



Stanowisko Instytutu Ochrony Zdrowia w sprawie leczenia depresji lekoopornej w Polsce



ISBN 978-83-962297-1-7

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce.

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia.

Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.

Przygotowano we współpracy z Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.



Instytut Ochrony Zdrowia

ul. Filtrowa 70 lok. 5
02-057 Warszawa
e-mail: biuro@ioz.org.pl
www.ioz.org.pl



Stanowisko Instytutu Ochrony Zdrowia w sprawie leczenia depresji lekoopornej w Polsce

Warszawa, maj 2022

Koalicja na rzecz opracowania standardów leczenia depresji lekoopornej w Polsce

1. **prof. dr hab. n. med. Marcin Czech**, prezes zarządu Polskiego Towarzystwa Farmako-ekonomicznego, b. minister zdrowia, specjalista epidemiologii
2. **prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek**, kierownik Katedry Psychiatrii i Kliniki Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
3. **prof. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki**, konsultant krajowy w dziedzinie psychiatrii, kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
4. **prof. dr hab. n. med. Mariusz Gujski**, dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny
5. **dr Piotr Kiembłowski**, psycholog, psychoterapeuta, Fundacja Nagle Sami
6. **dr Joanna Krzyżanowska-Zbucka**, kierownik I Kliniki Psychiatrycznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii
7. **Beata Małecka-Libera**, senator RP, przewodnicząca senackiej Komisji Zdrowia
8. **prof. dr hab. n. med. Jarosław Pinkas**, konsultant krajowy w dziedzinie zdrowia publicznego, dyrektor i dziekan Szkoły Zdrowia Publicznego CMKP
9. **prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska**, kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
10. **prof. dr hab. n. med. Jerzy Samochowiec**, prezes zarządu Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny
11. **prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński**, kierownik Katedry Zdrowia Publicznego i Środowiskowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
12. **prof. dr hab. n. med. Agata Szulc**, kierownik Kliniki Psychiatrycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny
13. **dr n. med. Małgorzata Urban-Kowalczyk**, ordynator Oddziału Diagnostyczno-Obserwacyjnego, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, adiunkt Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi
14. **prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz**, kierownik Kliniki Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15. **prof. dr hab. n. med. Marcin Wojnar**, kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Celem niniejszego stanowiska Instytutu Ochrony Zdrowia jest zwrócenie uwagi profesjonalistom medycznym oraz przedstawicielom administracji państwowej na sytuację pacjentów z depresją lekooporną w Polsce w kontekście możliwości, jakie dają nowoczesne metody farmakoterapii. Model opieki nad pacjentem z depresją lekooporną oraz dostępne metody farmakoterapii depresji lekoopornej w Polsce nie są wystarczająco wykorzystywane.

W opinii ekspertów Instytutu Ochrony Zdrowia następujące aspekty wymagają uwagi i podjęcia działań:

1. Pomimo szerokiej debaty publicznej na temat opieki psychiatrycznej i wprowadzenia Narodowego Programu Zdrowia Psychicznego, dostęp do kompleksowej, wielostronnej i powszechnie dostępnej opieki psychiatrycznej w Polsce nie poprawił się znacząco. **Problemem zdrowia psychicznego, który wymaga szczególnie pilnej interwencji, z uwagi na rosnącą liczbę przypadków zachorowań, jest depresja.**
2. **Niski poziom świadomości społecznej** na temat zaburzeń psychicznych, w tym depresji, stygmatyzacja chorych i utrudniony dostęp do opieki psychiatrycznej prowadzą do znacznego niedodiagnozowania depresji w Polsce. Brak diagnozy lub opóźniona diagnoza, postawiona w zaawansowanym stadium choroby, mogą prowadzić do zwiększonej liczby samobójstw u pacjentów z depresją.
3. Depresja lekooporna, pomimo wysokiej częstości występowania (30% przypadków depresji), stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne. **Brak jasno zdefiniowanego modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną**, uwzględniającego miejsce realizacji świadczeń, ścieżkę pacjenta, opiekę interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego oraz dostęp do bezpiecznych i skutecznych terapii sprawiają, że skuteczność leczenia depresji lekoopornej w Polsce jest znacząco niższa niż w krajach Europy Zachodniej.

Rekomendacje Instytutu Ochrony Zdrowia w zakresie zapewnienia choremu na depresję lekooporną pełnego dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia:

1. Z uwagi na znaczne rozpowszechnienie depresji oraz istotną częstość występowania przypadków opornych na leczenie (około 30% epizodów depresyjnych), a także znaczące skutki zdrowotne (wysokie ryzyko samobójstwa), społeczne i ekonomiczne, **niezbędne jest opracowanie nowych algorytmów postępowania z pacjentem z depresją lekooporną, które zapewniłyby dostęp do bezpiecznych i skutecznych terapii, mogących w znaczący sposób wpłynąć na poprawę jakości życia chorych.**
2. **Zapewnienie dostępu do nowoczesnej farmakoterapii, w tym z użyciem esketaminy w ramach programu lekowego w wybranych grupach pacjentów, spełniających kryteria kliniczne.** Z uwagi na konieczność podawania leku pod kontrolą personelu medycznego, opracowanie programu lekowego powinno uwzględnić takie warunki podawania leku, które nie stanowią bariery dostępu dla pacjentów. **Należy uwzględnić podawanie leku w warunkach ambulatoryjnych, co przyczyni się do ograniczenia kosztów pośrednich leczenia depresji lekoopornej.**
3. Dane epidemiologiczne wskazują na znaczne niedodiagnozowanie depresji w Polsce. Pacjent z depresją w pierwszej kolejności najczęściej zgłasza się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). **Celem poprawy wykrywalności depresji należy zwiększyć świadomość lekarzy POZ na temat depresji. Budowa świadomości lekarzy (zwłaszcza lekarzy POZ) na temat depresji powinna również uwzględniać zagadnienia dotyczące depresji lekoopornej, w tym rozpowszechnienia problemu, sposobu diagnostyki i metod bezpiecznego i skutecznego leczenia farmakologicznego, przy wykorzystaniu modelu opieki, który nie wiąże się ze stygmatyzacją pacjentów.**

Ocena aktualnej sytuacji:

1. Szacuje się, że w Polsce około 1,5 mln osób cierpi na depresję, z czego ponad 80% przypadków dotyczy osób w wieku 30–59 lat. Pandemia COVID-19 negatywnie wpłynęła na stan zdrowia psychicznego Polaków, co może przełożyć się na rosnącą liczbę chorych z depresją.
2. Depresja jest wiodącą przyczyną niezdolności do pracy na świecie. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2020 r. wystawiono 385,8 tys. zwolnień z tytułu choroby własnej z powodu depresji. Blisko połowa zaświadczeń z powodu depresji dotyczyła osób w wieku 35–49 lat.
3. Koszty społeczne zaburzeń depresyjnych w Polsce, związane z utraconą produktywnością, szacowane są na 1–2,6 mld złotych rocznie.
4. Nieleczona lub niewłaściwie leczona depresja jest główną przyczyną samobójstw.
5. Około 30% pacjentów z depresją nie reaguje na klasyczne metody leczenia – gdy nie ma poprawy po co najmniej dwóch terapiach z użyciem leków przeciwdepresyjnych, stwierdza się tzw. depresję lekooporną.
6. U pacjenta z depresją lekooporną występuje kilkukrotnie wyższe ryzyko popełnienia samobójstwa, dwukrotnie wyższe ryzyko hospitalizacji, a koszty hospitalizacji są ponad sześciokrotnie wyższe w porównaniu do kosztów hospitalizacji pacjentów z depresją reagującą na leczenie.
7. Opublikowane w 2021 r. wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych, dotyczące leczenia depresji lekoopornej obejmują następujące strategie terapeutyczne: (1) optymalizację dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego; (2) zmianę leku przeciwdepresyjnego (najlepiej na lek z innej grupy farmakologicznej); (3) łączenie leków przeciwdepresyjnych; (4) potencjalizację; (5) terapie nefarmakologiczne. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych dotyczące leczenia depresji lekoopornej rekomendują m.in. dodanie esketaminy do leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z rozpoznaniem depresji opornej na dwie kolejne linie leczenia, u których wykonano analizę możliwych przyczyn lekooporności.
8. Zgodnie z obecnym stanem prawnym świadczenia opieki zdrowotnej, gwarantowane w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego i finansowane ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia, nie zapewniają pełnego dostępu do bezpiecznej i skutecznej terapii pacjentów z depresją lekooporną.
9. Pomimo uwzględnienia esketaminy w krajowych wytycznych dotyczących postępowania z pacjentem z depresją lekooporną, z uwagi na brak refundacji tylko niewielki odsetek pacjentów z depresją lekooporną w Polsce jest leczonych esketaminą, co negatywnie przekłada się na skuteczność leczenia i jakość życia pacjentów z depresją lekooporną w Polsce.
10. Brak kompleksowego modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną w Polsce generuje istotne skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne, które mogą się jeszcze bardziej nasilić na skutek pandemii COVID-19.

O problemie:

Instytut Ochrony Zdrowia jest niezależną organizacją typu think tank działającą w szeroko zdefiniowanej sferze ochrony zdrowia. Głównym założeniem towarzyszącym powstaniu Instytutu jest potrzeba prowadzenia merytorycznej dyskusji na tematy związane ze zdrowiem w Polsce, opartej na wiarygodnych opracowaniach eksperckich. Instytut wspiera dyskusję i kluczowe procesy decyzyjne w ochronie zdrowia, a poprzez eksperckie analizy przyczynia się do wyznaczania i wskazywania priorytetów w obszarze zdrowia, zarówno w aspekcie medycznym, społecznym oraz systemowym. Myślą przewodnią pracy Instytutu jest analizowanie wybranych zagadnień z perspektywy zdrowotnej, społecznej oraz ekonomicznej, aby zapewnić możliwie pełny obraz sytuacji.

Depresja stanowi jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób psychicznych. Szacuje się, że w Polsce około 1,5 mln osób cierpi na depresję, z czego ponad 80% przypadków dotyczy osób w wieku 30–59 lat [1–3]. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych jest dwukrotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn [3]. Według

danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu depresji wynosiła 249,2 mln złotych [4]. Depresja jest wiodącą na świecie przyczyną niesprawności i niezdolności do pracy. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2020 r. wystawiono 385,8 tys. zwolnień z tytułu choroby własnej z powodu depresji [5]. Blisko połowa zaświadczeń z powodu depresji dotyczyła osób w wieku 35–49 lat. Koszty społeczne zaburzeń depresyjnych w Polsce, związane z utraconą produktywnością, szacowane są na 1–2,6 mld złotych rocznie [6]. Nieleczona lub niewłaściwie leczona depresja jest główną przyczyną samobójstw [7].

Szacuje się, że 30% pacjentów nie reaguje na klasyczne metody leczenia depresji – gdy nie ma poprawy po co najmniej dwóch terapiach z użyciem leków przeciwdepresyjnych, stwierdza się tzw. depresję lekooporną [2]. U pacjenta z depresją lekooporną występuje kilkukrotnie wyższe ryzyko popełnienia samobójstwa, dwukrotnie wyższe ryzyko hospitalizacji oraz dłuższy o 40% czas hospitalizacji niż u chorych z zaburzeniami depresyjnymi reagującymi na leczenie [8]. Ponadto pacjenci z depresją lekooporną przyjmują 1,4–3 razy więcej leków psychotropowych, a koszty hospitalizacji są ponad sześciokrotnie wyższe w porównaniu do kosztów hospitalizacji pacjentów z depresją reagującą na leczenie [9]. Niewłaściwe leczenie depresji lekoopornej generuje istotne skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne, którym można zapobiegać poprzez opracowanie modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, opartego na aktualnej wiedzy medycznej.

1. Wstęp

Depresja stanowi jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób psychicznych. Szacuje się, że na całym świecie ponad 350 mln osób cierpi na depresję, z czego około 40 mln stanowią mieszkańcy Europy [10]. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych różni się pomiędzy poszczególnymi krajami Unii Europejskiej (UE). Według danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) w 2019 roku najwyższy odsetek osób, u których stwierdzono zaburzenia depresyjne, obserwowano w Grecji (5,5%) i Hiszpanii (5,19%), a najniższy w Polsce (2,48%) [11]. Eksperci Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) wskazują jednak, że różnice w częstości występowania zaburzeń depresyjnych pomiędzy krajami UE mogą wynikać z faktu, że w krajach o większej świadomości społecznej na temat zaburzeń psychicznych, mniejszym poziomie stygmatyzacji chorych i łatwiejszym dostępie do opieki psychiatrycznej chorzy są szybciej diagnozowani i obejmowani opieką psychiatryczną, co przekłada się na statystyki dotyczące częstości występowania depresji [12].

Pandemia COVID-19 istotnie wpłynęła na życie społeczne i gospodarcze. Specjaliści zdrowia publicznego wskazują, że ograniczenia codziennych aktywności życiowych, wynikające z restrykcji przeciwepidemicznych, wielokrotnie stanowiły silny bodziec stresowy, mogący prowadzić do rozwoju zaburzeń zdrowia psychicznego, w tym zaburzeń depresyjnych. Ograniczony dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej w trakcie pandemii COVID-19 oraz rosnąca liczba osób, u których wystąpiły zaburzenia zdrowia psychicznego, mogą znacząco przyczynić się do zwiększenia globalnej liczby przypadków zaburzeń depresyjnych.

