

ÚVOD DO BIOLOGICKÉ LÉČBY REZISTENTNÍ DEPRESIVNÍ PORUCHY

MUDr. Martin Bareš^{1, 2, 3}, MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{1, 2, 3}

¹Psychiatrické centrum Praha

²3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Centrum neuropsychiatrických studií

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence deprese činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen. Pouze kolem 30 % pacientů dosáhne remise po první antidepresivní léčbě. Rezistentní deprese (RD) je nejčastěji definována nedostatečnou odpovědí na nejméně 2 adekvátní antidepresivní léčby antidepresivy z různých skupin. Autoři komentují způsoby léčby rezistentní deprese (změna antidepresiva, augmentace a kombinace antidepresiv, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, elektrokonvulzivní léčba aj.)

Klíčová slova: rezistentní depresivní porucha, definice, léčba.

THE INTRODUCTION TO THE BIOLOGICAL TREATMENT OF RESISTANT DEPRESSION

Depressive disorder is relatively common disease in population. Lifetime prevalence of major depression is 5–12% in men and 9–26% in women. Approximately 30% of patients treated with first antidepressants achieve remission. The resistant depression is commonly defined as depression which was unsuccessfully treated by 2 antidepressants from various groups. The authors comment possibilities of resistant depression treatment (change of antidepressants, augmentation and combination of antidepressants, repetitive transcranial magnetic stimulation, electroconvulsive therapy etc.).

Key words: resistant depressive disorder, definition, treatment.

Psychiat. pro Praxi; 2006; 6: 276–280

Úvod

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen. Výsledky klinických studií ukazují, že 30–40 % pacientů neodpoví (< 50 % redukce příznaků) na adekvátní léčbu prvním antidepresivem (AD) či ji netoleruje a kolem 30 % pacientů dosáhne remise (bezpříznakový stav) (19, 49).

Rezistentní deprese (RD) v nejjednodušším pojetí znamená, že nebylo dosaženo odpovědi na léčbu. Nejčastěji užívaným kritériem rezistence depresivní poruchy je nedostatečná odpověď na 2 adekvátní léčby AD z různých farmakologických skupin (40). Další dvě klasifikace RD reflektují nejenom kvalitativní ohraničení rezistence, ale i hledisko kvantitativní (míru rezistence). Thase a Rush vytvořili systém hodnocení závažnosti rezistence (Thase and Rush Staging Method – TR-S), kde jsou RD rozděleny do 5 stupňů podle toho, na kolik a na jaké antidepresivní intervence pacienti neodpověděli (46). Definici jednotlivých stupňů uvádí tabulka č. 1.

Klasifikace Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S) se snaží vzít v úvahu jak počet neúspěšných předchozích léčeb, tak eventuální optimalizaci léčebného pokusu (zvýšení dávky, prodloužení léčby, augmentace či kombinace AD) (18). Její základní principy uvádí tabulka č. 2. Výstupem hodnocení rezistence je kontinuální proměnná odrážející stu-

peň rezistence – vyšší skóre znamená vyšší stupeň rezistence.

V psychiatrické literatuře se dále objevuje termín obtížně léčitelná deprese (Difficult-to – Treat Depression). Tento pojem zahrnuje jak depresivní poruchy, které z ne zcela jasných důvodů nedostatečně odpovídají na léčbu (RD), tak i deprese léčené za okolností, které neumožňují optimální poskytnutí účinné léčby (subterapeutické dávkování antidepre-

siva, non-compliance, nežádoucí účinky léčby, komorbidní psychiatrické onemocnění, nedostatečná doba léčby atd.) (38). Pro posledně zmíněný stav se používá pojem *pseudorezistence* (27).

Vyloučení pseudorezistence – 1. krok v léčbě RD

Vyloučení pseudorezistence je bezpochyby velmi důležitým krokem v léčbě depresivní poruchy,

Tabulka 1. Stupně rezistence depresivní poruchy na léčbu podle Thase a Rushe (TR-S, Thase and Rush Staging Method)

stupeň rezistence	Definice léčebného pokusu
I	selhání alespoň 1 léčby AD z hlavních tříd
II	stupeň I + selhání AD z jiné třídy než byla užita ve stupni I
III	stupeň II + selhání TCA
IV	stupeň III + selhání IMAO
V	stupeň IV + selhání EKT

