

Gabriela Maria Piech^{1*}, Igor Lis¹

¹Okręgowa Izba Lekarska w Białymstoku, Białystok

*autor korespondencyjny

WYZWANIA W LECZENIU DEPRESJI LEKOOPORNEJ

Challenges in management of treatment-resistant depression

1. Wprowadzenie

Depresja jest jedną z najczęściej stawianych diagnoz psychiatrycznych. Jednocześnie stanowi ona istotną przyczynę niepełnosprawności oraz obniżenia jakości życia pacjenta [1]. Szacuje się, że w kolejnych latach depresja będzie dotykała coraz większej liczby osób, a do 2030 roku stanie się wiodącą przyczyną utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY) [2]. Do czynników sprzyjających wystąpieniu epizodu depresyjnego zalicza się płeć żeńską, przebyte uprzednio epizody depresyjne, podwyższony poziom stresu, traumatyczne doświadczenia, a także wywiad depresji u bliskich krewnych [3].

Patomechanizm zaburzeń depresyjnych jest złożonym procesem, który nie został do końca poznany. Na podstawie aktualnej wiedzy uważa się, że dużą rolę odgrywa ekspozycja na przewlekły stres, której skutkiem jest zmiana neuroplastyczności w specyficznych szlakach przekazywania sygnałów neuronalnego. U części pacjentów zaobserwowano, że predyspozycja genetyczna wraz z środowiskowymi czynnikami ryzyka mogą zapoczątkować wystąpienie epizodu depresyjnego [4].

Z uwagi na trudny do przewidzenia przebieg choroby, liczne manifestacje kliniczne oraz różną odpowiedź na leczenie, depresja stanowi wyzwanie dla klinicystów

wszystkich specjalności [2]. W poniższym przeglądzie postaramy się omówić najważniejsze kwestie dotyczące depresji, w szczególności depresji odpornej na leczenie. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie problemu w społeczeństwie, dużą uwagę chcielibyśmy zwrócić na dostępne możliwości leczenia zaburzeń niepoddających się standardowemu leczeniu.

2. Depresja – definicja i kryteria rozpoznania

Depresja charakteryzuje się obniżeniem nastroju oraz utratą zainteresowań, które stanowią główne kryteria rozpoznania i wymagane jest spełnienie co najmniej jednego z nich. Poza nimi występują też objawy dodatkowe, do których zaliczamy spowolnienie psychoruchowe, niezamierzony spadek masy ciała, zaburzenia snu pod postacią bezsenności bądź hypersomnii, uczucie zmęczenia, zmniejszona koncentracja, poczucie braku sensu, a także występowanie myśli samobójczych. Klasyfikacja DSM-5 wskazuje, że do rozpoznania epizodu depresji konieczne jest stwierdzenie występowania co najmniej pięciu z wyżej wymienionych objawów przez minimum dwa tygodnie. Należy również zwrócić uwagę na upośledzenie funkcjonowania, szczególnie w sferze życia społecznego, a także wykluczyć wpływ substancji psychoaktywnych lub współistniejących chorób somatycznych oraz występowanie w przeszłości epizodu maniakalnego lub hipomaniakalnego [5].

Depresję oporną na leczenie najczęściej określa się jako niedającą zadowalającego efektu terapeutycznego po leczeniu minimum dwoma różnymi lekami przeciwdepresyjnymi w odpowiednio wysokich dawkach przez rekomendowany czas [5,6]. W literaturze brak jest jednak jednoznacznej definicji depresji lekoopornej, co stwarza trudności zarówno diagnostyczne, jak i utrudnia wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Kolejnym problemem utrudniającym diagnostykę depresji lekoopornej jest współistnienie różnych zaburzeń somatycznych z klasycznym epizodem depresyjnym. Zmniejszona efektywność leków przeciwdepresyjnych nie jest bowiem jednoznaczna z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Do współistniejących zaburzeń mogących ograniczać działanie leków przeciwdepresyjnych zaliczamy m.in.: niedobory witaminy B12 oraz kwasu foliowego, niedoczynność tarczycy, a także chorobę Cushinga i chorobę Addisona. Brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie może również być wynikiem nakładania się innych problemów psychiatrycznych jak choroba afektywna dwubiegunowa, zaburzenia lękowe, czy zaburzenia osobowości [7]. Istotną kwestię w efektywności leczenia depresji stanowią również indywidualne cechy osobnicze pacjenta, do których zaliczamy współpracę z pacjentem, stopień wchłaniania się leków z przewodu pokarmowego czy interakcje z innymi preparatami [7].