Szacuje się, że w Polsce około 1,5 mln osób cierpi na depresję [1, 2]. Ponad 80% przypadków depresji w Polsce dotyczy osób w wieku 30–59 lat [3]. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych jest dwukrotnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn [3]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu depresji wynosiła 249,2 mln złotych [4]. Około 60% kosztów związanych z leczeniem depresji stanowiły świadczenia udzielone na szpitalnych oddziałach psychiatrycznych. W latach 2013–2018 wartość refundacji świadczeń udzielonych w powodu depresji w Polsce wzrosła o 17,2% [4]. Ponadto w okresie od 2013 r. do 2018 r. odnotowano wzrost liczby osób leczonych z powodu depresji w grupach wiekowych poniżej 18. roku życia i powyżej 65. roku życia. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia ponad 97% pacjentów leczonych z powodu depresji w Polsce stanowiły osoby dorosłe [4].

Depresja jest wiodącą przyczyną niesprawności i niezdolności do pracy na świecie [7]. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych liczba zwolnień z tytułu choroby własnej z powodu depresji stale wzrasta [4, 5]. W 2018 r. wystawiano około 300 tys. zwolnień z tytułu choroby własnej z powodu depresji, w 2019 r. wystawiono 318 tys. zwolnień, a w 2020 r. aż 385,8 tys. zwolnień z tytułu choroby własnej z powodu depresji [5]. Blisko połowa zaświadczeń z powodu depresji dotyczyła osób w wieku 35–49 lat. W Polsce w 2017 r. koszty poniesione przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w wyniku absencji chorobowej z powodu zaburzeń depresyjnych wyniosły łącznie 567,6 mln złotych, a koszty renty z tytułu niezdolności do pracy z powodu depresji wyniosły 279 mln złotych [13].

Koszty społeczne zaburzeń depresyjnych w Polsce związane z utraconą produktywnością szacowane są na 1–2,6 mld złotych rocznie [6].

Depresja istotnie wpływa na jakość życia człowieka, relacje międzyludzkie i zdolność do podejmowania aktywności zawodowej. Nieleczona depresja może doprowadzić do samounicestwienia człowieka – u większości chorych pojawiają się myśli samobójcze, 30% podejmuje próby samobójcze, a 15% popełnia samobójstwo. Obecnie są dostępne metody terapeutyczne, które pozwalają na leczenie pacjenta z depresją, zarówno w łagodnym, umiarkowanym, jak i ciężkim stadium choroby. Leczenie nowoczesnymi lekami przeciwdepresyjnymi pozostaje skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla około 70% pacjentów. Pozostałe 30% chorych nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdepresyjne (pierwsza i druga linia leczenia) – w ich przypadku stwierdza się tzw. depresję lekooporną [2, 13, 14].

Najnowsze doniesienia epidemiologiczne wskazują, że liczba pacjentów w Polsce z depresją lekooporną, u których nie doszło do remisji choroby mimo zastosowania dwóch różnych terapii, może wynosić około 35 tys. osób [2].

2. Depresja lekooporna jako istotny problem kliniczny

Depresję oporną na leczenie (ang. *Treatment-Resistant Depression*, TRD) można zdefiniować jako zaburzenie depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne, które stosowano w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas (6–8 tygodni/każda kuraacja) w obecnym epizodzie depresji [13, 14].

Depresję lekooporną najczęściej obserwuje się u pacjentów ze współchorobowością somatyczną (szczególnie u pacjentów z cukrzycą, reumatoidalnym zapaleniem stawów, niedoczynnością tarczycy). Ponadto do istotnych powodów i czynników ryzyka lekooporności depresji należą:

- stosowanie leku przeciwdepresyjnego zbyt krótko lub w zbyt małej dawce;
- brak współpracy z pacjentem (niskie *compliance* i *adherence*);
- czynniki zewnętrzne (np. problemy w relacjach rodzinnych lub problemy socjoekonomiczne).

Depresja lekooporna stanowi istotny problem kliniczny. U pacjenta z depresją lekooporną występuje istotnie większe ryzyko popełnienia samobójstwa, dwukrotnie wyższe ryzyko hospitalizacji oraz dłuższy czas hospitalizacji (o około 40%) [8]. Ponadto u pacjentów z depresją lekooporną obserwuje się niższe prawdopodobieństwo remisji funkcjonalnej i wyższe ryzyko nawrotu choroby niż u chorych z zaburzeniami depresyjnymi reagującymi na leczenie [8, 9]. Pacjenci z depresją lekooporną przyjmują 1,4–3 razy więcej leków psychotropowych [9]. Ponadto koszty hospitalizacji pacjentów z depresją lekooporną są ponad sześciokrotnie wyższe w porównaniu do kosztów hospitalizacji pacjentów z depresją reagującą na leczenie [9].

Z uwagi na istotne zdrowotne, społeczne i ekonomiczne następstwa wynikające z występowania depresji lekoopornej niezbędne jest zapewnienie dostępu do metod terapeutycznych, pozwalających na bezpieczne i skuteczne leczenie pacjentów z depresją lekooporną.

3. Możliwości terapeutyczne w zakresie leczenia depresji lekoopornej w Polsce

Opublikowane w 2021 r. krajowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych dotyczące leczenia depresji lekoopornej [15] obejmują następujące strategie terapeutyczne:

- optymalizację dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego;
- zmianę leku przeciwdepresyjnego (najlepiej na lek z innej grupy farmakologicznej);
- łączenie leków przeciwdepresyjnych (np. SSRI z mirtazapiną);
- potencjalizację (np. dołączając do leku/leków przeciwdepresyjnych lit, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji lub hormony tarczycy);
- terapie nefarmakologiczne (m.in. elektrowstrząsy, stymulacja nerwu błędnego, głęboka stymulacja mózgu, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna).

Każda z wyżej wymienionych strategii terapeutycznych może być uzupełniona o oddziaływania psychoterapeutyczne.