Upraveno dle citace Thase a Rush, 1995

Vysvětlivky: AD – antidepresivum, TCA – tricyklická antidepresiva, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, EKT – elektrokonvulzivní léčba

Tabulka 2. The Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S)

1. Nedostatečná odpověď na každý léčebný pokus (alespoň 6 týdnů při adekvátním dávkování) na trhu dostupným AD vytváří celkové skóre rezistence (1 léčba = 1 bod)
2. Optimalizace (zvýšení) dávky, prodloužení léčebného pokusu a augmentace/kombinace v každé léčbě zvyšuje celkové skóre o 0,5 bodu na každou použitou optimalizační strategii
3. EKT zvyšuje celkové skóre o 3 body.

Upraveno dle Fava, 2003

Vysvětlivky: AD – antidepresiva, EKT – elektrokonvulzivní léčba

Tabulka 3. Účinnost intraskupinové změny SSRI v léčbě rezistentní deprese

studie	počet pacientů	uspořádání studie	první léčba	druhá léčba	výsledek (% odpovědi)
Brown a Harrison, 1992	112	otevřená	SSRI	SSRI	71 ¹
Zarate et al., 1996	31	otevřená	fluoxetin	sertralin	42
Joffe et al., 1996	55	otevřená	fluoxetin	sertralin	51
Thase et al., 1997	106	otevřená	SSRI	SSRI	63 ¹
Thase et al., 2001	250	dvojitě slepá, randomizovaná	fluoxetin, paroxetin, citalopram	sertralin, mirtazapin	52
Rush et al., 2006	238	otevřená, randomizovaná, 14 týdnů	citalopram	sertralin	27 ²

Vysvětlivky: SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, 1 – zařazení i pacienti, kteří netolerovali 1. SSRI, 2 – kritériem odpovědi je remise

Tabulka 4. Venlafaxin v léčbě rezistentní deprese

studie	počet pacientů	uspořádání	dávkování a přípravek	výsledek (% odpovědi)
Poirer a Boyer, 1999	122	dvojitě slepá randomizovaná, 4 týdny	venlafaxin 200–300 mg paroxetin 30–40 mg	venlafaxin 42 paroxetin 20 p < 0,01
Baldero et al., 2005	3097	otevřená, randomizovaná, 24 týdnů	venlafaxin cca 150 mg paroxetin, citalopram, sertralin, fluoxetin, mirtazapin aj.	venlafaxin 59 ostatní 52 p < 0,0001
Thase et al., 2006	232	otevřená, randomizovaná, 8 týdnů	venlafaxin 300 mg venlafaxin 150 mg	29 ¹ 25 ¹ p = 0,1
Rush et al., 2006	727	otevřená, randomizovaná, 14 týdnů	venlafaxin 375 mg bupropion SR 400 mg sertralin 200 mg	25 ¹ 21 ¹ 18 ¹ bez statisticky významného rozdílu

Vysvětlivky: ¹ – remise

protože vylučuje okolnosti, které skutečnou rezistenci pouze imitují. Před vyhodnocením depresivní poruchy jako rezistentní je třeba:

1. Vyloučit přítomnost somatického onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi (kupř. maligní tumory, poškození CNS, depresogenní léky, infekce, systémová onemocnění, hypovitaminózy, endokrinní poruchy, kardiovaskulární onemocnění, cerebrální ischemie, chronické plicní onemocnění) a ověřit možnost depresogenního působení souběžné farmakologické léčby.
2. Ověřit diagnózu deprese a ev. komorbiditu jiného psychiatrického onemocnění. Depresivní příznaky se vyskytují u mnohých psychiatrických poruch, ale vyžadují jiný způsob léčby či mají odlišný průběh a prognózu (závislosti, poruchy osobnosti, demence, psychotické deprese, úzkostné poruchy).

3. Ověřit předchozí způsoby léčby (farmakologická antidepressivní léčba – dávka a doba podání, způsob psychoterapie, elektrokonvulzivní léčba – dále EKT, spolupráce v léčbě).

