



FUNDACJA
NIE WIDĄĆ PO MNIE



PORADNIK: DEPRESJA LEKOOPORNA

Autor: Prof. Piotr Gątecki

Depresja lekooporna:
Ryzyko wystąpienia i leczenie w
ramach programu lekowego B.147



Polskie Towarzystwo Psychiatryczne



Polska Federacja Szpitali

Wstęp

Depresja lekooporna dotyka 25-30% chorujących. W Polsce cierpi na nią ok. 600 tys. osób. Należy jednak pamiętać, że samo zaburzenie nie jest jednostką chorobową zarówno według obowiązującej klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-5), jak i Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń WHO (ICD-10 oraz obecnie wdrażanej ICD-11).

Depresja lekooporna jest to epizod depresyjny, który jest oporny na leki. Oznacza to, że znalezienie odpowiedniego schematu terapeutycznego - zarówno w formie farmakoterapii, jak i alternatywnych metod leczenia - wymaga głębszego procesu analitycznego samego pacjenta, uwarunkowań charakterologicznych, otoczenia i jego wpływu na samopoczucie chorego.

Dobłą wiadomością jest fakt, że **istnieją skuteczne metody terapeutyczne**. Obok farmakoterapii lekami z grupy SSRI i SNRI dostępne są również alternatywne metody, które dzięki postępowi technologicznemu i intelektualnemu są coraz skuteczniejsze. W lipcu 2023 r. w Polsce uruchomiono również **program lekowy leczenia depresji lekoopornej**. To szansa dla wielu pacjentów, którzy do tej pory nie zareagowali pozytywnie na farmakoterapię pierwszego i drugiego rzutu. W ramach programu lekowego pacjenci mogą zakwalifikować się do leczenia esketaminą donosową, co daje szansę na osiągnięcie remisji u ponad 50% pacjentów.

Niniejszy poradnik przybliży program lekowy - wymagania kwalifikacyjne, warunki i kryteria wyłączenia, a także przebieg leczenia. Zaczniemy jednak od wyjaśnienia, jakie mogą być źródła podwyższonego ryzyka wystąpienia epizodu depresyjnego opornego na leczenie.

Ryzyko i konsekwencje depresji lekoopornej

Ryzyko wystąpienia depresji lekoopornej



O depresji lekoopornej mówimy wówczas, gdy u pacjenta podjęto przynajmniej dwie terapie farmakologiczne dwoma różnymi częściami. Warunkiem diagnozy lekooporności jest również czas leczenia. Przyjmuje się, że każdy z leków antydepresyjnych powinien być przyjmowany przez pacjenta przez minimum 6-8 tygodni. Nasilenie objawów musi być przynajmniej na poziomie umiarkowanym.

Postępowanie z tego typu zaburzeniem jest o tyle trudne, że jeśli nie ma pozytywnej reakcji na dwie pierwsze terapie, kolejne leki lub substancje, których zadaniem jest potencjalizacja efektywności leczenia, wykazują się niewielką skutecznością.



Jakie są przyczyny lekooporności?

Jest ich wiele. Uważa się jednak, że dwoma najważniejszymi czynnikami ryzyka lekooporności są:

-  struktura osobowości,
-  współchorobowość somatyczna.

Jeśli mówimy o **strukturze osobowości** jako elemencie zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na leczenie epizodu depresyjnego, bardziej narażone na to są osoby o dużym nasileniu lęku, katastrofizacji i skłonności do ruminacji, a także perfekjoniści i osoby o niskim poczuciu własnej wartości.

Współchorobowość somatyczna natomiast polega na modulacji metabolizmu, w której tryptofan przyjmowany z pożywieniem nie jest wykorzystywany do szlaku, na końcu którego jest produkcja serotoniny i melatoniny. Jest natomiast przekierowany do innego szlaku, który nie jest wykorzystywany finalnie do kontroli emocji i nastroju.



Postępowanie w przypadku diagnozy lekooporności

W takiej sytuacji niezwykle istotna jest **rediagnoza**, czyli weryfikacja wcześniejszej kwalifikacji zaburzenia. Może bowiem ono współistnieć przy innych, dominujących zaburzeniach, takich jak schizofrenia, czy choroba afektywna dwubiegunowa.

