

REZISTENTNÍ DEPRESE I: EPIDEMIOLOGIE, KLASIFIKACE, RIZIKOVÉ FAKTORY A PSEUDOREZISTENCE

TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION I: EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION, RISK FACTORS AND PSEUDORESISTANCE

MARTIN BAREŠ^{1,2}, TOMÁŠ NOVÁK^{1,2}, MARTIN HEJZLAR^{1,2}, JIŘÍ RENKA^{1,2}, CYRIL HÖSCHL^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Rezistentní deprese je komplexním klinickým problémem a významným zdrojem zvýšené morbidit a mortality. Cílem článku je rekapitulovat hlavní charakteristiky rezistentní deprese, její klasifikaci, dostupná data o jejích rizikových faktorech a komentovat oblast pseudorezistence na léčbu.

Klíčová slova: rezistentní deprese, epidemiologie, klasifikační systémy, rizikové faktory, pseudorezistence

SUMMARY

Resistant depression is a complex clinical problem and a significant source of increased morbidity and mortality. This article aims to recap the main characteristics of resistant depression, its classification, the available data on its risk factors and to comment pseudoresistance to treatment.

Key words: treatment-resistant depression, epidemiology, staging systems, risk factors, pseudoresistance

Úvod

Depresivní porucha (DP) je závažnou psychickou poruchou, která postihuje asi 350 milionů na celém světě (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>) a přináší významné zdravotní a ekonomické následky. Její celoživotní prevalence se pohybuje kolem 16 %, 12měsíční prevalence činí 7 % (Kupfer et al., 2012). Přes intenzivní výzkum a vývoj v oblasti antidepressivních intervencí a širokou dostupnost nových antidepressiv (AD) přibližně 20% léčených pacientů nedosáhne remise (stavu bez příznaků) depresivní epizody ani 2 roky po zahájení farmakologické léčby (Rush et al., 2006a).

Definice, klasifikace a výskyt rezistentní depresivní poruchy (RD)

V současné době neexistuje jednoznačně celosvětově přijímaná definice RD (McIntyre et al., 2014). V letech 1996–2006 bylo provedeno celkem 47 randomizovaných, kontrolovaných studií (RCT), ve kterých bylo použito celkem 11 různých názvů pro RD a 6 jejích definicí (Berlim a Turecki, 2007).

Nejčastěji užívaným kritériem rezistence DP na léčbu je nedostatečná odpověď na dvě adekvátní léčby AD z různých farmakologických skupin v dané epizodě (Souery et al., 2007). V posledních letech se na základě výsledků studií,

kteří nepotvrdily zřetelný rozdíl v účinnosti interskupinové a intraskupinové změny AD, objevují pochybnosti o relevantnosti této definice (Papakostas et al., 2008; Souery et al., 2011). Obdobná definice je však používána i Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMC), která je sekci European Medicines Evaluation Agency (www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp051897en.pdf). Dále existují klasifikační systémy RD, které ji nejen definují, ale i stratifikují podle stupně závažnosti rezistence z různých hledisek, avšak vždy je jedním z hodnotících pohledů počet předchozích antidepressivních léčeb. K těmto systémům patří Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (Sackeim et al., 1990), European Staging Method (ESM) (Souery et al., 1999), Thase and Rush Staging Method (TR-S) (Thase a Rush, 1997), Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S) (Fava, 2003) a The Maudsley Staging Method (MSM) (Fekadu et al., 2009) – detaily systémů s výjimkou ATHF uvádí tabulka č. 1.

ATHF popisuje 5 úrovní adekvátnosti léčby AD od žádné léčby po vysoké dávky AD augmentované lithiem či trijodthyroninem podávané alespoň 4 týdny.

Je nutno konstatovat, že uvedené klasifikační systémy se zabývají hodnocením stupně rezistence DP na léčbu v indexové epizodě a nezohledňují nijak výskyt nedostatečné odpovědi na léčbu v předchozích epizodách, neúspěšnost předchozí profylaktické léčby, průběh předchozích epizod, eventuální

příčiny rezistence, nedostatečnou odpověď na psychoterapii atd. Porovnání klasifikačních systémů RD přináší tabulka č. 2 (Ruhe et al., 2006).

Při nedostatečném konsensu o kritériích RD není překvapující, že údaje o její prevalenci se liší. Podle výsledků americké, multicentrické, randomizované studie – STAR*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) nedosáhlo remise po 2 léčebných pokusech 44 % pacientů (Rush et al., 2006b). Přítomnost reziduálních příznaků i při dosažení odpovědi na léčbu ($\geq 50\%$ redukce příznaků) po ukončení akutní fáze léčby, jakož i dosažení remise až po vyšším počtu léčebných pokusů byly spojeny s vyšším podílem relapsů v období následného sledování (Warden et al., 2007). Kanadská studie potom při stejné definici rezistence zjistila RD u 22 % pacientů s DP v primární péči (Rizvi et al., 2014).

