



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego. Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota.
Prezes Polskiego
Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego.
*Zainteresowania: świat,
który wykracza poza
akumulację pierwotną.*

Nowe koncepcje leczenia przeciwdepresyjnego

New concepts of antidepressive treatment

Bartosz Łoza, Maja Polikowska

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego SZPZLO Warszawa-Ochota

STRESZCZENIE

Oferowane współcześnie leczenie zaburzeń depresyjnych nie jest skuteczne w stopniu wystarczającym. Dokonano analizy trudności metodologicznych i merytorycznych w osiągnięciu wyższej efektywności leczenia. Artykuł przedstawia nowe leki, nowe metody i nową organizację leczenia zaburzeń depresyjnych. Główny postęp powinien objąć intensywną informatyzację i wykorzystanie obiektywnych algorytmów diagnostycznych, takich jak badania czynnościowe przy wykorzystaniu fMRI. Wobec narastającego stresu cywilizacyjnego i epidemii zaburzeń depresyjnych tylko całościowy program terapii może sprostać tym wyzwaniom.

Słowa kluczowe: depresja, nowe metody leczenia

ABSTRACT

Today's health management of depression is not sufficiently effective. The analysis of methodological and medical difficulties in relation to the achievement of higher and higher treatment efficiency was done. This article presented new drugs, new methods and new organization of treatment of depressive disorders. The main progress must include intensive informatization and engaging the objective diagnostic algorithms like functional MRI support. In front of civilization stress and increasing epidemics of depressive disorders, only the comprehensive program of therapy can meet the challenge.

Key words: depression, new methods of treatment

NAJWAŻNIEJSZE

Istnieją nowe, bardziej skuteczne metody leczenia zaburzeń depresyjnych.

HIGHLIGHTS

There are new more effective methods of treatment of depressive disorders.

LECZENIE DEPRESJI. STAN OBECNY

Współczesne metody leczenia przeciwdepresyjnego, jak wykazano w największym referencyjnym badaniu STAR*D przy wykorzystaniu standardowego leku (citalopramu), umożliwiają poprawę kliniczną zaledwie u 47% pacjentów i remisję u jeszcze mniejszego ich odsetka (28–33%), w zależności od użytej skali pomiarowej (w przypadku I linii leczenia przeciwdepresyjnego) [1, 2]. To zdecydowanie za mało, biorąc pod uwagę zwłaszcza powszechność występowania zaburzeń depresyjnych i współczesne tendencje do dalszego rozprzestrzeniania się ich [3, 4]. Chociaż WHO zapowiada, że do roku 2020 zaburzenia depresyjne staną się drugą najczęstszą przyczyną inwalidyzacji, to w przypadku (łącznie): rasy kaukaskiej, środowiska miejskiego i kobiet choroba afektywna jednobiegunowa już od dawna stanowi schorzenie związane z największą liczbą lat niepełnosprawności (tzw. DALYs) [5]. Istnieje wiele hipotez tłumaczących niewystarczającą odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne, jednak dwie grupy jej przyczyn wydają się podstawowe:

1. Kwestionowana jest sama koncepcja zespołu depresyjnego, trafność składu jego objawów, przy czym nie uwzględnia się wielości obrazów depresji i podatności na zmiany cywilizacyjne czy środowiskowe [1, 6]; z punktu widzenia praktycznego (badawczego i klinicznego) pojawia się pilna potrzeba rozwoju trafniejszych systemów diagnostycznych.
2. W nawiązaniu do powyższej kwestii brakuje oferty, a nawet koncepcji oferty, zintegrowanego, kompleksowego i długotrwanie oddziaływającego systemu profilaktyki i leczenia zaburzeń depresyjnych; system taki, dostępny dla wszystkich potrzebujących, należy zaprojektować i wprowadzić.

Czy 10 lat po opublikowaniu rezultatów programu STAR*D pojawiły się nowe leki i metody leczenia depresji, a także pomysły na organizację niesienia pomocy umożliwiające wzrost skuteczności terapii depresji?