Adekvátní léčebný pokus

Klíčovou otázkou zůstává, jak definovat adekvátní léčebný pokus. Autoři klasifikačních systémů rezistentní deprese považují za adekvátní dobu léčby jedním AD 6–8 týdnů. Alternativou je doporučení k 6 týdenní léčbě v případě, že nedojde ani k částečné odpovědi (< 30 % redukce skóru v hodnotící klinické škále) a 12týdenní léčbě za situace, že po 6 týdnech je dosaženo částečné odpovědi (46). Čerstvá metaanalýza účinnosti AD (u nerezistentních depresí) oproti tomu ukazuje, že v 6 týdenních dvojitě slepých studiích se 90 % odpovědí objevuje v prvních 4 týdnech léčby (31). Navzdory tomu lze však pozorovat spíše trend k prodloužování léčby, a to

zvláště v ambulantních studiích a v případě, že definovaným cílem léčby je remise (37). Dávkování AD by se mělo pohybovat v doporučeném, prokazatelně účinném rozmezí.

Postupy v léčbě RD

Existuje několik základních možností k překonání rezistence na antidepressivní léčbu. Patří k nim prodloužení léčby, zvýšení dávky AD, změna AD (ve stejné farmakologické skupině či mezi různými farmakologickými skupinami), augmentace a kombinace AD, EKT, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a psychoterapie.

Prodloužení léčby, zvýšení dávky

Prodloužení léčby či zvýšení dávky je nazýváno optimalizací léčby. Licht a Quitzaová randomizovali nonrespondéry (n = 295) na 6týdenní léčbu sertralinem do 3 skupin (1. sertralin + placebo, 2. sertralin + mianserin, 3. zvýšená dávka sertralínu + placebo), kteří pokračovali v léčbě další 4 týdny (25). Zvýšení dávky sertralínu vedlo k nižší odpovědi (56 %, p < 0,05) než prosté pokračování v léčbě původní dávkou (70 %) či augmentace mianserinem (67 %). Odpovědi se nejvíce objevovaly mezi 6–8. týdnem celkové doby léčby. Fava et al. (2002) aplikovali nonrespondérům (n = 101) na 8týdenní léčbu fluoxetinem po další 4 týdny ve dvojitě slepém, randomizovaném uspořádání zvýšenou dávkou fluoxetinu, nebo augmentaci lithiem či desimipraminem (17). Mezi skupinami nebylo dosaženo rozdílu v redukci skóru v klinické hodnotící škále deprese ani v odpovědi (fluoxetin – 50 %, fluoxetin + lithium – 33 %, fluoxetin + desimipramin – 33 %). V 1. fázi studie STAR*D (otevřená 14týdenní léčba citalopramem, n = 2876) bylo dosaženo 40 % z celkového počtu remisí až po 8. týdnu léčby (49).

Výše uvedená data sice potvrzují správnost vodítek k léčbě, která doporučují prodloužení léčebného pokusu nad 6–8 týdnů v případě pacientů s RD, ale vzhledem k tomu, že v STAR*D je použita 14týdenní léčba a remise bylo dosaženo u 30 % pacientů, je otázkou, k jaké hranici prodloužovat léčebný pokus. Dosažené procento remisí se neliší od výsledků kratších studií. Autoři článku v situaci, že léčba AD po 5–6 týdnech nedosáhne ani částečné odpovědi, přistupují většinou ke změně AD. Prodloužená doba léčby v podmínkách ČR by za hospitalizace znamenala, že se nestihne ani jedna kompletní léčba.

Východiskem z ne zcela jasné situace v otázce délky léčby by mohly být výsledky elektrofyziologických studií, které na základě změny parametru kvantitativního EEG – kordance predikují účinnost léčby AD již po prvním týdnu (7, 14). Otázka užitečnosti zvyšování dávky AD není zcela jasná (např. sertralin, který nevykazuje efekt závislý na dávce), nicméně maxima

Tabulka 5. Dávkování léků používaných v augmentaci a jejich obvyklé nežádoucí účinky

augmentující látka	dávka	obvyklé nežádoucí účinky
lithium	600–1200 mg (0,4–0,6 mmol/l)	třes, svalová slabost, žízeň, zvracení, polyurie, útlum, kognitivní zpomalení
bupropion	25–50 mg	závrť, insomnie, zvracení, sucho v ústech, nervozita
trijodtyronin	25–50 mikrogram	insomnie, třes, cefalgie, nauzea, průjem, zvýšení či snížení chuti k jídlu, nesnášenlivost tepla
risperidon	1–3 mg	extrapyramidové nežádoucí účinky, hyperprolaktinémie
olanzapin	5–20 mg	nárůst hmotnosti, sedace, anticholinergní nežádoucí účinky

lizace dávky bývá doporučována (např. 2, 3). Pro venlafaxin pravděpodobně platí pozitivní vztah mezi vyšší dávkou a vyšší odpovědí (47). U TCA lze použít kontrolu plazmatických hladin (imipramin či desipramin by měl být podáván v dávkách, které umožní dosáhnout hladiny nad 220 ug/ml), která však dle zkušeností autorů není v Čechách téměř používaná.