3. Epidemiologia zaburzeń depresyjnych

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2023 roku na świecie na depresję chorowało około 280 milionów osób, co stanowiło 3,8% populacji światowej [8]. Jak pokazują statystyki Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, depresja rocznie dotyka ponad 7% społeczeństwa, z których co druga osoba otrzymuje leczenie farmakologiczne [9]. W jednym z badań analizujących częstość występowania zaburzeń depresyjnych wśród studentów medycyny oraz młodych lekarzy rezydentów wykazano, że na depresję chorowało około 28% z nich [10]. W 2017 roku w Polsce z powodu depresji chorowało około miliona osób co odpowiada 2,8% społeczeństwa. W tym samym czasie w Unii Europejskiej było to 4,2% [11]. Pod względem płci depresja dotyka dwa razy częściej kobiety w porównaniu z mężczyznami [12]. Najczęstszą grupą wiekową przejawiającą objawy depresji jest grupa osób w przedziale 20–29 lat, jednak obserwuje się również zwiększoną częstość zachorowań w wieku 50–59 lat [3].

Z powodu braku jednoznacznej definicji depresji lekoopornej, ciężko jest wyznaczyć konkretne czynniki predysponujące do jej wystąpienia. Jednakże w kilku badaniach powiązano zmniejszoną odpowiedź na leki przeciwdepresyjne z różnymi aspektami życia pacjenta. Wyróżniono między innymi czynniki społeczne [13], do których zalicza się płeć żeńska, szczególnie w okresie okołoporodowym [14], starszy wiek pacjentów [15,16] oraz niski status socjoekonomiczny. Zauważono również związek traumatycznych doświadczeń w dzieciństwie oraz doświadczania przemocy emocjonalnej w młodym wieku z występowaniem depresji lekoopornej [17]. W innych badaniach klinicznych wyodrębniono cechy depresji, które mogą wskazywać na większe ryzyko wystąpienia depresji lekoopornej. Wykazano, że zarówno ciężkość objawów na początku leczenia, jak i długość ich trwania mogą wskazywać na ryzyko zmniejszenia odpowiedzi na leczenie [18]. Ponadto zwiększone ryzyko depresji lekoopornej stwierdzono u pacjentów demonstrujących objawy lękowe oraz psychotyczne w przebiegu zaburzeń depresyjnych [19,20]. Jak pokazują statystyki wśród osób przyjmujących antydepresanty, brak satysfakcjonującej odpowiedzi po zastosowaniu dwóch różnych leków stwierdzono u 35% pacjentów [21].

4. Depresja lekooporna – rozpoznanie, diagnostyka i skutki

W celu prawidłowego rozpoznania depresji lekoopornej zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na prawidłowe rozpoznanie epizodu depresyjnego. Jak pokazują badania, oporność na leczenie może wynikać z nieodpowiedniej diagnozy, a część pacjentów powinna być diagnozowana w kierunku zaburzeń dwubiegunowych [22]. Niezbędne jest wykluczenie działania alkoholu lub substancji psychoaktywnych, a także innych

chorób współistniejących mogących dawać objawy podobne do zaburzeń depresyjnych. Konieczne wydaje się również zwrócenie uwagi na adekwatność dotychczas stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem doboru leku, jego dawki oraz stosowania się pacjenta do zaleceń [6]. Uznaje się, że odpowiedni czas stosowania leku w optymalnej dawce wynosi od 4 do 6 tygodni, jednak jak wykazano w jednym z badań, część dorosłych osiągała remisję po upływie 6 tygodni, dlatego w niektórych przypadkach konieczne jest wydłużenie leczenia [23]. Najtrudniejszy aspekt wydaje się stanowić ocena skuteczności leczenia, gdyż na ten moment nie zostało stworzone narzędzie, które w jasny sposób określałoby stopień remisji depresji [6].