W Polsce najczęściej stosowanymi terapiami w leczeniu depresji lekoopornej są leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [2]. Analiza postępowania terapeutycznego u 396 pacjentów z depresją lekooporną będących pod opieką 76 lekarzy psychiatrów w Polsce wykazała, że 83,6% pacjentów otrzymywało SSRI, a 72,2% otrzymywało SNRI [2]. Postępowanie to jest zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, niemniej jednak u części pacjentów może być niewystarczające. Praktyka kliniczna wskazuje, że obecnie dostępne leki mogą osiągać pełną skuteczność dopiero po upływie kilku tygodni, co często prowadzi do chorobowości, obniżenia jakości życia i wzrostu ryzyka samobójstwa (nawet 7-krotnego). Po zastosowaniu leków w drugiej i dalszych liniach terapii zmniejsza się odsetek remisji. Ponadto leczenie depresji najczęściej koncentruje się na samym szlaku monoaminergicznym, w następstwie czego skuteczność kolejnych terapii jest mniejsza i nie pozwala na osiągnięcie długoterminowej remisji.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że pomimo stosowania różnych schematów terapeutycznych u około 30% pacjentów z depresją nie udaje się osiągnąć zadowalających efektów terapeutycznych [13–15]. Depresja lekooporna stanowi istotne wyzwanie kliniczne. W związku z tym środowisko naukowe podejmuje działania na rzecz poprawy skuteczności leczenia depresji lekoopornej, m.in. poprzez intensyfikację leczenia farmakologicznego lub połączenie leczenia farmakologicznego i metod pozafarmakologicznych. W 2019 r. Europejska Agencja Leków (EMA) dopuściła do leczenia depresji lekoopornej nową substancję – esketaminę w formie donosowej [16].

Esketamina to lewoskrętny enancjomer ketaminy. Jest nioselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA) glutaminergicznego [17]. Mechanizm działania eske-

taminy jako antagonisty receptora NMDA obejmuje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego, co nasila sygnalizację neurotroficzną i w efekcie przyczynia się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych [17].

Lek ten jest podawany w formie aerozolu do nosa (dwa razy w tygodniu) i stosowany jest w połączeniu z SSRI lub SNRI [18]. Biodostępność esketaminy przy podaniu donosowym szacuje się na 45%. W przeciwieństwie do innych dostępnych metod terapii depresji lekoopornej, esketamina charakteryzuje się szybszym początkiem działania oraz mniej inwazyjnym i rzadszym dawkowaniem, np. w porównaniu z dożylną lub domięśniową drogą podania niektórych leków bądź koniecznością zastosowania znieczulenia ogólnego, interwencji chirurgicznej lub ekspozycji na działanie prądu elektrycznego. Esketamina wyróżnia się szybkim czasem działania – efekt terapeutyczny można zaobserwować już po 24 godz. od podania leku, co ma istotne znaczenie dla ograniczenia ryzyka prób samobójczych i pozwala chorym na sprawny powrót do pełnienia ról społecznych i wykonywania obowiązków zawodowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo esketaminy oceniano w trzech krótkoterminowych (28 dni) [19–21] oraz dwóch długoterminowych [22, 23] randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych III fazy u dorosłych pacjentów z depresją lekooporną (Tabela 1). Badania kliniczne prowadzono wśród dorosłych pacjentów z depresją oporną na leczenie, którzy spełnili kryteria DSM-5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiednim dawkowaniu i przez właściwy czas trwania terapii.

Tabela 1. Podsumowanie badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo esketaminy w leczeniu depresji lekoopornej

Akronim badania	Populacja badana	Interwencja	Główne wyniki
TRANSFORM-1 [19]	342 dorosłych w wieku 18–64 lat (70,5% kobiet) z depresją oporną na leczenie, którzy spełnili kryteria DSM-5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiednich dawkach i przez właściwy czas trwania terapii.	Trzy grupy terapeutyczne: (1) esketamina 56 mg + doustny antydepresant; (2) esketamina 84 mg + doustny antydepresant; (3) doustny antydepresant + placebo aerosol do nosa. Czas obserwacji: 28 dni Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej esketaminy analizowano poprzez ocenę poprawy stanu pacjenta z użyciem skali MADRS (<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>).	– stwierdzono klinicznie znaczący wpływ leczenia na zmianę całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcji na korzyść produktu leczniczego esketamina + antydepresant w porównaniu z nowo rozpoczętym doustnym antydepresantem + placebo; – analiza grupy otrzymującej 56 mg esketaminy wykazała istotną statystycznie różnicę – 4,1 punktu w skali MADRS ($p = 0,027$); – wpływ leczenia w grupie esketamina 84 mg + doustny antydepresant w porównaniu z doustnym antydepresantem + placebo nie był statystycznie istotny.
TRANSFORM-2 [20]	223 dorosłych w wieku 19–64 lat (61,9% kobiet) z depresją oporną na leczenie, którzy spełnili kryteria DSM-5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiednich dawkach i przez właściwy czas trwania terapii.	Badanie zmiennych dawek dwie grupy terapeutyczne: (1) esketamina (56 mg lub 84 mg) + doustny antydepresant; (2) doustny antydepresant + placebo aerosol do nosa Czas obserwacji: 28 dni Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej esketaminy analizowano poprzez ocenę poprawy stanu pacjenta z użyciem skali MADRS.	– w 28. dniu 67% pacjentów przydzielonych losowo do grupy badanej przyjmowało esketaminę w dawce 84 mg; – zmiana wyniku w skali MADRS w 28. dniu obserwacji była istotnie większa w grupie pacjentów otrzymujących esketaminę + nowo zainicjowany doustny antydepresant w porównaniu z grupą leczoną nowo rozpoczętym doustnym antydepresantem + placebo aerosol do nosa; – 69,3% pacjentów w grupie esketamina + doustny antydepresant wykazało odpowiedź w 28. dniu leczenia vs. 52% w grupie komparatora; – w 28. dniu obserwacji 52,5% pacjentów stosujących było w remisji vs. 31% w grupie komparatora; – 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.
TRANSFORM-3 [21]	137 dorosłych w wieku 65–86 lat (62% kobiet) z depresją oporną na leczenie, którzy spełnili kryteria DSM-5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiednich dawkach i przez właściwy czas trwania terapii.	Badanie zmiennych dawek dwie grupy terapeutyczne: (1) esketamina (28 mg, 56 mg lub 84 mg) + doustny antydepresant; (2) doustny antydepresant + placebo aerosol do nosa Czas obserwacji: 28 dni Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej esketaminy analizowano poprzez ocenę poprawy stanu pacjenta z użyciem skali MADRS.	– w 28. dniu 64% pacjentów przydzielonych losowo do grupy badanej otrzymywało esketaminę w dawce 84 mg, 25% w dawce 56 mg, a w 10% dawce 28 mg; – w całej badanej populacji (65 lat i więcej) nie wykazano istotnych różnic między grupą leczoną esketaminą a grupą otrzymującą placebo, przy czym istotność statystyczną wykazano w podgrupie wiekowej 65–74 lat.