Rizikové faktory rezistence na antidepressivní léčbu a predikce účinnosti léčby RD

Současná psychiatrická literatura spíše než příčiny vzniku rezistence na léčbu komentuje rizikové faktory pro vznik RD (Bennabi et al., 2015; El-Hage et al., 2013; Souery et al., 2007; Willner et al., 2013). Orientačně je možno je rozdělit na klinické (např. vyšší věk, somatické onemocnění, psychiatrická komorbidita (De Carlo et al., 2016)), farmakokinetické (polymorfismy a aktivita jednotlivých cytochromů P450 (Drozd et al., 2014)), související s funkcí hematoencefalické bariéry (polymorfismus genů kódujících P-glykoprotein (Breitenstein et al., 2015)) nebo genetické faktory (polymorfismus genů kódujících cíle antidepressivní léčby, jako jsou např. gen pro 5-HT transportér (Porcelli et al., 2012), 5HT_{1A} receptor (Kato et al., 2015; Parsey et al., 2006), N-methyl-D-aspartátový receptor (Zhang et al., 2014), či mozkový růstový faktor (BDNF) (Li et al., 2013)). Dále jsou zmiňovány strukturální změny mozku (např. redukce šedé hmoty frontálně, temporálně a v limbickém gyru (Serra-Blasco et al., 2013)), nálezy funkčních zobrazovacích metod v oblasti prefrontálního kortexu, subkalosního cingulárního gyru, kortikotalamických okruhů, rostrálního cingula aj. (Dichter et al., 2015; Li et al., 2015; Lui et al., 2011; Mayberg et al., 1997; McGrath et al., 2014) a nálezy neurofyziologické (snížená theta aktivita před léčbou v oblasti přední cingulární kůry nebo snížený výkon v pásmu alfa frontálně (Pizzagalli et al., 2003; Pizzagalli, 2011; Tenke et al., 2011)).

Tabulka č. 3 uvádí faktory specifické pro rezistenci na antidepressivní léčbu a společné faktory pro rezistenci a vulnabilitu pro DP odvozené z klinických dat (Willner et al., 2013).

K detekci jiných než klinických rizikových faktorů je třeba sofistikovaných metod, obtížně dostupných v rutinní klinické praxi (fMRI, kvantitativní EEG, genotypizace aj.).

Klinické a sociodemografické parametry, jež jsou spojeny s RD (≥ 2 předchozí neúspěšné léčby AD), analyzovaly 2 velké retrospektivní studie. První z nich ($n = 702$) identifikovala 11 faktorů sdružených s RD – komorbidní úzkostné poruchy, komorbidní panická porucha, současná suicidální riziko, závažnější intenzita depresivních příznaků, více než 1 hospitalizace v anamnéze, sociální fobie, rekurentní průběh, počátek nemoci před 18. rokem věku, melancholické rysy, nedostatečná odpověď na 1. antidepressivní léčbu v životě a porucha osobnosti (Souery et al., 2007). Nejvýraznější bylo spojení rezistence na léčbu s přítomností úzkostných poruch. Druhá práce ($n = 1051$) jako rizikové faktory pro vznik RD našla přítomnost hypomanických symptomů v anamnéze