Depresja lekooporna w wielu aspektach znacznie różni się od klasycznych zaburzeń depresyjnych. Należą do nich między innymi kwestie skutków ekonomicznych, zwiększenia ryzyka chorób towarzyszących, jak choroby sercowo-naczyniowe, czy śmiertelności. Przeprowadzone badania wykazały, że depresja lekooporna w większym stopniu niż klasyczne zaburzenia depresyjne zwiększa śmiertelność zarówno z przyczyn naturalnych (choroby somatyczne), a także nienaturalnych między innymi samobójstw. Wykazano również, że depresja lekooporna generuje większe koszty socjoekonomiczne, które wynikają w głównej mierze z częstszych hospitalizacji, leczenia ambulatoryjnego czy kosztów pośrednich jej występowania [7].

5. Leczenie depresji

W leczeniu depresji zastosowanie mają metody farmakologiczne oraz nefarmakologiczne. Wybór odpowiedniej formy leczenia zależy od stopnia nasilenia objawów. Leczenie epizodu depresyjnego o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego powinno skupić się na psychoterapii [24]. Jak pokazują badania, u pacjentów leczonych psychoterapią zauważono znaczące ustąpienie objawów depresji. Ponadto nie wykazano istotnych różnic w zależności od nurtu, w jakim była prowadzona psychoterapia. Należy jednak zwrócić uwagę na dobór metody terapii w zależności od problemów, z jakimi zmagają się pacjenci. Istotne jest również, by w przypadku braku poprawy po 6 tygodniach pracy z terapeutą, zmienić nurt psychoterapii lub wprowadzić leczenie farmakologiczne [3].

W depresji o większym nasileniu rekomenduje się zastosowanie leków przeciwdepresyjnych. Jako pierwszy rzut w terapii zaburzeń o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim stosuje się leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), bupropionu lub mirtazapiny [25]. Przy wyborze odpowiedniego leku powinno się wziąć pod uwagę objawy pacjenta, jego inne choroby psychiatryczne, działania niepożądane leku, a także koszt i dostępność preparatu [3,26]. Przykładowo paroksetyna czy mirtazapina wykazujące działanie sedatywne mogą być pomocne w leczeniu depresji z towarzyszącymi

zaburzeniami snu [3]. Do najczęstszych objawów niepożądanych leków z grupy SSRI zalicza się problemy żołądkowo-jelitowe, dysfunkcję seksualną, a także wzrost masy ciała [3]. W przypadku leków z grupy SNRI są to agitacja, bezsenność, nadmierna potliwość, drżenia oraz tachykardia [3]. Najpoważniejszym jednak rzadko występującym objawem niepożądanym charakterystycznym dla obydwu grup jest zespół serotoninowy, którego ryzyko wystąpienia wzrasta przy łączeniu w terapii leków zwiększających poziom serotoniny. W związku z tym należy unikać łączenia leków z grup SSRI i SNRI z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD), inhibitorami monoaminoooksydazy, tramadolem, ondasetronem czy metoklopramidem [3]. Leczenie farmakologiczne powinno być kontynuowane przez minimum 6 miesięcy od uzyskania remisji w celu zapobiegnięcia nawrotom [27]. Ryzyko nawrotu depresji zwiększa się w przypadku obecności objawów resztkowych, co najmniej dwóch epizodów w przeszłości oraz nasilonych symptomów. W takiej sytuacji można rozważyć wydłużenie leczenia do co najmniej 2 lat. Ponadto zauważono, że połączenie psychoterapii wraz z farmakoterapią jest bardziej skuteczne w leczeniu depresji niż zastosowanie każdego z osobna [3].