SUSTAIN-1 [22]	badanie prowadzono w grupach równoległych (437 pacjentów bezpośrednio włączonych; 150 przeniesionych z badania TRANSFORM-1 i 118 przeniesionych z badania TRANSFORM-2); 297 dorosłych w wieku 19–64 lat (66,3% kobiet) z depresją oporną na leczenie, którzy po 16-tygodniowym leczeniu (4-tygodniowej otwartej fazie indukcji i 12-tygodniowej fazie optymalizacji) zostali poddani randomizacji.	Po 16-tygodniowym leczeniu (56 mg lub 84 mg esketaminy + doustny antydepresant) pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną (utrzymująca się poprawa w skali MADRS o co najmniej 50% względem wartości początkowej; n = 121) lub stabilną remisję (utrzymujący się spadek punktacji w skali MADRS poniżej 12 punktów względem wartości początkowej; n = 176) podzielono na dwie grupy: (1) kontynuacja leczenia esketaminą + doustny antydepresant; (2) doustny antydepresant + placebo aerozol do nosa.	- wśród chorych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź kliniczną (bez remisji), 25,8% pacjentów w grupie esketamina + doustny antydepresant i 57,6% w grupie placebo + doustny antydepresant doświadczyło nawrotu choroby ($p < 0,001$); - wśród chorych, którzy osiągnęli stabilną remisję i otrzymywali w leczeniu podtrzymującym esketaminę + doustny antydepresant uzyskano niższy odsetek nawrotów niż w grupie placebo (26,7% vs. 45,3%; $p = 0,003$).
SUSTAIN-2 [23]	82 dorosłych (średnia wieku na początku badania 52,2 lat; 62,2% kobiet) z depresją oporną na leczenie, którzy spełnili kryteria DSM-5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne, stosowane w odpowiednich dawkach i przez właściwy czas trwania terapii.	Esketaminę (28, 56 lub 84 mg) wraz z doustnym antydepresantem podawano dwa razy w tygodniu w 4-tygodniowej fazie indukcji oraz raz w tygodniu lub co drugi tydzień tym pacjentom, którzy zareagowali na leczenie i rozpoczęli 48-tygodniowy okres faz optymalizacji i podtrzymującej (150 pacjentów zakończyło fazę podtrzymującą).	- esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszała ryzyko nawrotu o 51% wśród pacjentów, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź kliniczną w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo; - najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów leczonych esketaminą (po randomizacji) były przemijające zaburzenia smaku, zawroty głowy, dysocjacja i senność. - esketamina w leczeniu podtrzymującym (> 1 rok) wykazywała zadowalający poziom tolerancji, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do obserwowanego w badaniach krótkoterminowych; - większość objawów niepożądanych występowała w dniu podania leku, miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała tego samego dnia; - objawy dysocjacyjne po podaniu leku były przemijające i na ogół ustępowały w ciągu 1,5 godziny.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że esketamina stanowi bezpieczną i skuteczną metodę terapii pacjentów z depresją lekooporną. Esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym działa szybko, wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej oraz utrzymuje ten efekt terapeutyczny w czasie. Terapia z zastosowaniem esketaminy zmniejsza ryzyko nawrotu o 51% wśród pacjentów, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź kliniczną w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwdepresyjnym [22, 23].

Profil bezpieczeństwa esketaminy w połączeniu z doustnym antydepresantem daje się łatwo kontrolować. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi przy stosowaniu esketaminy są: za-

wroty głowy (31%), dysocjacja (27%), nudności (27%), ból głowy (23%), senność (18%), zaburzenia smaku (18%), uczucie wirowania (16%), niedoczulica (11%), wymioty (11%) i zwiększenie ciśnienia krwi (10%) [18, 22, 23].

Podanie donosowe esketaminy może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi, które osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania leku i trwa około 1–2 godzin [18]. Ze względu na ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi pacjenta przed i po przyjęciu esketaminy. Z uwagi na możliwość wystąpienia krótkotrwałych zaburzeń dysocjacyjnych, neurologicznych i wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, esketamina powinna być podawana pod bezpośred-

nim nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Podanie, jak i obserwacja po podaniu leku powinny odbyć się na terenie placówki ochrony zdrowia.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych dotyczące leczenia depresji lekoopornej [15] rekomendują dodanie esketaminy do leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z rozpoznaniem depresji opornej na dwie linie leczenia, u których wykonano analizę możliwych przyczyn lekooporności. Stosowanie esketaminy u pacjentów z depresją lekooporną jest rekomendowane również przez europejskie wytyczne kliniczne [24].

Pomimo uwzględnienia esketaminy w krajowych wytycznych dotyczących postępowania z pacjentem z depresją lekooporną, z uwagi na brak refundacji tylko niewielki odsetek pacjentów z depresją lekooporną w Polsce jest leczony esketaminą.

Doświadczenia kliniczne, jak również wyniki analizy danych rzeczywistych (ang. *real-world data*; RWD) [25] wskazują na konieczność opracowania modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, który umożliwiłby dostęp do bezpiecznego i skutecznego leczenia. Dane epidemiologiczne na temat rosnącej częstości występowania depresji, negatywny wpływ pandemii COVID-19 na stan zdrowia psychicznego Polaków, jak również wysokie koszty pośrednie wynikające z nieleczonej lub niewłaściwie leczonej depresji wskazują, że zapewnienie skutecznej opieki nad pacjentem z depresją (w tym depresją lekooporną) powinno stanowić jeden z priorytetów polityki zdrowotnej państwa. W obliczu dostępnych danych naukowych na temat rekomendowanych ścieżek terapeutycznych w poszczególnych grupach pacjentów z depresją, wdrożenie modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną może stanowić przykład sukcesu w opiece nad pacjentem z chorobą psychiczną, który jest niezwykle potrzebny w polskiej psychiatrii zmagającej się z licznymi problemami organizacyjnymi.

Poza farmakoterapią w leczeniu depresji lekoopornej możliwe do zastosowania są nefarmakologiczne terapie biologiczne (m.in. elektrowstrząsy, stymulacja nerwu błędnego, głęboka stymulacja mózgu, przeczaszkowa stymulacja magnetyczna) oraz