Kolejnym krokiem jest dokładna analiza:

- osobowości pacjenta (jednym z najlepszych narzędzi jest szeroki test MMPI),
- jego otoczenia pod kątem źródła stresu i lęku (np. kryzys w rodzinie, rozwód, trudności finansowe),
- ilości i wielkości przyjmowanych dawek leków przeciwdepresyjnych, przestrzegania zaleceń lekarskich – samoistne odstawienie lub zmniejszenie dawek leków przeciwdepresyjnych bez konsultacji z lekarzem może być przyczyną braku reakcji, nawrotu choroby lub jej zaostrzenia,
- chorób somatycznych oraz autoimmunologicznych, które mogą wywoływać stały stan zapalny.



Konsekwencje depresji lekoopornej

Wystąpienie epizodu depresyjnego opornego na leczenie jest obciążeniem dla pacjenta, jego lekarza i dla najbliższych chorego. Należy pamiętać, że o depresji możemy mówić, jeśli obniżony nastrój i inne objawy osiowe utrzymują się przez minimum 2 tygodnie. Jednak w rzeczywistości pacjenci zgłaszają się na konsultację znacznie później – średnio jest to ok. 2-3 miesiące od wystąpienia pierwszych objawów. Następnie mamy minimum 6 tygodni terapii jednym lekiem i 6 tygodni kolejną częścią. W tym czasie często dochodzi do pogłębiania objawów zaburzenia. W przypadku depresji lekoopornej mówimy więc o pacjencie, który przez kilka miesięcy zмага się z zaburzeniem nastroju w postaci umiarkowanej lub ciężkiej, mimo stosowanego leczenia pierwszego i drugiego rzutu.

Zaburzenie wpływa na jego funkcjonowanie praktycznie na wszystkich płaszczyznach. Zazwyczaj nie jest on zdolny do świadczenia pracy, jest wycofany społecznie, nie pełni też swoich ról w rodzinie. Brak reakcji na dwa różne schematy leczenia pogłębia jeszcze problemy:

- Przyczynia się do dalszego obniżenia poczucia własnej wartości.
- Wpływa na wrażenie utraty kontroli nad zdrowiem, emocjami i życiem.
- Jest źródłem utraty nadziei na wyleczenie, a tym samym pesymistycznej wizji przyszłości.
- Znacząco zwiększa ryzyko suicydalne.

Leczenie depresji lekoopornej



Strategii potencjalizacji leczenia depresji lekoopornej jest kilka. Obecnie najczęściej wykorzystuje się włączenie:

- drugiego leku z grupy SSRI lub SNRI o różnym schemacie działania,
- hormonów tarczycy nawet w przypadku braku zaburzeń endokrynologicznych,
- leku stabilizującego nastrój,
- neuroleptyku,
- psychoterapii,
- elektroterapii,
- przezczaszkowej stymulacji w mózgu.

Stosunkowo nowatorską i przełomową terapią jest stosowanie esketaminy.

Czym jest esketamina?

Jest to pochodna ketaminy. Ta z kolei jest substancją psychoaktywną wykorzystywaną głównie przez anestezjologów do ogólnego lub miejscowego znieczulenia pacjenta. Działa również przeciwbólowo i podawana jest na oddziałach ratunkowych osobom z poważnymi urazami, a także tym, które nie chcą współpracować przy badaniu. Ma bowiem działanie uspokajające.

Esketamina jest **lewoskrętnym enancjomerem ketaminy**. Stosowana w niewielkich dawkach przez odpowiednio długi czas może stymulować przywrócenie funkcji połączeń synaptycznych w mózgu. To może się przyczynić do zwiększenia sygnalizacji synaptycznej w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulacje emocji, nastroju i funkcji poznawczych. Dotychczasowe badania wskazują, że jej stosowanie w depresji lekoopornej jest skuteczne i umożliwia poprawę stanu pacjenta. Po miesiącu stosowania (28 dni) u ponad 50% pacjentów, u których stosowano esketaminę udało się osiągnąć remisję, a **prawie 70% pacjentów odpowiedziało na leczenie**.