Tabulka č. 1: Klasifikační systémy rezistentní deprese

A. Thase and Rush Staging Method (TR-S)		
stupeň rezistence	léčba a její výsledek	
I	selhání alespoň 1 adekvátní léčby AD z hlavních tříd	
II	stupeň I + selhání AD z jiné třídy, než byla užita v stupni I	
III	stupeň II + selhání TCA	
IV	stupeň III + selhání inhibitorů monoaminoxidázy	
V	stupeň IV + selhání elektrokonvulzivní léčby	
B. European Staging Method (ESM)		
nonrespondér	nedostatečná odpověď na 1 adekvátní léčbu TCA, SSRI, SNRI, IMAO, ECT aj. v době 6–8t.	
RD	rezistence na 2 či více adekvátních léčeb AD z různých skupin trvání léčby indexové epizody: RD1: 12–16 t., RD2: 18–24 t., RD3: 24–32 t., RD4: 30–40 t., RD5: 36–52t.	
chronická RD	rezistence na několik antidepressivních léčeb včetně augmentačních strategií ≥ 1 rok	
C. Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S)		
Nedostatečná odpověď na každý léčebný pokus (alespoň 6 týdnů při adekvátním dávkování) na trhu dostupným AD vytváří celkové skóre rezistence (1 léčba = 1 bod)		
Optimalizace (zvýšení) dávky, prodloužení léčebného pokusu a augmentace/kombinace v každé léčbě zvyšuje celkové skóre o 0,5 bodu na každou použitou optimalizační strategii		
ECT zvyšuje celkové skóre o 3 body		
D. The Maudsley Staging Method (MSM)		
parametr	specifikace parametru	skór
trvání	akutní (≤ 12 m)	1
	subakutní (12–24 m)	2
	chronická (> 24 m)	3
závažnost (vstup)	subsyndromální	1
	mírná	2
	střední	3
	těžká	4
	těžká s psychotickými příznaky	5
předchozích léčeb (≥ 6 týdnů): antidepressiva	1–2 AD	1
	3–4 AD	2
	5–6 AD	3
	7–10 AD	4
	> 10 AD	5
augmentace (≥ 6 týdnů)	užita	1
	nepoužita	0
ECT (≥ 8 aplikací)	užita	1
	nepoužita	0
stupeň rezistence	• mírný	3–6 bodů
	• střední	7–10 bodů
	• těžký	11–15 bodů

Upraveno dle Thase and Rush, 1997, Souery et al., 1999, Fava et al., 2003, Fekadu et al. 2009

Vysvětlivky: AD – antidepressivum, ECT – elektrokonvulzivní léčba, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, m – měsíc, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory vychytávání serotoninu, RD – rezistentní deprese, TCA – tricyklická antidepressiva, t – týden

Tabulka č. 2: Porovnání klasifikačních systémů rezistentní deprese

	Jasnost kritérií klasifikačního systému	Hierarchie AD či změny AD	Zahrnutí augmentací a kombinací AD	Zahrnutí nefarmakologických postupů	Prognostické a dodatečné informace
ATHF	dobrá	ne	augmentace	ECT	ne
TR-S	dávka AD a doba léčby nejsou specifikovány	hierarchie účinnosti AD při změně skupin AD	ne	ECT	ne
ESM	počet pokusů ≥ 2	nedostatečná odpověď na 2 AD z různých skupin = vyšší rezistence než na 2 AD ze stejné skupiny	augmentace u CRD	ne	trvání léčby
MGH-S	dobrá	ne	augmentace a kombinace	ECT	ne
MSM	dobrá	ne	augmentace	ECT	trvání deprese, vstupní závažnost deprese

Upraveno dle Ruhe et al., 2012

Vysvětlivky: AD – antidepressivum, ATHF – Antidepressant Treatment History Form, CRD – chronická, rezistentní deprese, ECT – elektrokonvulzivní léčba, ESM – European Staging Method, MGH-S – Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression, MSM – Maudsley Staging Method, TR-S – Thase and Rush Staging Method

(identifikováno pomocí Mood Disorder Questionnaire a Hypomania Checklist), věk při začátku poruchy ≤ 20 let, > 3 epizody deprese v anamnéze a parciální remisi předchozí epizody (Dudek et al., 2010).

Většina studií identifikujících biomarkery či jiné markery RD používá post hoc experimentální design. Někteří autoři navrhují zkoumat tuto problematiku již při iniciálním kontaktu pacienta s psychiatrickými službami (léčbou) (Smith, 2013). Systematická aplikace antidepressivních intervencí společně s pečlivým sledováním výsledků léčby a provedených vyšetření by potom podle nich mohly přispět k identifikaci markerů RD. Nelze však než konstatovat, že tento postup bude extrémně náročný metodologicky i klinicky a v neposlední řadě je ve hře i otázka spolehlivosti diagnózy DP. Zatím žádný z biomarkerů DP nedosahuje takové sensitivity a specificity, aby mohl být zařazen mezi její diagnostická kritéria.