INFORMATYZACJA

Diagnostyka i terapia depresji ewidentnie się spóźniła na rewolucję informatyczną. Sukces mediów społecznościowych i Internetu jest oczywisty, a popularyzacja problematyki depresji w mediach stała się faktem. Społeczna świadomość ryzyka depresji wzrosła, nawet znani ludzie ujawniają, że cierpieli/cierpią na depresję (*coming-out*). A jednak brakuje powszechnie dostępnych – profesjonalnych i konsumenckich systemów wsparcia diagnozy, profilaktyki i leczenia. Nie wystarczy „odkryć” depresję. Skuteczne leczenie, a potem rehabilitacja trwają bardzo długo. Celem jest złożona, stopniowa zmiana stylu życia. To ogromne, wręcz populacyjne zadanie organizacyjne. Praktycznie jedynie systemy

informatyczne są w stanie zapewnić odpowiednie środki na jego realizację, jednak obecnie nie ma kompleksowych programów informatycznych o zweryfikowanym poziomie skuteczności i bezpieczeństwa, które bezpiecznie przeprowadzają pacjenta od diagnostycznej i interwencyjnej fazy leczenia do fazy stopniowych zmian w celach i stylu życia.

Informatyzacja, multimedia, media społecznościowe etc. oferują coś wyjątkowego – zapewniają stały kontakt z innymi ludźmi. Taki kontakt (także profesjonalny) jest czymś więcej niż bieżącym załatwianiem spraw. Okazywanie uwagi („uważność”) drugiej osobie to podstawa psychoterapii. Chociaż brzmi to paradoksalnie, informatyzacja – często oskarżana o dehumanizację – jest właśnie źródłem terapeutycznego, powszechnego wsparcia dla użytkowników.

Jak można wykorzystać ją w terapii? Znamy już wiele odpowiedzi na to pytanie [7]. Najogólniej potrzebujemy:

1. Aplikacji klinicznych oraz, współpracujących z nimi, przyjaznych w obsłudze ich wersji „konsumenckich” służących do **diagnozy**, w szczególności do **diagnozy różnicowej** depresji.
2. Aplikacji **terapeutycznych, profilaktycznych i rehabilitacyjnych**, aktywnie wspomagających wszystkie fazy leczenia, w tym aplikacje **monitorujących i motywujących** do dalszego udziału w terapii.
3. Wszystkie wymienione aplikacje wymagają z kolei **archiwizacji** danych, przesyłania i wymiany zaszyfrowanych informacji medycznych oraz możliwości dołączania kolejnych aplikacji użytkowych (np. dietetycznych, fizjoterapeutycznych), co praktycznie jest możliwe tylko wtedy, gdy archiwizacja odbywa się w Chmurze internetowej i regulowana jest dostępem określonym przez samego pacjenta.
4. W praktyce informatyzacja nie może działać na zasadzie sklepu internetowego z aplikacjami, lecz musi być zintegrowana i zwizualizowana w postaci przyjaznego, profesjonalnego i konsumenckiego, **jednolitego środowiska (portalu)**.

Migracja „aplikacji przeciwdepresyjnych” do Chmury wydaje się z przyczyn logistycznych i medycznych nieuchronna. Indywidualne e-konta pacjentów zastąpią nieudolnie dziś realizowane rozwiązania bazodanowe lub mogą z nimi równolegle występować. Wiadomo, że realizowane za publiczne pieniądze wielkie bazy danych medycznych nie będą udostępniać informacji dla aplikacji medycznych czy konsumenckich. Te projekty służą wyłącznie kontroli Państwa nad systemem ochrony zdrowia. Tymczasem kluczową cechą indywidualnych e-kont (a właściwie najważniejszą) stanowi otwieranie się na współpracę z różnymi aplikacjami medycznymi i konsumenckimi, których liczba jest praktycznie

nieograniczona. Dane medyczne nie tylko determinują, jaką receptę wypisać, ale także co zjeść na obiad, gdzie spędzić wakacje czy jakie relacje społeczne rozwijać.