oddziaływania psychoterapeutyczne [13]. Zabiegi elektrowstrząsowe stanowią bezpieczną i skuteczną metodę nefarmakologicznego leczenia depresji lekoopornej [26, 27]. Elektrowstrząsy są rekomendowane u określonych grup pacjentów, u których zachodzi pilna potrzeba uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie, m.in. z uwagi na epizod ciężkiej depresji zagrażającej życiu, występowanie myśli i tendencji samobójczych lub wyniszczenie organizmu na skutek zaprzestania przyjmowania posiłków i płynów [13]. **Zabiegi elektrowstrząsowe wykonuje się 2-3 razy w tygodniu, a ich liczba zależy od tempa poprawy stanu zdrowia pacjenta (najczęściej od 8 do 12 zabiegów). Zabiegi wykonuje się w znieczuleniu ogólnym i wymagają hospitalizacji pacjenta, co stanowi istotne wyzwanie organizacyjne i finansowe dla systemu ochrony zdrowia [27].** Pomimo udowodnionego bezpieczeństwa i skuteczności elektrowstrząsów dostęp do tej formy terapii jest w Polsce istotnie ograniczony (m.in. z uwagi na wysokie koszty zabiegów oraz konieczność zapewnienia opieki anestezjologicznej). Według danych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (stan na dzień 1 lutego 2020 r.), w Polsce funkcjonuje 21 ośrodków wykonujących zabiegi elektrowstrząsowe [27]. W 4 województwach (np. Świętokrzyskie, Opolskie, Warmińsko-Mazurskie, Podkarpackie) brak jest ośrodków oferujących ten rodzaj terapii. Według danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2016 r. świadczenie zdrowotne leczenie elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi w ramach katalogu świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień otrzymało jedynie 521 chorych z zaburzeniami psychicznymi (kody od F20 do F39 według klasyfikacji ICD-10). W 2017 r. odnotowano już łącznie tylko 341 osób, które otrzymały świadczenie leczenia elektrowstrząsami chorych z zaburzeniami psychicznymi. W trakcie pandemii COVID-19 dostęp do zabiegów elektrowstrząsowych był jeszcze bardziej utrudniony, a liczba osób, które uzyskały to świadczenie ulegała dalszemu zmniejszeniu. Bariera dostępu stanowi jedno z kluczowych ograniczeń, uniemożliwiających powszechny dostęp do zabiegów elektrowstrząsowych u pacjentów depresją lekooporną [27]. W przypadku pacjentów z ciężką depresją konieczność

podróży do ośrodka oddalonego o kilkaset kilometrów (często w innym województwie) oraz konieczność co najmniej 6-tygodniowej hospitalizacji stanowi istotne ograniczenie, które negatywnie wpływa na możliwość rozpoczęcia, jak również pełnego wykorzystania terapii. Ponadto terapia elektrowstrząsami często wiąże się również ze stygmatyzacją pacjentów oraz obawami związanymi z samą procedurą, co również wpływa na brak zgody pacjenta na zastosowanie tej formy leczenia.

Biorąc pod uwagę liczbę wykonywanych procedur niefarmakologicznych w odniesieniu do szacowanej liczby pacjentów z depresją lekooporną, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło poprawy, można wysunąć wniosek, że obecnie w Polsce standardem opieki nad pacjentem jest stosowanie terapii farmakologicznych. Tym samym metody niefarmakologiczne nie stanowią terapii z wyboru i stosowane są u pojedynczych pacjentów.

Dostępne metody terapeutyczne różnią się mechanizmami działania. Wybór metody terapeutycznej wymaga dostosowania do indywidualnej sytuacji pacjenta, w tym stanu zdrowia (kryteria medyczne), jak również otoczenia społeczno-ekonomicznego pacjenta. Z uwagi na rosnące zdrowotne, społeczne i gospodarcze skutki występowania depresji lekoopornej w Polsce zasadne wydaje się dążenie do upowszechnienia dostępu do terapii dotychczas niedostępnych w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych. Zwiększenie dostępności do poszczególnych metod terapeutycznych powinno uwzględniać wdrożenie modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, który minimalizuje występowanie barier dostępu (np. odległość od ośrodka). Należy dążyć do upowszechniania metod leczenia ograniczających ryzyko stygmatyzacji pacjentów, zapewniające komfort leczenia, który jest niezwykle istotny w przypadku pacjentów z zaburzeniami zdrowia psychicznego.

Wybór metody terapeutycznej wymaga uwzględnienia perspektywy pacjenta. Pacjent z depresją lekooporną często wymaga opieki i wsparcia ze strony osób bliskich. Czasowa niezdolność do wykonywania aktywności zawodowej wpływa negatywnie na sytuację materialną chorego. Ponadto brak możliwości wykonywania codziennych prac domowych powoduje koniecz-

ność zaangażowania opiekunów, co również obciąża budżet pacjentów i ich rodzin. Leczenie elektrowstrząsami wymaga kilkutygodniowej hospitalizacji pacjenta, często w placówce oddalonej o kilkaset kilometrów od miejsca zamieszkania pacjenta. Dojazd do szpitala, koszty zakwaterowania poza miejscem zamieszkania, ponoszone przez chorego i osoby towarzyszące (opiekunów), jak również wydatki na zapewnienie opieki nad dziećmi podczas nieobecności chorego lub osób towarzyszących (opiekunów), zależą od wybranej metody terapeutycznej. W dodatku długotrwałe przebywanie poza miejscem zamieszkania znacząco utrudnia pacjentowi utrzymanie relacji z rodziną i bliskimi. Zastosowanie leczenia umożliwiającego osiągnięcie pierwszych efektów terapeutycznych w relatywnie krótkim czasie, tak jak ma to miejsce w przypadku leczenia esketaminą może znacząco przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów z depresją lekooporną. Poza tym brak konieczności hospitalizacji w przypadku leczenia esketaminą (w przeciwieństwie do zabiegów elektrowstrząsowych) znacząco ogranicza koszty bezpośrednie i pośrednie, ponoszone przez pacjenta i jego bliskich w związku z występowaniem choroby. Przebywanie na oddziale zamkniętym w placówce psychiatrycznej może prowadzić do stygmatyzacji pacjentów, której można uniknąć poprzez stosowanie technologii lekowych podawanych w warunkach ambulatoryjnych. Wykorzystanie bezpiecznych i skutecznych terapii, które poprawiają stan kliniczny pacjenta, ale również jego jakość życia, powinno stanowić priorytet nowoczesnego systemu ochrony zdrowia.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne, rozpowszechnienie poszczególnych terapii w leczeniu depresji lekoopornej w Polsce, aspekty ekonomiczne oraz dobro i preferencje pacjentów, można stwierdzić, że terapie biologiczne, jak np. elektrowstrząsy (traktowane jako terapia ratująca życie), powinny być brane pod uwagę po wyczerpaniu możliwości skutecznego leczenia farmakologicznego, w tym leczenia przy użyciu esketaminy donosowej.

4. Model opieki nad pacjentem z depresją lekooporną

Zgodnie z obowiązującym w medycynie konsensem, w psychiatrii, podobnie jak w innych wyspecjalizowanych dziedzinach medycyny, dąży się do spersonalizowanego podejścia do pacjenta i dopasowania różnych form terapii do indywidualnego profilu pacjenta.

Nieleczona lub niewłaściwie leczona depresja często prowadzi do samobójstwa. Brak skutecznego leczenia depresji istotnie wpływa na obniżenie jakości życia chorego i zdolność do podejmowania codziennych aktywności (w tym aktywności zawodowej), generując jednocześnie bardzo wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie dla gospodarki.

Model opieki nad pacjentem z depresją lekooporną powinien stanowić drogowskaz definiujący ścieżkę pacjenta i postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne na każdym z etapów opieki nad pacjentem – od rozpoznania depresji do wdrożenia i monitorowania skuteczności leczenia.