Příkladem výzkumu, který se snaží identifikovat rezistenci na léčbu před jejím zahájením, je studie Perlise et al., byl i ta je provedena post hoc na získaných datech studie STAR*D (Perlis, 2013). Autor vyvinul predikční model zahrnující sérii sociodemografických a klinických charakteristik doplněnou o údaje o závažnosti poruchy. Byly to například celkový skóre škály The Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (QIDS-SR) (Rush et al., 2003), položky 2, 3 a 14 též škály, pohlaví, roky vzdělání, manželský stav, rasa, přítomnost posttraumatické poruchy, rekurence epizod, traumatický zážitek atd.; podle autora tedy snadno dostupná data, často vyhodnotitelná pacientem či získatelná při běžném psychiatrickém interview. Model byl vyvinut na vzorku 1571 pacientů, testován na datech 523 pacientů a validován na 461 subjektech. Identifikace pacientů s vyšší pravděpodobností rezistence na běžně dostupnou léčbu by umožnila jejich léčbu komplikovanějšími intervencemi od počátku (např. kombinací AD s kognitivně-behaviorální psychoterapií, kombinací psychofarmak či elektrokonvulzivní léčbou). Uvedený model dosáhl specificity 91 % a senzitivity 26 %. Komentáře výsledků studie oceňovaly její metodologii (vývojová, testovací a validační skupina), zdrženlivě se však vyjadřovaly k metodě výběru prediktorů, která byla založena spíše na autorových zkušenostech než na analýze dat, a zmiňovaly omezenou

Tabulka č. 3: Některé zdroje rezistence na antidepressiva

Faktory specifické pro rezistenci na antidepressivní léčbu	Farmakokinetické faktory	<ul style="list-style-type: none"> • SNP hepatálních cytochromů P450 – CYP2D6, CYP2C19 • AD neproniká HEB – ABCB1 gen kódující P-gp
	Misdiagnóza psychiatrická či somatická	<ul style="list-style-type: none"> • vaskulární či Alzheimerova demence, BAP, přirozený smutek • porucha štítné žlázy, folátový deficit
	Psychiatrická či somatická komorbidity	<ul style="list-style-type: none"> • GAD, PAD a další úzkostné poruchy • somatická onemocnění – diabetes mellitus, somatická léčba, ictus
Faktory společné pro rezistenci na léčbu a vulnerabilitu k depresi	Vývojové	<ul style="list-style-type: none"> • rodinná predispozice pro depresi • trauma v dětství • vícečetné ztráty blízkých • neuroticismus • anamnéza předchozích depresivních epizod
	Fyziologické	<ul style="list-style-type: none"> • HPA dysregulace • snížený objem hippocampu • zvýšená aktivita AMG • nízká aktivita rACC
	Genetické	<ul style="list-style-type: none"> • krátká alela genu 5-HTTLPR • polymorfismus genů kódujících 5HT1a receptor • polymorfismus genů kódujících receptor CB1

Upraveno podle Willner et al., 2013 (tabulka sumarizuje pouze data zjištěná v klinických studiích)

Vysvětlivky: AD – antidepressivum, AMG – amygdala, BAP – bipolární afektivní porucha, CB – cannabinoidový receptor, GAD – generalizovaná úzkostná porucha, HEB – hematoencefalická bariéra, HPA – hypothalamo-pituitární osa, 5-HTTLPR – serotonin transporter gene-linked polymorphic region, PAD – panická porucha, P-gp – p-glykoprotein, SNP – jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotide polymorphism), rACC – rostrální část přední cingulární kůry, 5HT – serotonin

predikční sílu, která je navíc nespecifická pro jednotlivé intervence (Trivedi, 2013). Zmínily i nejistou vyšší účinnost některých komplikovanějších intervencí (např. kombinace AD) v časnějších fázích léčby či rezistence.

S otázkou rizikových faktorů vzniku RD souvisí poměrně úzce i problematika predikce odpovědi na antidepresivní intervence. Prediktory odpovědi na léčbu či obecně jejího výsledku by měly být faktory (biologickými či jinými, kupř. klinickými nebo psychologickými), jejichž přítomnost, rozsah či změna souvisí s výsledkem léčebné intervence.

Psychiatrická literatura popisuje vztah mezi řadou biologických a klinických parametrů a zlepšením depresivních příznaků. Tyto souvislosti však v mnoha případech spíše naznačují směr dalšího výzkumu v oblasti patofyziologie DP, než aby v současné době poskytl pro klinickou praxi relevantní nástroj pro predikci výsledku léčby (Garriock a Moreno, 2011; Iosifescu a Lapidus, 2011).

Klinicky užitečný prediktor (v širším slova smyslu) by měl mít jasně určené predikční parametry (pozitivní a negativní prediktivní hodnota) a jeho predikční účinnost by měla být ověřena rozsáhlou studií či studii, pokud možno prospektivními. Měl by být relativně snadno měřitelný a cenově dostupný. V neposlední řadě by měla být jasně daná jeho hodnota, práh prediktoru (např. plazmatická hladina sledovaného parametru), jež by umožnila jeho univerzální použití v klinické praxi.

