiągnęło istotności statystycznej dla różnicy między punktacją w skali MADRS między grupą otrzymującą donosową esketaminę 84 mg z lekiem przeciwdepresyjnym a grupą otrzymującą placebo z lekiem przeciwdepresyjnym. Analiza grupy otrzymującej 56 mg esketaminy wykazała różnicę – 4,1 punktu w skali MADRS ( $p = 0,027$ ).

W trzecim randomizowanym badaniu klinicznym [61] spośród 297 uczestników, którzy ukończyli 16-tygodniową fazę indukcji oraz optymalizacji, w której traktowano doustny lek przeciwdepresyjny oraz esketaminę, 176 uzyskało stabilną remisję (utrzymujący się spadek punktacji w skali MADRS poniżej 12 punktów względem wartości początkowej) oraz 121 wykazywało stabilną odpowiedź (utrzymująca się poprawa w skali MADRS o co najmniej 50% względem wartości początkowej).

W grupie osób, które przed randomizacją uzyskały stabilną remisję oraz kontynuowały leczenie donosową esketaminą, w porównaniu z grupą placebo uzyskano niższy odsetek nawrotów (26,7% vs. 45,3%;  $p = 0,003$ ; NNT = 6). Esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród pacjentów, którzy osiągnęli stabilną remisję, i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów leczonych donosową esketaminą po randomizacji były przemijające zaburzenia smaku, zawroty głowy, dysocjacja i senność [61].

## Strategie nefarmakologiczne

### *Terapia elektrowstrząsowa (EW)*

EW znajduje zastosowanie w stanach, w których zachodzi potrzeba uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie, takich jak np. zagrażający życiu epizod ciężkiej depresji, gdy pacjent pomimo wyniszczenia organizmu odmawia przyjmowania posiłków i płynów, lub gdy u pacjentów z depresją obecne są myśli i tendencje samobójcze. Terapię elektrowstrząsową wykorzystuje się także w sytuacjach klinicznych, w których ryzyko stosowania farmakoterapii jest większe niż ryzyko związane z EW, takich jak np. ciężka depresja lub psychoza w ciąży, depresja u chorego z agranulocytozą czy leukopenią, w przypadku polipragmazji oraz u chorych z lekooporną depresją.

Zabiegi wykonuje się zazwyczaj 2–3 razy w tygodniu; w sumie w zależności od tempa poprawy przeprowadza się od 6 do 12 zabiegów. Przed zakwalifikowaniem

pacjenta do terapii EW dla bezpieczeństwa zaleca się przeprowadzenie konsultacji neurologicznej, internistycznej, okulistycznej i anestetycznej. Terapia elektrowstrząsowa jest metodą bezpieczną i jedynym bezwzględny przeciwwskazaniem do jej stosowania jest podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego [5, 39].

Większość metod nefarmakologicznego leczenia depresji (poza EW) nie jest ogólnodostępna w Polsce. Nie znajdują się one także w koszyku świadczeń gwarantowanych Ministerstwa Zdrowia. Są to jednak metody uznane i rekomendowane przez towarzystwa naukowe, a w Polsce istnieją ośrodki wykonujące owe procedury.

### *Stymulacja nerwu błędnego (VNS)*

Zatwierdzona w 2005 roku przez Agencję Żywności i Leków (FDA) jako metoda leczenia dorosłych pacjentów, którzy doświadczają epizodu większego zaburzenia depresyjnego i nie uzyskano u nich odpowiedzi na przynajmniej 4 adekwatne próby leczenia przeciwdepresyjnego. Eksperti Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) rekomendują VNS u pacjentów cierpiących na depresję, u których zawiodły więcej niż 3 wcześniej stosowane leki przeciwdepresyjne. Należy pamiętać, że efekt terapeutyczny stosowania VNS może być widoczny po upływie 3–12 miesięcy po implantacji stymulatora.

Terapia elektrowstrząsowa (EW) oraz VNS są postrzegane jako komplementarne metody neuromodulacyjne – EW stosujemy, gdy wymagana jest szybka poprawa, VNS natomiast jest metodą zapewniającą dobrze tolerowane długotrwałe leczenie [5, 39].

W terapii depresji opornej na leczenie farmakologiczne zastosowanie znajdują również głęboka stymulacja mózgu (DBS) oraz przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS). Wiele randomizowanych kontrolowanych badań potwierdziło bezpieczeństwo i skuteczność terapii przeciwdepresyjnej rTMS. Wskazane są dalsze badania w celu określenia optymalnych parametrów leczenia i algorytmów do wdrożenia rTMS na różnych etapach leczenia przeciwdepresyjnego i zapobiegania nawrotom [62, 63].