Změna AD ve stejné skupině

Změna AD v rámci tricyklických AD (TCA) nebývá doporučována a je považována za málo účinnou (47). Změna AD v rámci stejné skupiny je pravděpodobně účinným řešením v případě selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Tento závěr je podpořen otevřenými studiemi, které však neřeší otázku, zda-li je změna mezi jednotlivými SSRI účinnější než změna na AD z jiné skupiny (21, 45, 50) a také jednou dvojí slepou studií porovnávající účinnost sertralínu s mirtazapinem (44). Záměna SSRI (citalopram za sertralin) byla také použita v 2. stupni studie STAR*D (nonrespondéři na citalopram) (36). Výsledky výše zmíněných studií zachycuje tabulka č. 3.

Změna AD mezi skupinami

Existuje velké množství možných změn AD mezi jednotlivými skupinami. Velmi dobře je popsána účinnost venlafaxinu, která byla hodnocena ve 4 velkých randomizovaných studiích (6, 30, 36, 47). Studie se liší v délce léčby i ve stupni rezistence pacientů. Výsledky studií zachycuje tabulka č. 4. Studie STAR*D u nonrespondérů na citalopram mimo venlafaxinu a sertralínu hodnotila také účinnost bupropionu a jednotlivé léčebné modalit se od sebe nelišily a dosahovaly remise u cca 25 % pacientů (36). Je nepochybné, že změna AD je účinnou metodou v léčbě RD.

Augmentace a kombinace AD

Použití obou metod je doporučováno v případě dosažení parciální odpovědi na léčbu. Augmentace i kombinace mohou přinést rychlejší odpověď na léčbu, a to nejenom farmakologickou interakcí, ale i tím, že nedojde ke ztrátě parciální odpovědi a není ztracen čas při vysazení a nasazení nového AD. Na druhou stranu je třeba pamatovat na možnost

farmakologických interakcí a riziko vyššího výskytu nežádoucích účinků.

Augmentace

Augmentací se rozumí přidání látky, která primárně nemá antidepressivní efekt, ke stávající antidepressivní léčbě. Rozsah publikace nám umožňuje pouze krátký popis účinnosti jednotlivých metod.

Lithium

Účinnost lithia v augmentaci AD patří k nejlépe dokumentovaným metodám v prolomení rezistence na léčbu. Lithium bývá podáváno 2–6 týdnů v dávce, která umožní dosáhnout terapeutické hladiny lithia nad 0,5 mmol/l a více. V placebem kontrolovaných studiích dosáhlo lithium odpovědí u 45 % pacientů, zatímco placebo u 18 % ($p < 0,001$). V souhrnu kontrolovaných a otevřených studiích bylo lithium úspěšné u 50 % pacientů (v přehledu 11).

Tyreoidální hormony

Metaanalýza tyreoidálních augmentací TCA (většinou je používáno T3 v dávce 25–50 mikrogramů) popsala jejich účinnost v 50 % studií (5). Recentní otevřená studie poukazuje i na účinnost použití T3 v augmentaci SSRI (1).

Bupropion

Bupropion se v augmentaci AD podává v dávce 25–50 mg/den alespoň po dobu 3–4 týdnů. Přidání bupropionu k SSRI při nedostatečné odpovědi na léčbu bylo úspěšné v otevřených studiích, ale placebem kontrolované studie jejich výsledky nepotvrdily (4, 24). Oproti tomu studie STAR*D hodnotila augmentaci citalopramu bupropionem (14 týdnů léčby, $n = 286$, remise 30 %) jako stejně účinnou v porovnání s kombinací citalopram a bupropion (48).