Přes intenzivně probíhající výzkum není predikční potenciál žádného z dosud identifikovaných prediktorů plně ověřen a žádný nelze v běžné klinické praxi doporučit k použití pro rozhodování o způsobu léčby (Breitenstein et al., 2014). Mnohé z faktorů, jejichž predikční účinnost, respektive souvislost s dosažením či nedosažením odpovědi, byla popsána, jsou shodně s rizikovými faktory vzniku RD – např. snížená theta aktivita předního cingula či polymorfismus genu kódujícího 5HT transportér aj. (El-Hage et al., 2013). Zároveň se jeví jako pravděpodobné, že se nepodaří identifikovat jeden suverénní prediktor výsledku léčby, ale bude nutno hledat kombinovaný predikční model integrující výsledky z různých oblastí výzkumu (neurofyziologie, klinické parametry, zobrazovací metody), jak to ukázaly již výsledky některých předešlých studií (Bares et al., 2015; Kato et al., 2015; Spronk et al., 2011). Toto paradigma je nyní ověřováno v několika rozsáhlých multicentrických studiích – iSPOT-D (international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (Palmer, 2015)), EMBARC (Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care) (Trivedi et al., 2016)), PReDICT (Predictors of remission in depression to individual and combined treatments (Dunlop et al., 2012)) mapujících různé oblasti predikce a integrující nálezy z nich.

Důležitost dalšího výzkumu prediktorů výsledků antidepresivních intervencí, vývoje nových léčebných metod a patofyziologie DP akcentuje nejen zvýšená finanční náročnost péče o rezistentní pacienty, ale oproti nerezistentní formě DP i vyšší výskyt některých somatických komorbidit, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, onemocnění spojená s chronickou bolestí, poruchy spánku, diabetes mellitus 2. typu, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, obezita atd.) (Rizvi et al., 2014).

Tabulka č. 4: Doporučení léčby pro různé typy deprese

Typ deprese	AD (dle mechanismu účinku)
Těžká depresivní epizoda	SNRI, NaSSA, TCA
Střední těžká depresivní epizoda	Není specifická volba
Lehká depresivní epizoda	SSRI, extrakt třezalky tečkované
Deprese s kognitivní dysfunkcí	vortioxetin, bupropion, duloxetin, SSRI
Deprese s melancholickými znaky ¹	SNRI, TCA, IMAO, ECT, augmentace lithiem, není jasná superiorita pro některá AD
Deprese s psychotickými znaky ¹	AD + AP (AP2), ECT
Deprese se smíšenými znaky ¹	lurasidon, ziprasidon
Deprese s úzkostnou nepohodou ¹	Použít AD s účinností u GAD
Deprese se sezonními znaky ¹	Všechna AD, léčba světlem, KBT, není jasná superiorita pro některá AD
Deprese s atypickými znaky ¹	IMAO, SSRI, není jasná superiorita pro některá AD
Deprese s katatonními znaky ¹	benzodiazepiny, AD nebyla studována
Krátká rekurentní deprese ¹	Nedostatečná data pro doporučení
Deprese s psychomotorickou retardací	SSRI, SNRI, bupropion, NARI, duloxetin
Deprese s poruchami spánku	NASSA, MASSA, sedativní TCA, kombinace s hypnotiky, trazodon, quetiapin
Dystymie	Není specifická volba, amisulprid
Deprese s komorbidní bolestí	SNRI, TCA, NaSSA

Upraveno a doplněno dle Baghai et al., 2011 a Kennedy et al., 2016

Vysvětlivky: ¹ - dle DSM IV a V, AD – antidepresiva, AP2 – antipsychotika 2. generace, BZD – benzodiazepiny, ECT – elektrokonvulze, GAD – generalizovaná úzkostná porucha, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, KBT – kognitivně-behaviorální terapie, MASSA – melatoninový agonisté a serotoninoví antagonisté, NaSSA – noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva, NARI – inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

na léčbu (Bschor et al., 2014; Fava, 2003; Ionescu et al., 2015; Nierenberg et al., 2007; Souery et al., 2006). Znamená to ověřit diagnózu DP, přítomnost somatické a psychiatrické komorbidity, zmapovat a posoudit adekvátnost předchozích léčeb (doba trvání, dávka ev. farmakokinetické interakce, výsledek léčby, nežádoucí účinky), adherenci pacienta k léčbě a jeho preference léčby, mapovat psychosociální faktory spouštějící či udržující depresi, potenciální depresogenní efekt somatické léčby, sekundární zisky z nemoci aj. (Bschor et al., 2014; Ionescu et al., 2015).

a. Ověření diagnózy DP, somatické komorbidity a jejich léčba

Diagnóza DP má být během léčby ověřována kontinuálně a naše poznatky o obtížích pacienta a jejich charakteristika by měly být doplňovány. Je třeba vyloučit chybnou diagnózu