W każdym rodzaju depresji należy rozważyć włączenie oddziaływania psycho-terapeutycznego.

### **Piśmiennictwo**

1. Światowa Organizacja Zdrowia. *Depression and other common mental disorders, global health estimates 2017*. [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/) (dostęp: lipiec 2018).
2. *Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska. Kondycja psychiczna mieszkańców Polski*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2012.
3. <https://forumprzeciwdepresji.pl/depresja/o-chorobie/statystyki> (dostęp: 2.05.2019).
4. Gałęcki P, Szulc A. *Psychiatria*, wyd. 1. Wrocław: Wydawnictwo Edra Urban & Partner; 2018. S. 202–224.

5. Gałecki P. *Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2018; 34(3): 157–199. Doi: <http://dx.medra.org/10.17393/fpn.2018.11.001>.
6. Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. *Depresja – czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia?* Psychiatria 2014; 11(3): 141–147.
7. Łoza B, Parnowski T. *Nowa depresja. Nowe leczenie*. Warszawa: Medical Education; 2012. S. 56–58.
8. American Psychiatric Association. *Co to jest depresja?* <http://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression> (dostęp: sierpień 2018).
9. Smith K. *Mental health: A world of depression*. Nature 2014; 515(7526): 181. Doi: 10.1038/515180a.
10. Światowa Organizacja Zdrowia. *Mental Health Action Plan 2013–2020*. World Health Organization 2013.
11. <https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Analiza+przyczyn+absencji+chorobowej+w+latach+2012-2016.pdf/c045c950-143c-4b25-98d7-e0bf5d5dae2e> (dostęp: wrzesień 2019).
12. Światowa Organizacja Zdrowia. *Depression in Europe facts and figures*. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-in-europe-facts-and-figures> (dostęp: lipiec 2018).
13. Kang HJ, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Yoon JS i wsp. *Comorbidity of depression with physical disorders: Research and clinical implications*. Chonnam Med. J. 2015; 51(1): 8–18.
14. Chang CK, Hayes RD, Perera G, Broadbent MT, Fernandes AC, Lee WE i wsp. *Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London*. PLoS One 2011; 6(5): e19590.
15. [www.zus.pl](http://www.zus.pl) (dostęp: wrzesień 2019).
16. Odpowiedź Narodowego Funduszu Zdrowia na pismo z dn. 22 lipca 2019 r. KKP/210/2019 dotyczące informacji o poniesionych kosztach leczenia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.
17. *Opracowanie – raport „Depresja – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych”*. Warszawa: Uczelnia Łazarskiego, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia; 2014.
18. Lepine JP, Briley M. *The increasing burden of depression*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011; 7(Suppl 1): 3–7.
19. Kałucka S. *Cechy depresji w wieku podeszłym – etiologia, rozpoznawanie i leczenie*. Geriatria 2014; 8: 240–247.
20. Orzechowska A, Gałecki P, Pietras T. *Zaburzenia depresyjne nawracające – etiologia, diagnoza, terapia*. Wrocław: Wydawnictwo Continuo; 2017.
21. Komenda Główna Policji – statystyki – zamachy samobójcze. <http://statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/zamachy-samobojcze>
22. Baran A, Gmitrowicz A, Koszewska I, Makara-Studzińska M, Ostaszewski K, Palma J i wsp., Grupa ds. mediów przy Zespole Roboczym ds. prewencji samobójstw i depresji przy Radzie ds. Zdrowia Publicznego Ministerstwa Zdrowia. *Rola mediów w promocji zdrowia psychicznego i w zapobieganiu samobójstwom. Poradnik dla pracowników mediów*. Warszawa; 2018.
23. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K i wsp. Group for the Study of Resistant Depression. *Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(7): 1062–1070.
24. Brodniak AW. *Ramowy Program Zapobiegania Samobójstwom w Polsce na lata 2012–2015*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2012.

25. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P i wsp. *Scaling-up treatment of depression and anxiety: A global return on investment analysis*. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(5): 415–424.
26. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B, CDBE2010 study group, European Brain Council. *The economic cost of brain disorders in Europe*. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(1): 155–162.
27. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. *A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013*. *Psychiatric Services* 2014; 65(8): 977–987.
28. Europejska Agencja Leków. *Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of depression*. Maj 2013.
29. Janssen – Esketamina – charakterystyka produktu leczniczego. WERSJA ROBOCZA, 2018
30. Al-Herbi KS. *Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions*. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 369–388.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D Report*. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163(11): 1905–1917.
32. Rizvi S, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, Mcintyre RS i wsp. *Treatment-resistant depression in primary care across Canada*. *Can. J. Psychiatry* 2014; 59(7): 349–357.
33. Dudek D. *Optimalizacja leczenia depresji*. *Psychiatria po Dyplomie*. Październik 2013: 27–32.
34. Joffe RT, Levitt AJ. *Antidepressant failure: Augmentation or substitution?* *J. Psychiatry Neurosci.* 1995; 20(1): 7–9.
35. Orrell M, Collins E, Shergill S, Katona C. *Management of depression in the elderly by general practitioners: I. Use of antidepressants*. *Fam. Pract.* 1995; 12(1): 5–11.
36. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Steward JW, Nierenberg AA, Thase ME i wsp., STAR\*D Study Team. *Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(12): 1231–1242.
37. Puzyński S. *Postępowanie w depresji lekoopornej*. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23(1): 23–29.
38. Woron J, Siwek M. *Interakcje wybranych leków przeciwdepresyjnych*. *Medycyna Praktyczna Psychiatria* 2009; 6: 102–110.
39. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. *Choroby afektywne*. W: Jarema M red *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 55-133
40. 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; 61(1): 29–43.
41. Triezenberg D, Vachon D, Helmen J, Schneider D. *Clinical inquiries: How should you manage a depressed patient unresponsive to an SSRI?* *J. Fam. Pract.* 2006; 55(12): 1081–1087.
42. Montigny de C. *Lithium addition in treatment-resistant depression*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 9(Suppl 2): 31–35.
43. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. *A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50(5): 387–393.
44. Fang Y, Yuan C, Xu Y, Chen J, Wu Z, Cao L i wsp., OPERATION Study Team. *A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31(5): 638–642.91

45. Joffe RT, Singer W. *A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants*. *Psychiatry Res.* 1990; 32(3): 241–245.
46. Gotto J, Rapaport MH. *Treatment options in treatment-resistant depression*. *Prim. Psychiatry* 2005; 12(2): 42–50.
47. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, Stewart JW, Conrad EJ, Reimherr FW i wsp. *A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression*. *J. Clin. Psychiatry* 2011; 72(10): 1405–1412.
48. Santos MA, Rocha FL, Hara C. *Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: A randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 2008; 10(3): 187–190. Doi: 10.4088/pcc.v10n0302.
49. Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. *Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: An open preliminary study*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(2): 132–136.
50. Han C, Wang SM, Lee SJ, Jun TY, Pae CU. *Optimizing the use of aripiprazole augmentation in the treatment of major depressive disorder: From clinical trials to clinical practice*. *Chonnam Med. J.* 2015; 51(2): 66–80. Doi: 10.4068/cmj.2015.51.2.66.
51. Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE i wsp. *Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66(10): 1326–1330.
52. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M i wsp. *Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: A controlled study of SSRI and nortriptyline resistance*. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66(10): 1289–1297.
53. Luan S, Wan H, Wang S, Li H, Zhang B. *Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 609–620. Doi: 10.2147/NDT.S127453.
54. Brunner E, Tohen M, Osuntokun O, Landry J, Thase ME. *Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder*. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(11): 2549–2559. Doi: 10.1038/npp.2014.101.
55. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. *Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70(4): 540–549.
56. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. *A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder*. *J. Affect. Disord.* 2010; 127(1–3): 19–30. Doi: 10.1016/j.jad.2010.08.032.
57. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. *Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: A re-examination for the modern era*. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11(5): 709–722.
58. Wani AL, Bhat SA, Ara A. *Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: A review of scientific evidence*. *Integr. Med. Res.* 2015; 4(3): 132–141. Doi: 10.1016/j.imr.2015.07.003.
59. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P i wsp. *Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study*. *Am. J. Psychiatry* 2019; 176(6): 428–438.



60. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P i wsp. *Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1)*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019; 22(10): 616–630. Doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
61. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X i wsp. *Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial*. JAMA Psychiatry. Published online June 05, 2019. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
62. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF i wsp., National Network of Depression Centers rTMS Task Group, American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. *Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression*. J. Clin. Psychiatr. 2018; 79(1): 16cs10905. Doi: 10.4088/JCP.16cs10905.
63. Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. *More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): A meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997–2013*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; 10: 727–756.

Adres: Katarzyna Bliźniewska-Kowalska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159  
e-mail: katarzyna.blizniewska-kowalska@umed.lodz.pl

Otrzymano: 21.10.2019

Zrecenzowano: 12.11.2019

Otrzymano po poprawie: 25.11.2019

Przyjęto do druku: 10.12.2019