Esketamina nie jest częścią do monoterapii. Jest włączana w farmakoterapię i uzupełnia stosowanie klasycznych leków z grupy SSRI i SNRI. Samodzielnie nie poprawia stanu psychicznego pacjenta.

Polska jest jednym z nielicznych krajów europejskich, w których leczenie esketaminą jest całkowicie refundowane w ramach programu lekowego. Wprowadzony on został w lipcu 2023 r.

Możliwość skorzystania mają osoby, które spełnią wszystkie kryteria.

Kto może skorzystać z programu leczenia esketaminą?

Leczenie obejmuje pacjentów dorosłych, tj. **między 18 a 75 rokiem życia**.

Warunkiem koniecznym jest **diagnoza depresji lekoopornej** wystawiona przez lekarza psychiatrę. Obecny epizod depresyjny powinien trwać minimum 6 miesięcy. Istotny jest fakt, że czas ten liczy się od momentu pierwszej wizyty związanej dokładnie z objawami obecnego epizodu. W praktyce oznacza to, że jeśli jest to nawrót choroby, to przy kwalifikacji nie bierze się pod uwagę wcześniejszych epizodów depresyjnych.

W ciągu 6 miesięcy trwania obecnego epizodu pacjent powinien **otrzymać przynajmniej 2 leki przeciwdepresyjne** z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Każdy z nich powinien być stosowany co najmniej 6-8 tygodni i nie jednocześnie (czyli jeden po drugim).

Program lekowy skierowany jest do pacjentów, u których obecny epizod jest **przynajmniej drugim epizodem depresyjnym** i występuje w stopniu co najmniej umiarkowanym



Kryteria wyłączenia: Kto nie może skorzystać z programu leczenia esketaminą?

Esketaminy nie mogą przyjmować kobiety w ciąży. Jest to kryterium wyłączone.

Wśród czynników wykluczających z programu znajdują się też:

- rozpoznanie zaburzeń osobowościowych typu borderline lub choroby afektywnej dwubiegunowej,
- posiadanie w historii choroby uzależnienia dotyczącego substancji: alkoholu, leków nasennych, uspakajających, przeciwbólowych i narkotyków,
- leczenie obecnego epizodu depresyjnego więcej niż 5-cioma lekami antydepresyjnymi.



Przed włączeniem do programu lekowego pacjenci ze zdiagnozowaną depresją lekooporną zobligowani są do wykonania testów z krwi w celu, m.in. zbadania poziomu hormonów tarczycy - TSH oraz wykonania prób wątrobowych. U kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest dodatkowo test ciążowy.

Jak wygląda schemat leczenia esketaminą?

Esketamina nie jest przeznaczona do monoterapii, ale jest wsparciem terapii farmakologicznej podawanymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

Przyjmowana jest tylko w warunkach ambulatoryjnych. Obecnie w całej Polsce są już placówki medyczne dostosowane do świadczenia usługi programu lekowego. Esketamina podawana jest donosowo przy pomocy jednorazowych dozowników zawierających dawkę 28 mg.

W pierwszym miesiącu pacjent otrzymuje lek dwa razy w tygodniu. Następne cztery tygodnie pacjent otrzymuje dawkę raz w tygodniu. Po tym czasie częstotliwość pozostaje bez zmian lub zostaje zredukowana do jednego podania raz na dwa tygodnie. Wpływ na to ma wiele czynników, takich jak odpowiedź kliniczna pacjenta, tolerancja esketaminy, a finalną decyzję podejmuje lekarz prowadzący.

Pierwsza dawka to zawsze 56 mg u pacjentów poniżej 65 r.ż. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych pierwsza dawka to 28 mg. Następnie dawki są dostosowywane indywidualnie do pacjenta. Wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg, maksymalna dawka to 84 mg.



Esketaminę podaje się:

- w warunkach ambulatoryjnych,
- na fotelu, samodzielnie przez pacjenta

Przed podaniem leku pacjent nie powinien: spożywać posiłków przez co najmniej 2 godziny, stosować leków donosowych przez godzinę, pić przez co najmniej 30 min.