Pseudorezistence

V přehledových člancích je opakovaně zdůrazňovaná nutnost vyloučit tzv. pseudorezistenci – tj. nepravou rezistenci

Tabulka č. 5: Léky s potenciálním depresogenním účinkem a somatická onemocnění s výskytem depresivních symptomů

Léky s depresogenním potenciálem*	Somatická onemocnění a syndromy s vysokým výskytem depresivních symptomů
antihypertenziva, zvláště reserpin a hydralazin	Alzheimerova demence
thiazidová diuretika	nádory
betablokátoři, např. propranolol	kardiální onemocnění
ACE inhibitory, např. enalapril	chronický únavový syndrom
blokátory kalciového kanálu: verapamil, clonidin	chronická obstrukční choroba bronchopulmonální
thiazidová diuretika	chronická bolest
metoclopramid	Cushingova choroba
jiné kardiální léky a léky obsahující digitalis	deficit B12, folátu, železa, minerálů
lidocain	diabetes mellitus
salbutamol	konečná stadia renální insuficience
kortikoidy	fibromyalgie
anabolické steroidy	onemocnění trávicího traktu
baclofen	HIV
bromokriptin a levodopa	hyperprolaktinemie
incisivní antipsychotika	hypertenze
antibiotika, virostatika, antimykotika, např. inhibitory gyrázy, isoniazid, acyclovir, amantadin, zidovudin, amphotericin B	hypo a hyperfunkce štítnice
imunosupresiva, např. azathioprin, cytostatika, interferon	hypofunkce nadledvin
analgetika a antiflogistika, např. indometacin, ibuprofen, opiáty	symptomy spojené s nežádoucími účinky farmakologické léčby
orální kontraceptiva	roztřesená skleróza
antihistaminika, např. cimetidin	Parkinsonova choroba
antiepileptika, např. karbamazepin, barbituráty, fenyton, vigabatrin, disulfiram	revmatoidní artritida
isotretinoin (derivát vitamínu A)	ictus

*Převzato z Bschor et al., 2014, rozdělení léků do jednotlivých skupin nebylo nijak upravováno

bipolární afektivní poruchy, komorbiditu různých úzkostných poruch (posttraumatická stresová porucha, panická porucha aj.) či záměnu diagnózy úzkostné poruchy za DP, abusus či závislost na alkoholu či jiných substancích, některé typy poruch osobnosti apod. K rychlému orientačnímu ověření přítomnosti hypománie v anamnéze, tj. bipolární poruchy, lze použít dotazník Mood Disorder Questionnaire (MDQ), který mapuje celoživotní výskyt hypomanických / manických symptomů na základě odpovědí na 13 otázek a dosažený skóre 7 dosahuje senzitivity 73 % a specifity 93 % ve správnosti identifikace bipolární poruchy I. typu u ambulantních pacientů s poruchami nálady (Hirschfeld et al., 2000). V české verzi je dostupný například v příručce Herrman et al. – Bipolární porucha a její léčba, MEDIFORUM 2004).

Důležitost může mít i rozlišení subtypů DP – psychotická deprese, deprese s melancholickými rysy, atypická deprese aj. Nesprávné rozlišení může vést k volbě léčby, která je pro daný

Tabulka č. 6: Možné indikace pro měření plazmatické hladiny léků užívaných v léčbě deprese

optimalizace dávky po iniciální dávce či po úpravě dávky
léky, kde je stanovení hladin mandatorní, např. lithium
podezření na non-adherenci
nedostatečné zlepšení při podávání doporučených dávek
nežádoucí účinky vyskytující se současně s dobrým účinkem léčby při doporučených dávkách
kombinovaná léčba, kde je riziko vzájemné interakce podávaných léků
prevence relapsu při profylaktické léčbě
rekurence či relaps na adekvátních dávkách
těhotenství či kojení
pacient v dětském věku či adolescenci
pacient starší 65 let
pacient s mentálním deficitem
pacient s farmakokineticky relevantní abnormalitou či chorobou, např. hepatální či renální insuficience, kardiovaskulární onemocnění
problémy, které se objevily po převodu z originálního léku na generický
somaticky nemocný pacient s rizikem ovlivnění obtížů podávaným lékem

Upraveno a doplněno podle Hiemke et al., 2011

subtyp méně účinná či neúčinná a vzniká dojem rezistence (Baghai et al., 2011). Tabulka č. 4 přináší doporučení pro léčbu různých klinických příznaků deprese a subtypů deprese. Některé práce však rozdílný efekt AD na různé subtypy DP (melancholická, atypická a úzkostná deprese) nezjistily (Arnou et al., 2015).