FUNKCJONALNY REZONANS MAGNETYCZNY

Funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) jest obecnie jedyną technologią pozwalającą na [8]:

1. określenie **rzeczywistego wzorca neuropsychiatrycznego** zaburzeń depresyjnych, a tym samym postawienie obiektywnej diagnozy zaburzeń depresyjnych
2. obiektywną ocenę **skuteczności i/lub ryzyka objawów niepożądanych** leczenia przeciwdepresyjnego
3. **monitoring** długoterminowych oddziaływań terapeutycznych i rehabilitacyjnych.

Obecnie kuracje przeciwdepresyjne są stosowane dość losowo, na podstawie często niejednoznacznych lub arbitralnych wytycznych terapeutycznych (standardów, zaleceń), a wszelkie braki w racjonalnym zastosowaniu metod leczenia (farmaceutyków, psychoterapii) są „buforowane” zaleceniami o odpowiednio długim ich stosowaniu, nawet przez 4–12 tygodni [9]. Niestety nawet tak długi okres nie przesądza o końcowej skuteczności terapii [2]. Praktycznie jedynie fMRI umożliwia szybką i obiektywną ocenę poprawy sprawności neurokognitywnej pacjentów podczas leczenia, uniezależniając ją od subiektywnych poglądów, a także pozwalając na obserwację zarówno wczesnych, jak i późnych zmian neurokognitywnych w ośrodkowym układzie nerwowym wywołanych terapią [10, 11]. Już **pierwsza na świecie próba wykorzystania monitoringu fMRI w terapii zaburzeń depresyjnych**, która miała miejsce w roku 2003, wykazała zdolność fMRI do wykrycia wczesnych efektów leczenia przeciwdepresyjnego w ciągu pierwszych 2 tygodni farmakoterapii [12]. Równocześnie były to próby oparte na przestarzałej już obecnie technologii pomiarów 1,5-teslowych. Nadal popularne skanery 1,5-teslowe mają zbyt mały stosunek sygnału do szumu i nie nadają się do badań czynnościowych [8]. Biorąc pod uwagę stopniowe upowszechnianie się skanerów 3-teslowych, lub jeszcze większych, i rozwój towarzyszących metod pomiaru i analizy programowej, należy oczekiwać jeszcze wcześniejszej i trafniejszej oceny efektów terapii, nawet w kilka godzin od przyjęcia leku, w tym również weryfikacji wczesnych efektów jego nietolerancji [13]. Ustalenie w tym zakresie standardów monitoringu terapii, zważywszy na rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych w populacji, może zupełnie zmienić wzorce leczenia w jednym z podstawowych wskazań współczesnej psychiatrii i medycyny. Potencjalne oszczędności są ogromne, zarówno te bezpośrednie

(skuteczna i bezpieczna terapia od samego początku), jak również pośrednie, społeczne (skrócenie okresu hospitalizacji i okresu dysfunkcyjności). Współczesne badania dają szansę na opracowanie modeli poznawczych choroby afektywnej, które mogłyby być w sposób prosty i powszechny zastosowane w celach pomiarowych, w ocenie efektywności terapii [14]. Co istotne, pomiar fMRI może sprostować jednemu z największych wyzwań w ocenie terapii stanów depresyjnych; mianowicie dowodzi się, że skutecznie weryfikuje efekty nie tylko leczenia farmakologicznego depresji, ale i jej psychoterapii [15]. Cytowana praca daje też nadzieję na obiektywny pomiar stopnia ciężkości depresji, co jak do tej pory stanowi trudne wyzwanie dla akademickiej i klinicznej depresji (lekka, umiarkowana czy ciężka depresja według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób?).

NOWE LEKI

Esketamina od sierpnia 2016 r. znajduje się w III fazie badań klinicznych i ma szansę być pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu depresji lekoopornej. Powinno to nastąpić za blisko 2 lata. Esketamina nie będzie jedynym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy antagonistów receptora NMDA działających podobnie do ketaminy. Trwają obecnie badania nad zblizonymi substancjami, np. **laniceminą** [16].

Warto zauważyć, że esketamina byłaby pierwszą **monoterapią** zarejestrowaną w leczeniu depresji lekoopornej, natomiast istnieją już rejestracje (FDA, *Food and Drug Administration*) połączeń neuroleptyków atypowych (**kwetiapina, olanzapina, aripiprazol, brekspiprazol**) z lekami z grup SSRI i SNRI w tym wskazaniu.