Działanie esketaminy jest odczuwane przez pacjentów szybko po podaniu. Pacjent pozostaje pod opieką zespołu medycznego. Po 40 minutach dokonane jest monitorowanie ciśnienia tętniczego, a większość pacjentów może opuścić placówkę po ok. 90 minutach od podania.

Pierwszy miesiąc leczenia, w którym pacjent otrzymuje 8 donosowych podań leku, uznawany jest za **fazę indukcji terapii**. Po tym okresie następuje ocena stanu psychicznego pacjenta pod kątem efektywności leczenia. Złagodzenie objawów choroby jest warunkiem koniecznym do kontynuowania leczenia w dalszej **fazie podtrzymującej**. W celu oceny stanu psychicznego wykorzystuje się skalę MADRS. Wynik w badaniu musi się obniżyć o co najmniej 50% w stosunku do początkowego.

Na etapie podtrzymującym leczenia pacjent może przebywać do 7 miesięcy w ramach programu lekowego pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia.

Działania niepożądane stosowania esketaminy

Prześciowy wzrost ciśnienia tętniczego

Często występującym działaniem niepożądanym jest wzrost ciśnienia tętniczego, który osiąga szczytowy wzrost po 40 minutach od podania leku. Stąd wynika konieczność obserwacji pacjenta przez zespół medyczny po podaniu. Wzrost ma charakter krótkotrwały oraz przejściowy. Wzrost ciśnienia tętniczego może się pojawić przy pierwszym podaniu leku, przy kolejnych dawkach wzrosty są łagodniejsze.

Objawy psychomimetyczne

Kolejnym, krótkotrwałym działaniem niepożądanym esketaminy mogą być objawy psychomimetyczne, takie jak wrażenie bycia poza ciałem, innego odczuwania poprzez zmysły, stan dużego uspokojenia.

Dysocjacja

Dysocjacja należy do jednych z najczęstszych działań niepożądanych esketaminy. Zazwyczaj charakter objawów jest przeminający i samoograniczający (po ok. 90 minutach od podania) i rzadko ich nasilenie jest określane jako ciężkie. Przy każdym podaniu leku nasilenie dysocjacji się zmniejsza.

Nietolerancja esketaminy

Chociaż jest to preparat dobrze przyswajany przez większość pacjentów, mogą pojawić się sytuacje nietolerancji leku. Objawiać się one mogą, np. wymiotami (należy przestrzegać pacjentów przed jedzeniem dwie godziny przed podaniem leku), nasiloną dysocjacją lub wysokim wzrostem ciśnienia tętniczego. Jeśli działania niepożądane są bardzo nasilone, należy ocenić, czy przeważają nad potencjalną korzyścią z prowadzenia dalszej terapii u danego pacjenta.



**Side
Effects**

Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Spravato 11.04.2024
2. Diagnostyka i leczenie depresji u dorosłych – wytyczne dla lekarzy rodzinnych <https://wytyczne.org/bazawiedzy/wytyczne-postepowania-w-depresji-u-doroslych-dla-lekarzy-rodziny/>
3. Dudek D, Cyranka K: Depresja i lęk – kiedy i jak leczyć. W: M. Jarema (red): Depresja i zaburzenia lękowe. Rozpoznawania i leczenie. PZWL, Warszawa, 2021, 108-129
4. Final Recommendation Statement: Depression in Adults: Screening, U.S. Preventive Services Task Force. 2016 [Online:] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/depression-in-adults-screening1> [dostęp 07.01.2019].
5. Gałęcki 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.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, Depression in adults: treatment and management, 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
7. d'Andrea, Giacomo, et al. "Rethinking ketamine and esketamine action: are they antidepressants with mood-stabilizing properties?." European Neuropsychopharmacology 70 (2023): 49–55.
8. Program Lekowy Leczenia Chorych na Depresję Lekooporną (Załącznik B.147) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

9. Schatzberg, Alan F. "Mechanisms of action of ketamine and esketamine." *American Journal of Psychiatry* 178.12 (2021): 1130-1130.
10. Zhang, Xiao-Xi, et al. "Research advances in the clinical application of esketamine." *Ibrain* 8.1 (2022): 55-67.