Součástí ověření pseudorezistence by mělo být i somatické vyšetření pacienta doprovázené různě extenzivním laboratorním, psychologickým či přístrojovým vyšetřením (EKG, EEG, CT či magnetická rezonance mozku, neuro-psychologické vyšetření, hladina vitamínu D, B 12 a folátu atd.) k vyloučení somatických komorbidit zhoršujících prognózu léčby DP a somatických onemocnění, jejichž součástí může být sekundární depresivní syndrom. Jejich základní přehled a seznam léků s potenciálním depresogenním účinkem přináší tabulka č. 5. Je třeba upozornit, že ani jeden výčet nemůže být kompletní a v případě souběžné somatické farmakologické léčby je nezbytné prostudovat souhrn údajů o produktu a to i se zaměřením na možné interakce s psychiatrickou či ostatní somatickou léčbou. Přítomnost somatického onemocnění si zasluhuje pečlivou léčbu ať již je hodnocena jako faktor spolupodílející se na nedostatečné odpovědi na antidepresivní léčbu či jako příčina organické (sekundární) afektivní poruchy. Nelze rovněž pominout fakt, že nestabilní somatické onemocnění může být překážkou či komplikací pro antidepresivní léčbu (např. hypertenze, ischemická choroba srdeční či diabetes mellitus).

b. Ověření adherence k léčbě a adekvátnosti předchozích léčebných pokusů

Dobrá tolerance antidepresivní intervence je jedním z kritických faktorů, neboť ovlivňuje jak adherenci k léčbě, tak možnost udržet dlouhodobě dávkování AD v terapeutickém

rozmezí. Intolerance léčby je tedy důvodem k její úpravě či změně. Hunot a jeho tým v 6měsíční studii, kde byla AD podávána pro různé diagnózy, zjistili, že ze 147 pacientů, kteří studii dokončili, pouze 19 % bralo AD tak, jak byla předepsána, a že obavy z nežádoucích účinků a obecné obavy z AD byly nezávislými prediktory neužívání (Hunot et al., 2007). V rozsáhlé 6měsíční studii (n = 266665) byla hodnocena adherence k léčbě (non-adherence byla definována jako 1měsíční výpadek v léčbě nebo < 80% příjem léků během 180denní periody) I. (tricyklická AD, inhibitory monoaminooxidázy, mirtazapin, nefazodon, trazodon), II. (bupropion, bupropion SR, venlafaxin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a III. generací (duloxetin, bupropion XL, paroxetin CR, venlafaxin SR, escitalopram) AD (Sheehan et al., 2008). Po úpravě na vstupní parametry byla adherence významně vyšší pro III. generaci (33,6 %) AD oproti I. (12,9 %) a II. (29,3 %) generaci. Studie ale především ukazuje na obecně nízkou adherenci k léčbě napříč antidepressivy.

Pacienti hodnotili jako nežádoucí účinky nejvíce interferující s pracovním výkonem spavost – přes den, obtíže se spánkem, bolest hlavy, úzkost a agitovanost (Lam et al., 2012) a jako nejvíce obtěžující sexuální dysfunkci, ospalost, nárůst hmotnosti, nespavost a úzkost (Hu et al., 2004).

Existují i škály či dotazníky mapující nežádoucí účinky léčby AD obecně – The Frequency, Intensity, and Burden of Side Effects Rating (FIBSER) Scale (Wisniewski et al., 2006) či konkrétně – např. škály hodnotící sexuální nežádoucí účinky, ale až na výjimky nejsou přeloženy do češtiny. Zájem a intervence ve směru snížení či odstranění nežádoucích účinků zvýší komfort pacienta, jeho adherenci k léčbě, spolupráci do budoucna a pravděpodobnost jeho udržení na adekvátních dávkách předepsaného léku.

Pro většinu AD jsou k dispozici dostatečné informace o terapeutickém rozmezí jejich plazmatických hladin a je možno je nechat stanovit (Hiemke et al., 2011). Indikace pro stanovení plazmatické hladiny AD uvádí tabulka č. 6.