Spośród różnych badanych leków i metod odmiennieścią działania wyróżnia się **botoks**. Podawany w sposób podobny jak w zabiegach kosmetycznych na twarzy, działa jednak dłużej i silniej niż można byłoby przypisać efektowi kosmetycznemu [17]. Być może jego działanie ma związek z wpływem na nerw trójdzielny, podobnie jak podczas stymulacji tego nerwu.

PSYCHIATRIA ZABIEGOWA

Już dziś dostępnych jest szereg metod zabiegowych w leczeniu depresji. Mają one uprawdopodobnioną skuteczność (**głęboka stymulacja mózgu**), a niektóre także rejestrację w leczeniu depresji lekoopornej (**stymulacja nerwu błędnego**). Podstawowym problemem w ich stosowaniu jest powszechna niechęć do psychochirurgii. Okaleczające i często śmiertelne zabiegi, przeprowadzane w pierwszej połowie XX w., doprowadziły do przyjęcia postawy, która dzisiaj utrudnia szersze stosowanie stymulacji. To zrozumia-

łe, jednak szkodliwe dla samych pacjentów, ponieważ pozbawia ich skutecznych metod terapii depresji lekoopornej. Warto podkreślić, że nie każda forma stymulacji jest wykonywana po wcześniejszej implantacji elektrod. Możliwe są zabiegi przezskórne (nerw błędny, nerw trójdzielny). Podobnie można wykorzystywać przezczaszkową stymulację magnetyczną.

W przypadku chrapania warto rozważyć przeprowadzenie odpowiedniego zabiegu ze wskazań psychiatrycznych (podwyższone ryzyko depresji) [18].

PSYCHOTERAPIA

W badaniach porównawczych, uwzględniających setki prac, potwierdza się wartość takich metod terapii depresji, jak: psychoterapia poznawczo-behawioralna (CBT, *cognitive behavioral therapy*), psychoterapia interpersonalna (IPT, *interpersonal therapy*), psychoterapia zorientowana na rozwiązywanie problemów (PST, *problem solving therapy*), niedyrektywne poradnictwo czy psychoterapia behawioralna [19].

Jednak w najnowszej metaanalizie, uwzględniającej ponad 100 badań, potwierdzono ponownie, że trwa pat co do wyboru metod psychoterapeutycznych w depresji [20]. Chociaż liczba prac psychoterapeutycznych rośnie, są one niewielkie i słabe metodologicznie, a w konsekwencji nie mają siły statystycznej, by zróżnicować poszczególne metody. Alternatywny wniosek z tej i podobnych metaanaliz jest taki, że po prostu takiego zróżnicowania nie ma i że psychoterapia w depresji działa w sposób niespecyficzny. Sytuacja ta budzi sprzeciw, że wykonywane są setki badań, o których z góry wiadomo, że nie mają siły statystycznej, by rozstrzygać jakiegokolwiek kwestie [19, 20].

JAKIE STANY LECZYMY, KIEDY LECZYMY DEPRESJĘ?

Po pierwsze, podstawowe pytanie dotyczy tego, jakie stany leczymy, kiedy leczymy depresję. Zmienność obrazów jest duża, „rozsadza” definicje najważniejszych klasyfikacji [7]. Po drugie, leczymy zawsze konkretną osobę, co w psychiatrii powoduje szczególnie dużą zmienność obrazów klinicznych. A przecież suma tych konkretnych osób to nawet 1/5 ogólnej populacji [9]. Lista potencjalnych błędów diagnostycznych, a tym samym ograniczeń w rezultatach terapii depresji, jest długa:

1. Definicje depresji według ICD-10 i DSM-5 nie są jedyne.
2. Połączenie w jednolitą całość lekkich i ciężkich zaburzeń depresyjnych było błędem (depresja nerwicowa vs depresja melancholiczna/endogenna).