O autorze

– prof. Piotr Gałęcki

Specjalista psychiatra, specjalista seksuolog, nauczyciel akademicki i praktyk. Kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, konsultant krajowy w dziedzinie psychiatrii, wykładowca Krajowej Szkoły Sądownictwa i Prokuratury w Krakowie.

Autor i współautor ponad 600 publikacji, m.in. łączących zagadnienia psychiatrii i psychologii. Jest również autorem publikacji z tzw. pogranicza prawa i psychiatrii. Pomysłodawca i współorganizator Międzynarodowego Kongresu Psychiatrii Sądowej, Konferencji Filmowe Postępy w Psychiatrii oraz Polskiego Kongresu Neurologii i Psychiatrii.

W pracy klinicznej oraz badawczej dąży do poznania biologicznych uwarunkowań chorób psychicznych, głównie zaburzeń depresyjnych. Twórca nowatorskiej, „neurorozwojowej teorii depresji”, integrującej dotychczasowe podejścia w rozumieniu etiologii tej choroby, o której można bez zbytej przesady powiedzieć, że jest „przeziębieniem” współczesnego świata.

Psychiatrię ma zaszczyt praktykować w jednym z najlepszych zespołów terapeutycznych składających się z doświadczonych psychiatrów i psychologów. Osób z wieloletnim stażem klinicznym i praktycznym, podpartym najnowszą wiedzą naukową. Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi jest obecnie jednym z najbardziej prężnych ośrodków naukowych zajmujących się psychiatrią w Polsce.

O Fundacji Nie Widać Po Mnie

Fundacja Nie Widać Po Mnie zrodziła się z potrzeby przełamania tabu i głośnego mówienia o zdrowiu psychicznym Polaków i problemach, takich jak depresja, uzależnienia, lęki i fobie. Wierzymy, że odpowiednia psychoedukacja i zwiększanie świadomości jest istotnym elementem profilaktyki zdrowotnej, która pozwoli w przyszłości zmniejszyć ryzyko zaburzeń psychicznych i zahamuje tendencję wzrostową zapadalności na tego typu choroby, których konsekwencje odczuwają pacjenci, rodzina i cały system opieki zdrowotnej.

Swoje działania dydaktyczne kierujemy do różnych grup wiekowych oraz zawodowych. Odkrywamy czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zaburzeń, a także uczymy, jak to zagrożenie zmniejszać.

Realizując programy psychoedukacyjne, troską otaczamy dzieci i młodzież oraz seniorów, których w sposób szczególny dotyczą takie zaburzenia, jak depresja, lęki i fobie. Jesteśmy autorami, realizatorami lub współrealizatorami przedsięwzięć skierowanych do medyków, którzy ze względu na charakter pracy zagrożeni są zaburzeniami czy wypaleniem zawodowym. Wierzymy, że odczarowanie heroizmu w zawodach ochrony zdrowia pozwoli wielu jego przedstawicielom przełamać strach przed właściwą terapią, a to wpłynie na jakość usług i poprawi funkcjonowanie całego systemu.

Nie boimy się trudnych tematów, dlatego wraz z Polskim Towarzystwem Psychiatrycznym przy wsparciu firmy Janssen Polska rozpoczęliśmy kampanię edukacyjną dotyczącą **depresji lekoopornej**. Współpracujemy z najlepszymi specjalistami w swojej dziedzinie – lekarzami psychiatrii, którzy dzielą się wiedzą praktyczną i długoletnim doświadczeniem, aby pokazać, że depresja lekooporna nie jest wyrokiem. Wymusza jedynie konieczność innego, bardziej holistycznego spojrzenia na pacjenta.

Wierzymy, że w każdym ciemnym tunelu jest światło, które trzeba znaleźć i się go chwycić.

FUNDACJA NIE WIDAĆ PO MNIE - DEPRESJA LEKOOPORNA

Autor: prof. Piotr Gałecki

Depresja lekoooporna - Ryzyko wystąpienia i leczenie w ramach programu lekowego B.147

Poradnik powstał przy współpracy z Partnerami:



Polskie Towarzystwo Psychiatryczne