Depresja lekooporna stanowi istotne wyzwanie kliniczne, a jej diagnoza wymaga szeregu badań diagnostycznych wykluczających obecność czynników, mogących powodować tzw. rzekomą lekooporność. Szczególną uwagę należy poświęcić rozpoznaniu potencjalnych współistniejących zaburzeń psychicznych, np. zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych lub też chorób somatycznych, które mogą stanowić czynnik zakłócający terapię przeciwdepresyjną. Oprócz diagnozy psychiatrycznej istotna jest również diagnoza w procesie psychoterapeutycznym. W procesie diagnozy depresji lekoopornej należy uwzględnić m.in. aspekty rozwojowe, pierwsze wystąpienie objawów afektywnych, deficytów poznawczych i emocjonalnych, kształtowanie się osobowości, doświadczenia traum i stresorów, podatność genetyczną, a także kontekst rodzinny i środowiskowy. Ponadto w procesie diagnostycznym należy zweryfikować, czy pacjent przestrzega zaleceń lekarskich (np. czy przyjmuje leki w określonej przez lekarza dawce, czy stosuje leczenie przez określony czas).

W celu zapewnienia osobom z zaburzeniami psychicznymi kompleksowej, wielostronnej i powszechnej dostępnej opieki zdrowotnej oraz innych form

opieki i pomocy, niezbędnych do życia w środowisku rodzinnym i społecznym, w 2010 r. ustanowiono Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego, początkowo na lata 2011–2015, a następnie dokonano aktualizacji programu na lata 2017–2022 [28]. Jednym z celów programu jest skoordynowanie dostępnych form opieki i pomocy, a także upowszechnienie środowiskowego modelu psychiatrycznej opieki zdrowotnej. Cel ten ma być osiągnięty m.in. poprzez rozwój Centrum Zdrowia Psychicznego (CZP). Zgodnie z definicją zawartą w Ustawie o ochronie zdrowia psychicznego Centrum Zdrowia Psychicznego to podmiot leczniczy prowadzący Centrum Zdrowia Psychicznego zapewnia kompleksową opiekę zdrowotną nad osobami z zaburzeniami psychicznymi na określonym obszarze terytorialnym w formie pomocy doraźnej, ambulatoryjnej, dziennej, szpitalnej i środowiskowej [26]. W ramach sieci CZP planowane było wdrożenie standardów i rekomendacji postępowania medycznego, zapewniających dostęp do bezpiecznej i skutecznej opieki psychiatrycznej. W listopadzie 2021 r. działały 33 Centra Zdrowia Psychicznego, które obejmowały opieką około 12% populacji Polski. Większość działań realizowanych przez CZP miała charakter programów pilotażowych o ograniczonym zasięgu.

W trakcie ponad 10 lat obowiązywania Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego nie opracowano modelu opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, pomimo faktu, że lekooporna depresja stanowi 30% wszystkich przypadków depresji.

Obecnie zasady opieki nad pacjentem z depresją lekooporną określają wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych dotyczące leczenia depresji lekoopornej, które określają 5 strategii terapeutycznych [15]. Wytyczne te są zgodne z europejskimi wytycznymi klinicznymi [24]. Niemniej jednak, nie wszystkie możliwości terapeutyczne określone w wytycznych mogą znaleźć powszechne zastosowanie w terapii pacjentów z depresją lekooporną w Polsce (m.in. z uwagi na brak jasno określonej ścieżki pacjenta, dostępu do opieki psychiatrycznej lub barier finansowych).

Metodą z wyboru u pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie, spełniającą warunki randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, jest donosowe podanie esketaminy w skojarzeniu z lekiem z grupy SSRI/SNRI. Pomimo udowodnionej skuteczności tej terapii nie jest ona powszechnie stosowana w Polsce z uwagi na brak refundacji. Doświadczenia z praktyki klinicznej w USA i krajach Europy Zachodniej wskazują, że 50–70% pacjentów z depresją lekooporną uzyskuje, często w ciągu pierwszej doby, poprawę stanu klinicznego, a nawet remisję objawów. Możliwość leczenia esketaminą stwarza istotną szansę poprawy stanu zdrowia u osób, które od wielu lat zmagają się z depresją lekooporną. Wysoka skuteczność terapii esketaminą, w efekcie której dochodzi do przełamania lekooporności depresji, pozwala na znaczącą poprawę jakości życia pacjenta, a także powrót do aktywności zawodowej i pełnienia ról społecznych, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie absencji chorobowej i obciążenia chorobą rodziny i najbliższego otoczenia pacjenta.

Koszt cyklu leczenia esketaminą szacowany jest na kilkadziesiąt tysięcy złotych. Obecnie lek ten nie jest objęty refundacją. Bariera finansowa sprawia, że tylko niewielki odsetek pacjentów z depresją lekooporną w Polsce podejmuje leczenie esketaminą z własnych środków. Podobnie jak w przypadku innych, nowych i kosztochłonnych technologii medycznych, potrzebne jest stworzenie programu lekowego, który umożliwiłby ściśle określonej grupie pacjentów z depresją lekooporną, korzystających dotychczas z klasycznych metod terapeutycznych, dostęp do bezpiecznego i skutecznego leczenia. **Możliwość terapii w ramach programu lekowego pozwoli na zapewnienie bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii grupie pacjentów z depresją lekooporną najbardziej potrzebującym leczenia, z uwagi na niepowodzenie dotychczasowych działań terapeutycznych, ale również umożliwi kontrolowanie terapii i postępów terapeutycznych poprzez wykluczenie zjawiska przerywania leczenia z przyczyn ekonomicznych.**

Na podstawie obecnej sytuacji epidemiologicznej dotyczącej występowania depresji w Polsce szacuje się, że liczba pacjentów z rozpoznaną depresją le-

kooporną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi około 22–35 tys. osób, z czego **około 2 tys. pacjentów mogłoby rozpocząć leczenie esketaminą po objęciu refundacją.** Stosowanie leku w ramach programu lekowego pozwoli zarówno na spełnienie wymogu określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącego stosowania leku pod kontrolą personelu, jak również umożliwi dokładne monitorowanie przebiegu terapii, określenie skuteczności leczenia oraz sprawne wprowadzenie postępowania w przypadku pojawienia się działań niepożądanych [18]. W ramach prac nad modelem opieki nad pacjentem z depresją lekooporną, oprócz jasnego zdefiniowania populacji kwalifikujących się do programu, należy precyzyjnie zdefiniować warunki podawania leku. Lek ten jest podawany donosowo, w pierwszym miesiącu kuracji dwa razy w tygodniu. **Jednym z sugerowanych modeli podawania leku jest terapia w warunkach ambulatoryjnych.** Z uwagi na możliwość wystąpienia krótkotrwałych zaburzeń dysocjacyjnych oraz przemijający wzrost ciśnienia tętniczego krwi, czas przebywania pacjenta w placówce medycznej można oszacować na 2 godziny. Po podaniu leku pacjent, przebywając w odpowiednim pomieszczeniu, obserwuje swój stan zdrowia, a w przypadku wystąpienia niepokojących objawów zawiadamia personel medyczny. Opracowanie ścieżki postępowania „przyjaznej dla pacjenta” jest jednym z kluczowych działań, pozwalających na osiągnięcie wysokiego odsetka pacjentów, kontynuującego leczenie i przestrzegającego zaleceń lekarskich.