6. Możliwości leczenia depresji lekoopornej

Istnieje wiele strategii postępowania w przypadku pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Jedną z nich jest wydłużenie czasu przyjmowania danego leku przeciwdepresyjnego, jest to jednak strategia niechętnie akceptowana przez pacjentów z uwagi na brak szybkiej poprawy [6]. Badania wykazały, że nawet 20% pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji po 4 tygodniach leczenia, osiągnęło ją po 5–8 tygodniach, a 10% po 9–12 tygodniach stosowania leku [28]. Niemniej jednak brak jest jednoznacznych dowodów na słuszność wyboru tego postępowania w leczeniu depresji lekoopornej [29].

Inną strategią jest zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny o odmiennym mechanizmie działania. Istnieją sprzeczne doniesienia na temat jej skuteczności, jednak w niektórych przypadkach może przynieść remisję [30]. Na niekorzyść przemawia fakt, iż w większości przypadków konieczne będzie oczekiwanie co najmniej kolejnych czterech tygodni, zanim możliwa będzie ponowna ocena efektu leczenia. Zmiana klasy antydepresantów jest szczególnie zalecana przy nietolerancji aktualnie przyjmowanego leku [6].

Popularnym sposobem leczenia depresji lekoopornej jest łączenie różnych leków przeciwdepresyjnych [6]. Zaleca się łączenie leków o odmiennych mechanizmach działania w celu zminimalizowania ryzyka nasilonych objawów niepożądanych. Analizy wykazały szczególną skuteczność dołączenia bupropionu lub mirtazapiny do wcześniej stosowanych SSRI [31]. Łączenie leków o odmiennych mechanizmach może być szczególnie skuteczne w przypadku występowania objawów niereagujących na leczenie podstawowe, tj. zmęczenie czy zaburzenia snu. W części przypadków dołączane leki

mogą ograniczać działania niepożądane leków już stosowanych. Przykładowo zastosowanie bupropionu wiąże się ze zmniejszeniem dysfunkcji seksualnej będącej efektem innych leków przeciwdepresyjnych [6].

Substancją o dobrze udowodnionym wpływie na depresję lekooporną jest ketamina, która w krótkim czasie zmniejsza nasilenie objawów depresyjnych oraz myśli samobójczych [32]. Na rynku dostępne są zarówno preparaty podawane dożylnie, jak również stosowane donosowo [6]. Środki donosowe zawierają esketaminę, która w badaniach klinicznych wykazała natychmiastową poprawę stanu klinicznego. W przeciwieństwie do dożylnie podawanej ketaminy cechuje ją również wysoka tolerancja przez pacjentów oraz remisja utrzymująca się przez co najmniej 3 lata [33,34]. Ograniczenie w stosowaniu ketaminy oraz esketaminy mogą stanowić względy bezpieczeństwa, gdyż przewlekłe narażenie na te substancje może powodować uzależnienie, tolerancję czy obecność objawów odstawiennych, a także wpływać na pracę nerek i wątroby. W związku z powyższym w celu zapewnienia jak najwyższych standardów preparaty te powinny być stosowane jedynie pod ścisłą kontrolą specjalisty [35,36].

W leczeniu depresji lekoopornej można również rozważyć leki przeciwpsychotyczne (LPP) drugiej generacji. Ograniczenie w ich zastosowaniu stanowi brak jednoznacznych badań naukowych, bowiem większość tych substancji została przebadana u osób z niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jeden antydepresant, co jest sprzeczne z najczęściej stosowaną definicją depresji lekoopornej. Jedynie połączenie olanzapiny z fluoksetyną, będącą lekiem z grupy SSRI, zostało ocenione w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi po zastosowaniu dwóch lub więcej antydepresantów [6]. W jednym z badań porównujących skuteczność leczenia aripiprazolem oraz bupropionem u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie przeciwdepresyjne wykazano przewagę aripiprazolu w osiągnięciu remisji [37]. Głównymi problemami w stosowaniu LPP drugiej generacji u osób chorujących na depresję lekooporną są stopień tolerancji oraz działania niepożądane, do których należą przede wszystkim przyrost masy ciała, objawy pozapiramidowe oraz zaburzenia metaboliczne [38].