3. Brak w klasyfikacjach zbliżonych do depresji powszechnie występujących zaburzeń cywilizacyjnych, np. zespołu przewlekłego zmęczenia czy zespołu wypalenia.
4. Epizodyczna depresja i chroniczna depresja mają odmienny obraz i są inaczej leczone.
5. Brak uwzględnienia wpływu długości życia na obraz depresji.
6. Współcześnie młodszy pacjenci często rozwijają „od razu” przewlekłą depresję.
7. Brak uwzględnienia wzajemnych związków depresji ze starzeniem i z procesami otępiennymi.
8. Brak wzorców neuropsychofizjologicznych dających się łatwo zbadać, mimo że można je już ustalić za pomocą fMRI.

STRATEGIA I MODEL ORGANIZACJI LECZENIA DEPRESJI

Obecna sytuacja, w której leki przeciwdepresyjne są teoretycznie dostępne, a jednak stosowane u mniej niż 1/3 ogółu pacjentów z depresją (28,7%), jest określana jako zadziwiająca [21].

Wszystkie badania pokazują, że leczenie z większym zaangażowaniem, bardziej kompleksowe, z łącznym wykorzystaniem farmakoterapii i psychoterapii depresji, daje większą poprawę w zakresie funkcjonowania i jakości życia pacjentów [22].

Leczenie zaburzeń depresyjnych, wobec skali ich występowania i różnorodności, wymaga **programowej strategii**. Wiemy, że nie wystarczy po prostu zapisać leki na receptę. Strategia taka musi określać specjalistyczne podmioty i procedury zdolne zrealizować projekt. Ponad wszystko jednak jest to kwestia dostępności leczenia. Spośród osób ubogich aż 18,2% cierpi na depresję, zaś spośród mających – jedynie 3,7% [21]. Osoby samotne (rozwidzione, w separacji czy owdowiałe) częściej cierpią na depresję (13,3%) niż osoby pozostające w związkach (6,3%) [21]. Metody leczenia są różnie dostępne, 87% pacjentów korzysta z leków przeciwdepresyjnych, a tylko 23,2% z psychoterapii. Dostęp do kwalifikowanej psychoterapii jest niedostateczny, podobnie dostęp do psychiatrów – jest (i będzie) ograniczony. 23,6% chorych na depresję leczy się u psychiatrów, 73,3% – u lekarzy niepsychiatrów, 12,5% – u różnych terapeutów. Kolejne polskie edycje Narodowego Programu Ochrony Zdrowia nie oferują żadnej strategii leczenia zaburzeń depresyjnych.

PODSUMOWANIE

Współcześnie oferowane są nowe metody leczenia depresji i nowe rozwiązania wspierające terapię tych zaburzeń. Jednak ich wdrożenie nie postępuje odpowiednio szybko. WHO powtarza jak mantrę i ostrzega, że do roku 2020 zaburzenia depresyjne staną się drugim źródłem inwalidyzacji społeczeństw [5]. W związku z tym należy postulować szereg zmian:

1. Wprowadzenie obiektywnych systemów diagnostycznych zaburzeń depresyjnych i skutecznych (zintegrowanych i kompleksowych, interwencyjnych i długoterminowych) programów terapeutycznych.
2. Zwiększenie trafności diagnostycznej i zróżnicowanie ustalanych rozpoznań, m.in. poprzez wykorzystanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI).
3. Zaburzenia depresyjne należą do zgłaszanych bezwzględnie najczęściej. Już obecnie nie sposób, biorąc pod uwagę ograniczone zasoby systemu ochrony zdrowia, odpowiadać na nie adekwatnie; praktycznie tylko rozwiązania informatyczne mogą dostarczyć w tym zakresie rozstrzygnięć „populacyjnych”.
4. Potrzebne są kompleksowe metody leczenia, integrujące różne sposoby terapii, oferujące długotrwałe, programowe oddziaływania; takie metody są bardziej efektywne dla poprawy funkcjonowania i jakości życia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi niż pojedyncze działania.
5. Tylko powszechna informatyzacja procesu diagnostycznego i leczenia depresji może sprostać systemowemu ograniczeniu dostępności do skutecznych terapii (braki kadrowe, infrastrukturalne, organizacyjne, finansowe).
6. W Narodowym Programie Ochrony Zdrowia Psychicznego w Polsce (edycje 2011–2015 i 2016–2020) nie przedstawiono żadnej strategii przeciwdziałania zaburzeniom depresyjnym ani leczenia i rehabilitacji osób z tymi zaburzeniami. Opracowanie takiej strategii i przyjęcie programu jest konieczne wobec narastania cywilizacyjnych wyzwań i potrzeb.