Ponadto model opieki nad pacjentem z depresją lekooporną powinien również uwzględniać działania wspierające, w tym psychoedukację, poradnictwo w zakresie zdrowego stylu życia (szczególnie zasad zdrowego żywienia i diety zapewniającej pokrycie zapotrzebowania na niezbędne składniki odżywcze) oraz korzystanie z portali pomocowych.

Wraz z rozpowszechnieniem częstości stosowania esketaminy u pacjentów z depresją lekooporną w Polsce należy rozważyć prowadzenie badań oceniających długofalowe efekty stosowania esketaminy w różnych kohortach pacjentów. Analiza danych rzeczywistych (RWD) może stanowić podstawę do udoskonalenia wytycznych klinicznych

oraz identyfikacji grup pacjentów, u których leczenie esketaminą przynosi najlepsze efekty. Wyniki krajowych badań oceniających użycie esketaminy w warunkach rzeczywistych mogą stanowić wsparcie procesu edukacyjnego lekarzy na temat depresji lekoopornej. Istotną byłaby również wymiana doświadczeń pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie esketaminą w ramach programu lekowego. Szczególną uwagę należałoby poświęcić upowszechnianiu doświadczeń we współpracy z pacjentem leczonym

esketaminą donosową oraz wymianie doświadczeń z postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia stanów wymagających szczególnej uwagi (np. pacjent, u którego występują stany dysocjacji, zaburzenia świadomości, podwyższone ciśnienie krwi) przy podawaniu esketaminy donosowo.

Nieodłącznym elementem edukacji medycznej powinna być budowa świadomości lekarzy, zwłaszcza lekarzy POZ na temat depresji, w tym depresji lekoopornej oraz nauka aktywnego słuchania i empatii.

Piśmiennictwo

1. Kiejna A., Moskalewicz J., Rabcenko D., Wojtyniak B., Zagdańska M., *Epidemiology of Psychiatric Disorders and the Availability of Psychiatric Health Care EZOP – Poland. Mental Condition of Polish Inhabitants*, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw 2012.
2. Gałęcki P., Samochowiec J., Mikułowska M., Szulc A., *Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment*, „J Clin Med.” 2022;11(3), s. 480.
3. Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T. i wsp., *Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku – badanie EZOP Polska*, „Psychiatr Pol.” 2015;49(1), s. 15–27.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji, *NFZ o Zdrowiu – Depresja*, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa 2020.
5. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Departament Statystyki i Prognoz Aktuariatnych. *Absencja chorobowa w 2020 roku*. Dostępne z: <https://www.zus.pl/documents/10182/39590/Absencja+chorobowa+w+2020+roku.pdf/3228aa46-e37b-fc6c-66e4-0ccb3fd72b87> (dostęp: 4.03.2022).
6. Gałązka-Sobota M., Drapała A., Karczewicz E. i wsp., *Depresja – Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych*, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014.
7. World Health Organization, *Depression*, Dostępne z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (dostęp: 4.03.2022).
8. Fekadu A., Wooderson S.C., Markopoulou K. i wsp., *What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies*, „J Affect Disord.” 2009;116(1–2), s. 4–11.
9. Crown W.H., Finkelstein S., Berndt E.R. i wsp., *The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs*, „J Clin Psychiatry” 2002;63(11), s. 963–71.
10. World Health Organization, Regional Office for Europe, *Depression*, Dostępne z: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/areas-of-work/depression> (dostęp: 4.03.2022).
11. Dattani S., Ritchie H., Roser M., *Mental Health*, 2021, Dostępne z: <https://ourworldindata.org/mental-health> (dostęp: 4.03.2022).
12. Organisation for Economic Co-operation and Development, *Mental Health*, Dostępne z: <https://www.oecd.org/health/health-systems/mental-health.htm> (dostęp: 4.03.2022).

13. Gałęcki P., Bliźniewska-Kowalska K., *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii*, „Psychiatr Pol.” 2021;55(1), s. 7–21.
14. Voineskos D., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M., *Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies*, „Neuropsychiatr Dis Treat.” 2020;16, s. 221–234.
15. Samochowiec J., Dudek D., Kucharska-Mazur J. i wsp., *Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. psychiatrii dorosłych*, „Psychiatr Pol.” 2021;55(2), s. 235–259.
16. European Medicines Agency, *Spravato (esketamine)*, Dostępne z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato#authorisation-details-section> (dostęp: 4.03.2022).
17. Bozyski K.M., Crouse E.L., Titus-Lay E.N. i wsp., *Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression*, „Ann Pharmacother.” 2020;54(6), s. 567–576.
18. Europejska Agencja Leków, *Spravato (esketamina), Aneks I – Charakterystyka produktu leczniczego*, Dostępne z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 4.03.2022).
19. Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J. 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), s. 616–630.
20. Popova V., Daly E.J., Trivedi M. 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), s. 428–438.
21. Ochs-Ross R., Daly E.J., Zhang Y. i wsp., *Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3*, „Am J Geriatr Psychiatry” 2020;28(2), s. 121–141.
22. Daly E.J., Trivedi M.H., Janik A. 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” 2019;76(9), s. 893–903.
23. Wajs E., Aluisio L., Holder R. i in., *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2)*, „J Clin Psychiatry” 2020 Apr 28;81(3):19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891. PMID: 32316080.
24. Kasper S., Cubała W.J., Fagiolini A. i wsp., *Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance*, „The World Journal of Biological Psychiatry” 2021;22(6), s. 468–482.
25. Samalin L., Rothärmel M., Mekaoui L. i wsp., *Esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression: the real-world experience in the French cohort early-access programme*, „Int J Psychiatry Clin Pract.” 2022, s. 1–11. doi: 10.1080/13651501.2022.2030757.
26. Chen J.J., Zhao L.B., Liu Y.Y. i wsp., *Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis*, „Behav Brain Res.” 2017;320, s. 30–36.
27. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, *Leczenie elektrowstrząsowe w Polsce [UPDATE]*, Dostępne z: https://psychiatria.org.pl/news,tekst,397,leczenie_elektrowstrzasowe_w_polsce_update (dostęp: 2.04.2022).
28. Ministerstwo Zdrowia, *Narodowy Program Ochrony Zdrowia Psychicznego*, Dostępne z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1> (dostęp: 4.03.2022).