Jedną z nefarmakologicznych metod leczenia depresji lekoopornej jest neurostymulacja, która obejmuje zastosowanie stymulacji nerwu błędnego (VNS), terapii elektrowstrząsowej (ECT) oraz powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (rTMS) [6]. VNS znajduje głównie zastosowanie u pacjentów ze szczególną opornością na leczenie farmakologiczne, tj. brakiem odpowiedzi po zastosowaniu co najmniej czterech leków przeciwdepresyjnych [39]. W badaniach klinicznych wykazano trwałość efektu zastosowania VNS, jednak ograniczenie stanowi niska dostępność, wysoki koszt oraz powikłania po zabiegu wszczepienia stymulatora. ECT stanowi uznaną i dobrze przebadaną metodę stosowaną u pacjentów w różnych grupach wiekowych [6]. Jak pokazują badania, ECT wykazuje skuteczność w osiągnięciu remisji u pacjentów z depresją lekooporną na poziomie 48% [40]. Niestety z uwagi na stygmatyzację jest

rzadziej wybierana przez pacjentów. Alternatywę dla ECT stanowi rTMS, która jest w większym stopniu akceptowalna między innymi z uwagi na brak zaburzeń poznawczych [6]. Zaobserwowano jednak, że wraz ze wzrostem ilości antydepresantów, które nie doprowadziły do remisji objawów, skuteczność rTMS maleje [41]. Ponadto w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu wykazano większą skuteczność ECT. Brak jest również wystarczających badań na temat długofalowych skutków zastosowania rTMS [6]. Skróconym protokołem TMS zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu depresji lekoopornej jest SAINT, czyli inteligentna, przyspieszona terapia neuromodulacyjna ze Stanford. Badania kliniczne wykazują wysoką skuteczność metody SAINT w walce z lekooporną depresją, sięgającą 79% remisji w ciągu 4 tygodni od zakończenia 5-dniowego leczenia. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większej ilości badań w celu oceny trwałości efektu. Mimo to metoda SAINT wydaje się być obiecującą alternatywą w leczeniu depresji lekoopornej z uwagi na jej natychmiastowy efekt oraz krótki czas trwania terapii [42].

Inną opcją leczenia niefarmakologicznego jest psychoterapia. Jest ona preferowana u pacjentów z przebyłą traumą, utrzymującymi się objawami resztkowymi oraz chorobami towarzyszącymi. Uważa się, że u osób z przebytym wcześniej epizodem depresyjnym w pierwszej kolejności powinno rozważyć się rozpoczęcie leczenia od psychoterapii. Jej głównym ograniczeniem jest fakt, że wielkość efektu w dużej mierze zależy od charakteru i zaangażowania pacjenta, a także wybranego nurtu psychoterapii [6]. Istnieją również doniesienia na temat pozytywnego wpływu terapii poznawczej opartej na uważności (MBTC) w połączeniu ze standardowym leczeniem farmakologicznym na aspekty depresji lekoopornej takie jak nasilenie objawów, częstość nawrotów oraz jakość życia pacjenta [43].

7. Podsumowanie

Z uwagi na rosnącą w ostatnich latach liczbę osób z rozpoznaniem depresji będzie ona stanowiła coraz większy problem zdrowotny [44]. Jest to choroba wpływająca w dużym stopniu na życie pacjenta, która prowadzi do jego wycofania z życia społecznego, zawodowego, a także rodzinnego. Ponadto duża część epizodów depresyjnych okazuje się być oporna na podstawowe leczenie. Brak ujednoliconej definicji depresji lekoopornej może zatem wpływać na zmniejszoną jej rozpoznawalność oraz utrudniać włączanie odpowiedniego leczenia, a co za tym idzie, skutkować obniżeniem jakości opieki medycznej i pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta [6].