Atypická antipsychotika

Použití atypických antipsychotik v augmentaci AD je moderní metodou v léčbě TRD. Na její účinnost upozorňují mnohé studie, většinou však otevřené, nekontrolované nebo dvojí slepé, které však ještě nebyly publikovány in extenso (v přehledu 41). Zatím pouze dvě dvojí slepé studie porovnávaly účinnost kombinace olanzapinu a fluoxetinu (OFC) s ostatními

léčebnými možnostmi. V první z nich byl porovnáván fluoxetin, olanzapin a OFC u rezistentních pacientů ($n = 34$) v 8týdenní léčbě (42). Kritériem odpovědi byla $\geq 50\%$ redukce skóru v Stupnici Montgomeryho a Åsbergové pro posuzování deprese (MADRS). Kombinovaná léčba dosáhla významně vyššího procenta odpovědi (60 %) než léčba samotným fluoxetinem (10 %) či olanzapinem (0 %).

V druhé ze studií po 7týdenní léčbě venlafaxinem v dávce 75–375 mg byli nonrespondéři ($n = 483$) randomizováni do skupiny OFC (s různým dávkováním olanzapinu a fluoxetinu, včetně předpokládaně neúčinného dávkování 5 mg fluoxetinu a 1 mg olanzapinu) a skupin s fluoxetinem, olanzapinem a venlafaxinem (15). Po 6 týdnech léčby byla OFC úspěšnější v redukcí skóru ve škále MADRS oproti ostatní intervencím. Po 12 týdnech léčby se s výjimkou olanzapinu, který byl významně horší, jednotlivé léčebné skupiny nelišily v odpovědi na léčbu (OFC – 43 %, olanzapin 25 %, fluoxetin 34 %, venlafaxin 50 %, nízká dávka OFC 36 %), a to ani v procentu dosažených remisí.

Pindolol

Použití pindololu v dávce 7,5 mg pro die v kombinaci s SSRI urychluje nástup jejich účinku. V dvojí slepé studii však nebyla prokázána účinnost této augmentace v léčbě RD, avšak jednalo se pouze o 10denní kombinovanou léčbu (29).

Dávkování léků používaných obvykle v augmentaci uvádí tabulka č. 5.

Kombinace antidepressiv

Kombinace AD dosahují v léčbě rezistentní deprese odpovědi u 2/3 léčených pacientů (23). Použití kombinace či augmentace AD by mělo vycházet z logiky jejich mechanismu účinku. Kombinujeme mechanismy účinku nikoliv pouze léky. Naším cílem by mělo být dosažení synergie účinku. Dvěma různými farmakologickými přístupy zesilujeme účinek na jeden neurotransmiterový či jemu odpovídající receptorový systém (SSRI a bupropion – serotonin), či ovlivňujeme více neurotransmiterových či receptorových systémů (SSRI + NDRI – serotonin, dopamin, noradrenalin). Není však možné hledat pouze synergické působení ordinovaných látek, ale je nutné i ověřit, zda byly využity možnosti ovlivnění jednotlivých neurotransmiterových a receptorových systémů, tj. zda nebylo opomenuto ovlivnění některého ze systémů a zda naplánovaná léčba je z hlediska předpokládaného mechanismu účinku nová či je pouze replikací předešlého postupu.

Existuje pochopitelně velké množství možných kombinací AD. Za účinnou lze považovat kombinaci TCA a SSRI, jejíž vyšší účinnost oproti monoterapiím byla ovšem ověřena pouze u nerezistentních pacientů. Na účinnost kombinace SSRI a NDRI (bupropion) poukazuje např. studie STAR*D (48). Účinnost

kombinace mirtazapinu s AD byla ověřena v dvojité slepém uspořádání, kontrolovaném placebem (13). Skupina léčená mirtazapinem ($n = 11$) dosáhla odpovědi u 64 % pacientů, zatímco u placeboové skupiny ($n = 15$) byla odpověď detekována u 20 % léčených ($p = 0,04$), při použití kritéria remise však rozdíl mezi oběma skupinami nebyl signifikantní ($p = 0,07$). Je mimo rozsah této publikace zabývat se otevřenými studiemi, které naznačují např. účinnost kombinace SSRI a reboxetinu aj.

Ve starší literatuře je doporučována i kombinace dvou TCA například maprotilinu a klomipraminu v infuzích, na kterou poukazuje rozsáhlá otevřená studie (22) a kterou preferovali autoři publikace ve své klinické praxi, dokud byl maprotilin i klomipramin v i. v. formě dostupný.