PIŚMIENNICTWO

1. Howland RH. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) – Part 2: Study Outcomes. Journal of Psychosocial Nursing* 2008; 46 (10): 21-24.
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR. *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. Am J Psychiatry* 2006; 163: 1-13.
3. Andrade L, Caraveo A. *Epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychia-*

tric Epidemiology (ICPE) Surveys. Int J Methods Psychiatr Res 2003; 12(1): 3-21.

4. Kessler RC, Berglund P, Demler O. *The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA* 2003; 289(203): 3095-3105.
5. WHO [online: <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index4.html>].
6. Łoza B, Polikowska M. *Zespół cywilizacyjny. Nowe rozpoznania i nowe metody oddziaływań terapeutycznych. Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2015; 7(3): 114-124.
7. Łoza B, Polikowska M. *Chmura internetowa w psychiatrii. Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2016; 9(2): 41-46.
8. Chorążka K, Miłkowska P, Polikowska M, Łoza B. *Zaburzenia psychiczne w obrazie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2014; 6: 28-33.
9. Polikowska M, Łoza B, Chorążka K, Werbińska-Sienkiewicz B. *Obraz kliniczny i farmakoterapia depresji – przegląd dla psychiatrów i lekarzy rodzinnych. Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2014; 6: 34-41.
10. Łoza B. *Lek przeciwpadaczkowy czy neuroleptyk w stabilizacji nastroju? Ocena przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI). Psychiatria Polska* 2010; XLIV, 3(supl.): 159-160.
11. Łoza B, Królicki L, Papierski K et al. *Analiza psychofizjologiczna terapii zaburzeń afektywnych ocenianej za pomocą czynnościowego rezonansu magnetycznego (fMRI), spektroskopii (1H-MRS) oraz wolumetrii ośrodkowego układu nerwowego: opis trzech przypadków. Psychiatria Polska* 2005; XXXIX: 1231-1236.
12. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. *The Neural Substrates of Affective Processing in Depressed Patients Treated With Venlafaxine. Am J Psychiatry* 2003; 160 (1): 64-75.
13. Roffman JL, Tanner AS, Eryilmaz H et al. *Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory. Science Advances* 2016; 2(6): e1501672.
14. Wessa M, Lois G. *Brain Functional Effects of Psychopharmacological Treatment in Major Depression: A Focus on Neural Circuitry of Affective Processing. Curr Neuropharmacol* 2015; 13(4): 466-479.
15. Li Z, Tong L, Guan M et al. *Altered Resting-State Amygdala Functional Connectivity after Real-Time fMRI Emotion Self-Regulation Training. Biomed Res Int* 2016 [doi: 10.1155/2016/2719895].
16. Sanacora G, Smith MA, Pathak S et al. *Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects. Molecular Psychiatry* 2014; 19: 978-985.
17. Finzi E, Rosenthal NE. *Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Psychiatr Res* 2014; 52: 1-6.

18. Douglas N, Young A, Roebuck T et al. Prevalence of depression in patients referred with snoring and obstructive sleep apnoea. *Intern Med J* 2013; 43(6): 630-634.
19. Cuijpers P. Psychotherapies for Adult Depression: Recent Developments. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28(1): 24-29.
20. Cuijpers P. Are All Psychotherapies Equally Effective in the Treatment of Adult Depression? The lack of statistical power of comparative outcome studies. *Evid Based Ment Health* 2016; 19(2): 39-42.
21. Olfson M, Blanco C, Marcus SC. Treatment of adult depression in the United States. *JAMA Intern Med*. Published online August 29, 2016 [<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2546155>].
22. Kamenov K, Twomey C, Cabello M et al. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2016: 1-12.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18