Na podstawie aktualnie dostępnej wiedzy wydaje się, że większą skuteczność w leczeniu depresji lekoopornej można osiągnąć przez zastosowanie kilku rozwiązań jednocześnie. Jak pokazują badania, połączenie leczenia ketaminą z terapią

poznawczo-behawioralną (CBT) może przedłużać efekt terapeutyczny ketaminy [45]. Ponadto wstępne analizy wykazują, że skuteczność ECT jest nie mniejsza niż zastosowanie ketaminy dożylniej [46]. Wydaje się również, że nową nadzieję dla pacjentów cierpiących na depresję lekooporną może stanowić SAINT, jednak nie ma wystarczającej liczby badań wykazujących jej wyższość nad pozostałymi metodami terapeutycznymi [42].

Podsumowując, w najbliższych latach konieczne wydaje się przeprowadzenie odpowiednich badań i analiz w celu sformułowania konkretnej definicji depresji lekoopornej oraz określenia kryteriów jej rozpoznania. Istotne będzie również stworzenie przejrzystych wytycznych postępowania w depresji lekoopornej oraz narzędzi pozwalających na ocenę remisji objawów u pacjentów z epizodem depresyjnym.

Oświadczenie o konflikcie interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie: Niniejsze badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

Wkład autorów: Gabriela Maria Piech: Konceptualizacja, projekt badania, gromadzenie danych, analiza formalna, pisanie – oryginalny projekt; Igor Lis: gromadzenie danych, pisanie – oryginalny projekt.

Bibliografia:

1. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: Comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord.* 2017;221:123–131. doi:10.1016/j.jad.2017.06.011.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392(10161):2299–2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
3. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med.* 2019;380(6):559–568. doi:10.1056/NEJMcpl712493.
4. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):894–902. doi:10.1038/nature07455.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
6. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry.* 2023;22(3):394–412. doi:10.1002/wps.21120.
7. Dóme P, Kunovszki P, Takács P, et al. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245510. doi:10.1371/journal.pone.0245510.
8. World Health Organization. Depressive disorder (depression). 2023. Accessed November 20, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
9. Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry.* 2021;82(2). doi:10.4088/JCP.20m13699.

10. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016;316(21):2214–2236. doi:10.1001/jama.2016.17324.
11. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. *NFZ o Zdrowiu. Depresja.*; 2020.
12. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095–3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095.
13. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28–40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28.
14. Cepeda MS, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):323. doi:10.1186/s12884-019-2462-9.
15. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry*. 2011;168(7):681–688. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10081165.
16. Azar AR, Chopra MP, Cho LY, Coakley E, Rudolph JL. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(1):48–55. doi:10.1002/gps.2485.
17. Kaplan MJ, Klinetob NA. Childhood emotional trauma and chronic posttraumatic stress disorder in adult outpatients with treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis*. 2000;188(9):596–601. doi:10.1097/00005053-200009000-00006.
18. Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression? *Br J Psychiatry*. 1992;161:633–637. doi:10.1192/bjp.161.5.633.
19. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841–1856. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0.
20. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):342–351. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111868.
21. Bartova L, Dold M, Kautzky A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(6):427–448. doi:10.1080/15622975.2019.1635270.
22. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(11):1993–2005. doi:10.1080/03007995.2019.1636017.
23. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. doi:10.1176/appi.2006.163.11.1905.
24. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(6):909–922. doi:10.1037/a0013075.
25. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–560. doi:10.1177/0706743716659417.

26. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1285–1289. doi:10.1176/appi.ajp.161.7.1285.
27. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):75–76. doi:10.1097/JCP.0000000000000263.
28. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(3). doi:10.4088/JCP.17r11470.
29. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2019;243:116–120. doi:10.1016/j.jad.2018.09.027.
30. Brignone M, Diamand F, Painchault C, Takyar S. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):351–366. doi:10.1185/03007995.2015.1128404.
31. Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S, et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2023;37(3):268–278. doi:10.1177/02698811221104058.
32. Zhou Y, Wang C, Lan X, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on subjective and objective psychosocial function in patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *J Affect Disord*. 2022;304:78–84. doi:10.1016/j.jad.2022.02.032.
33. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139–148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
34. Wajs E, Aluisio L, Holder R, et al. 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;81(3). doi:10.4088/JCP.19m12891.
35. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383–399. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
36. Schatzberg AF. A Word to the Wise About Intranasal Esketamine. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):422–424. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19040423.
37. Mohamed S, Johnson GR, Chen P, et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(2):132–145. doi:10.1001/jama.2017.8036.
38. Cha DS, McIntyre RS. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(11):1587–1598. doi:10.1517/14656566.2012.656590.
39. Kumar A, Bunker MT, Aaronson ST, et al. Durability of symptomatic responses obtained with adjunctive vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:457–468. doi:10.2147/NDT.S196665.
40. Zandi PP, Morreale M, Reti IM, et al. National Network of Depression Centers' Recommendations on Harmonizing Clinical Documentation of Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2022;38(3):159–164. doi:10.1097/YCT.0000000000000840.

41. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC, Dretsch MN, Williams KA, Cole JT. Severity of Depression Predicts Remission Rates Using Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Psychiatry*. 2015;6:114. doi:10.3389/fpsyt.2015.00114.
42. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):132–141. doi:10.1176/appi.ajp.2021.20101429.
43. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijzen JN, T Donders AR, Becker ES, Spijker J. Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):914–924. doi:10.1002/da.22788.
44. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13–23. doi:10.1080/13651501.2016.1248852.
45. Wilkinson ST, Rhee TG, Joormann J, et al. Cognitive Behavioral Therapy to Sustain the Antidepressant Effects of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom*. 2021;90(5):318–327. doi:10.1159/000517074.
46. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, et al. Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(12):1162. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.3352.



STRESZCZENIE:

Depresja jest jednym z najczęstszych problemów zdrowia psychicznego i dotyka coraz większą część populacji. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że w 2023 r. depresją dotkniętych było 3,8% społeczeństwa, co odpowiada 280 milionom osób na świecie. Przewiduje się, że w kolejnych latach częstość rozpoznawania zaburzeń depresyjnych wzrośnie, a do 2030 roku będzie to najczęściej występująca choroba na świecie. Mimo wielu badań na ten temat patomechanizm depresji nie został w pełni poznany. Znaczne ograniczenie w terapii zaburzeń depresyjnych stanowi zróżnicowana odpowiedź pacjentów na leczenie oraz liczne objawy niepożądane leków. Szczególne wyzwanie dla współczesnej nauki stanowi leczenie depresji lekoopornej, której definicja do tej pory nie została jednoznacznie sformułowana. Ponadto brak jest ujednoliconych kryteriów rozpoznania oraz jasnych standardów postępowania w depresji nieodpowiadającej na standardowe leczenie. Brak wytycznych na temat diagnostyki i leczenia depresji lekoopornej wpływa na obniżenie jakości opieki medycznej oraz skuteczności leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: depresja, depresja lekooporna, ketamina, psychoterapia, terapia elektrowstrząsowa

ABSTRACT:

Depression is one of the most common psychiatric diseases among people. In 2023 World Health Organization reports that 280 million people were diagnosed with depressive disorder which is 3.8% of the world population. It is believed that depression diagnoses will increase in the next few years. Moreover, it will be the most common disease in the world by 2030. Despite many studies, the pathomechanism of depression is not fully understood yet. Limitations in depression treatment include side effects and different

response to treatment among patients. Proceeding in treatment-resistant depression is a challenge nowadays due to lack of definition, diagnosis criteria or therapeutic procedures. The deficit of guidelines for management of treatment-resistant depression results in decreased quality of health care and treatment efficiency.

KEYWORDS: depression, treatment-resistant depression, ketamine, psychotherapy, electroconvulsive therapy