Nefarmakologické biologické léčebné metody

Elektrokonvulzivní léčba (EKT)

Hlavní současnou indikaci EKT v léčbě depresivní poruchy je nedostatečná odpověď na vícenásobné neúspěšné léčby AD, depresivní porucha jejíž průběh pacienta ohrožuje na životě vitální indikace (akutní riziko suicidia, pacient nepřijímající tekutiny a stravu), psychotická deprese a přání pacienta. Ačkoli EKT představovala po desetiletí standard účinnosti, nejsou k dispozici žádné současné, randomizované kontrolované studie. Studie z 60.–80. let jsou však považovány za dostatečně průkazné pro potvrzení účinnosti EKT v léčbě RD s dosahovanou odpovědí nad 50 % (32, 33). Vysoké procento relapsů po ukončení série EKT představuje limitaci této metody a vyžaduje pokračující léčbu AD či lithiem (39). Možnost pokračovací a profylaktické EKT byla zkoumána pouze v malých otevřených či retrospektivních studiích, ale je přesto považována za bezpečnou a účinnou metodu (8).

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

Z dosavadních studií vyplývá, že rTMS může být hodnotnou alternativou EKT u pacientů se středně

těžkou depresivní poruchou. U těžkých a psychotických depresivních poruch je EKT efektivnější (v přehledu 9). Při léčbě rTMS jsou doporučovány delší léčebné kúry (4týdenní) a nezbytná je následná pokračovací léčba AD či rTMS (28). Dosud nebyla provedena studie, která by porovnávala efektivitu rTMS a AD terapie u pacientů s RD. V současné době probíhá na klinice Psychiatrického centra Praha dvojité slepá studie porovnávající účinnost rTMS a venlafaxinu v léčbě rezistentní deprese (www.pcp.lf3.cuni.cz/pcpout/clrd_d_rtms_ven.htm).

Vagová stimulace (VNS)

Účinnost VNS (elektrická stimulace levého n. vagus) v léčbě depresivních symptomů byla původně pozorována u pacientů léčených pro epilepsii. Velká, dvojité slepá, falešnou stimulací kontrolovaná studie neprokázala signifikantní efekt VNS v léčbě RD (34). Oproti tomu 2 velké otevřené 1roční studie potvrdily dobrou snášenlivost VNS a potenciální benefit u pacientů s rezistentní depresí (35, 20). V ČR byl zatím stimulován pouze 1 pacient trpící RD (10).

Výzkumně jsou používány další metody, kupř. spánková deprivace, magnetická konvulzivní terapie, hluboká mozková stimulace či neurochirurgický zákrok.

Diskuze

V předchozím textu byl podán stručný přehled biologických léčebných metod v ovlivnění RD. V současné době nejsou k dispozici metaanalýzy, které by srovnávaly jejich účinnost. Jednotlivé studie používají různé způsoby hodnocení rezistence (z toho vyplývá i různý stupeň rezistence zkoumaných souborů pacientů), různou délku léčby, používají kritérium odpovědi či remise aj. V publikovaném textu nebylo možno komentovat všechny tyto skutečnosti v dostatečném rozsahu. Přesto lze konstatovat, že pro každý hlavní způsob přístupu k prolomení rezistence na léčbu (zvýšení dávky AD, změna AD, augmentace, kombinace aj.) existuje kontrolovaná, dvojité slepá studie.

Je možné, že další popis výzkumu v oblasti RD se bude dělit na období před studií STAR*D a po

ní. Tato probíhající, široce založená, multicentrická studie porovnává různé způsoby antidepressivní léčby u pacientů na různém stupni rezistence depresivní poruchy (37, www.edc.pitt.edu/stard/). Její zatím zveřejněné výsledky (studie probíhá u běžných depresivních pacientů a není omezena přísnými kritérii dvojité slepých klinických hodnocení) nasvědčují podobné účinnosti jednotlivých léčeb a nebyl de facto detekován rozdíl v účinnosti AD léčby mezi 1. a 2. léčbou aktuální epizody. Studie bezpochyby přinese obrovské množství údajů o léčbě depresivní poruchy, které budou základem pro další rozvoj léčby RD.

Závěr

Navzdory velkému významu otázky léčby RD současný stav poznání v této oblasti neumožňuje stanovení jednoznačného algoritmu léčby. V širším slova smyslu (vyloučení pseudorezistence) je léčba RD činností multidisciplinární (součinnost somatických oborů, psychologů, užití zobrazovacích metod atd.)

Je nutné zdůraznit, že léčba RD se odvíjí od stejných principů jako léčba nerezistentní deprese, ergo nelze pominout:

1. stanovení přesné diagnózy (závažnost, přítomnost psychotických příznaků, sezónnost, komorbidita psychického či somatického onemocnění)
2. použití prokazatelně účinného postupu ve správném provedení (dávka, doba podávání, počet aplikací)
3. volba léčebného postupu podle klinického stavu, účinnosti, rizika nežádoucích účinků, zdravotního stavu pacienta a jeho přání

Vznik práce byl podpořen projektem MŠMT 1M0517 a MZČR MZ0PCP2005.

MUDr. Martin Bareš

Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8-Bohnice
e-mail: bares@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

1. Abraham G, Milev R, Stuart Lawson J. T3 augmentation of SSRI resistant depression. *J Affect Disord* 2006; 91: 211–215.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157 (Suppl.)
3. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 14: 3–20.
4. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Results from a placebo-controlled, randomized, double blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 448–452.
5. Aronson R., Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842–848.

6. Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety*. 2005; 22: 68–76.
7. Bareš M, Brunovský M, Kopeček M, Stopková P, Novák T, Vonásková K, Kožený J. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psych Res* 2006. In press.
8. Bareš M, Hrdlička M, Propper L, Borzová K. Elektrokonvulzivní léčba v pokračovací a udržovací léčbě poruch nálady. *Čes a Slov Psychiat* 1999; 95: 212–219.
9. Bareš M, Kopeček M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a deprese. *Psychiatrie* 2005; (Suppl 3): 69–80.
10. Bareš M, Mohr P, Hendrychová Y, Kopeček M. Vagová stimulace (VNS) v léčbě rezistentní depresivní poruchy – 1. rok zkušeností. *Kasuistika. Psychiatrie* 2006; 10: 1–3.
11. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 440–448.

12. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 30–34.
13. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183–188.
14. Cook IA, Leuchter AF, Morgan ML, Stubbeman W, Siegman B, Abrams M. Changes in prefrontal activity characterize clinical response in SSRI nonresponders: a pilot study. *J Psych Res* 2005; 39: 461–466.
15. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2006 May 18; [Epub ahead of print]
16. David MM, Owen JA, Abraham G, Delva NJ, Southmayd SE, Woollorton E, Lawson JS. Thyroid function and response to 48-hour sleep deprivation in treatment-resistant depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 323–336.
17. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, Worthington J, Baer L, Rosenbaum JF. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 379–387.
18. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649–659.
19. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl. 1): 26–32.
20. George MS, Rush JA, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364–373.
21. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114–115.
22. Kielholz P, Tarzani S, Gastpar M, Adams C. Zur behandlung therapieresistenter depressionen. Ergebnisse einer kombinierten infusionstherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112: 1090–1095.
23. Lam RW, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 685–693.
24. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized double blind, placebo-controlled trial of buspirone with an SSRI in patients with treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 664–668.
25. Licht RW, Quitau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: a randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology* 2002; 161: 143–151.
26. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr., Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004; 5: 296–300.
27. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 39–47.
28. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimiento PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1524–1528.
29. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 375–379.
30. Poirer MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double-blind randomized comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12–16.
31. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psych* 2005; 66: 148–158.
32. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. Resistance to antidepressant medications and short term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 985–992.
33. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990; 31: 287–296.
34. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354.
35. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 355–363.
36. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederhe G, Fava M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
37. Rush JA, Fava M, Wisniewski SR et al. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004; 25: 119–142.
38. Rush JA, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 743–753.
39. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J. Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1299–1307.
40. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 16): 10–17.
41. Seifertová D, Bareš M, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě farmakorezistentní deprese. *Psychiatr. pro Praxi* 2006; 3: 122–125.
42. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
43. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression. Methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83–91.
44. Thase M, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. *European Neuropsychopharmacology* 2001; 11 (Supplement 3): S342.
45. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16–21.
46. Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd. 1995, New York: 1081–1098.
47. Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment of SSRI nonresponders with venlafaxine extended release: a randomized comparison of standard and higher dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 250–258.
48. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243–1252.
49. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L. 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: 28–40.
50. Zarate CA, Kando JC, Tohen M et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 67–71.