Hladina mimo terapeutické rozmezí navzdory podávaným standardním dávkám nemusí znamenat pouze non-adherenci, ale i neadekvátní resorpci, genetickou variabilitu systému cytochromu P450 (metabolizuje většinu AD) či vzájemnou interakci podávaných léků. Recentní doporučené postupy pro léčbu DP Psychiatrické společnosti ČLS JEP stanovování hladin nijak nekomentují (Raboch et al., 2014) a stejně tak British Association for Psychopharmacology považuje přínos stanovení hladin AD pro zlepšení výsledku léčby za limitovaný (Cleare et al., 2015). Kanadská vodítka pro léčbu DP ze září 2016 nedoporučují rutinní užití farmakogenetického testování CYP enzymů ani rutinní stanovování hladin u novějších AD (od SSRI) pro neprokázanou souvislost mezi hladinou AD v krvi a výsledkem léčby (Kennedy et al., 2016). Plazmatická koncentrace některých psychofarmak používaných v léčbě DP je také ovlivňována kouřením cigaret, tím, že polycyklické hydrokarbon obsažené v cigaretovém kouři stimulují hepatální mikrosomální enzymatické systémy, hlavně P4501A2 zodpovědný za metabolismus mnoha psychotropik (Taylor et al., 2015) – viz tabulka č. 7. Objevují se první farmakogenomické studie demonstrující užitečnost stanovení genů kódujících varianty cytochromu P450 (např. CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2) (Hamilton, 2015) a tím pádem detekce farmakokinetických abnormit spojených s jednotlivými AD.

Klasifikace RD a psychiatrická literatura operují s termínem adekvátní léčebný pokus, neexistuje však žádná jeho jednoznačná definice. Dávky AD či jiných psychofarmak by se měly pohybovat v rozmezích stanovených v jejich Souhrnech údajů o přípravku (viz www.sukl.cz). Dávkování mimo tento rozsah by mělo být ideálně podloženo stanovením hladiny psychofarmaka – např. nízké dávkování u tzv. pomalých metabolizérů. Jako adekvátní trvání léčebného pokusu uvádějí systémy klasifikující RD období 6–8 týdnů (Fava, 2003; Fekadu et al., 2009; Souery et al., 1999). Výše zmíněný dotazník ATHF proponuje alespoň 4týdenní období léčby a zároveň

Tabulka č. 7: Psychotropní látky – užívání v léčbě deprese ovlivňované kouřením cigaret

Lék	Vliv kouření	Postup po ukončení kouření	Postup při znovuzahájení kouření
agomelatin	Snížení plazmatické hladiny	Pečlivě sledovat, může být třeba redukce dávky.	Zvážit návrat k dávce stejně jako při předchozí epizodě kouření.
benzodiazepiny	Snížení plazmatické hladiny o 0–50 % v závislosti stavu kouření k dávce benzodiazepinů	Pečlivě sledovat, zvážit redukci dávky do 25 % během 1 týdne.	Pečlivě sledovat, návrat k dávce stejně jako při předchozí periodě kouření.
duloxetin	Snížení plazmatické hladiny až o 50 %	Pečlivě sledovat, může být třeba redukce dávky.	Zvážit návrat k dávce stejně jako při předchozí epizodě kouření.
fluvoxamin	Snížení plazmatické hladiny o 1/3	Pečlivě sledovat, může být třeba redukce dávky.	Může být potřeba zvýšit na dávku stejnou jako při předchozí periodě kouření.
mirtazapin	Nejasný, ale pravděpodobně minimální efekt	Sledovat	Sledovat
olanzapin	Snížení plazmatické hladiny až o 50 %	Odebrat plazmatickou hladinu před ukončením kouření. Po ukončení redukovat dávku o 25%. Po 1 týdnu kontrola plazmatické hladiny. Zvážit další redukci dávky.	Odebrat plazmatickou hladinu před zahájením kouření. Zvýšit dávku na stejnou jako při předchozí periodě kouření během 1 týdne. Znovu zkontrolovat plazmatickou hladinu.
tricyklická antidepressiva	Snížení plazmatické hladiny o 25–50 %	Pečlivě sledovat, zvážit redukci dávky do 10–25 % během 1 týdne. Zvažovat další redukci dávky.	Pečlivě sledovat, zvážit stejnou dávku jako v předchozí periodě kouření.

Pozn.: Substituce nikotinem (např. náplasti) a elektronické cigarety nemají efekt na hepatální enzymatickou aktivitu
Upraveno podle Taylor et al., 2015

definuje i adekvátní dávky AD. Aktuální klinická doporučení hovoří o 6–12 týdnech před tím, než je možno rozhodnout, zdali léčebný režim dostatečně ovlivnil symptomy, avšak současně doporučují, pokud nedojde k žádné změně stavu po 4–6 týdnech (redukce obtíží < 25 %), přikročit k dalšímu léčebnému kroku (např. www.uptodate.com). Nová vodítka pro léčbu DP hovoří o době 4 týdnů, po které je možno změnit strategii léčby, pokud nedojde k žádné změně, a upozorňují na fakt, že pokud nedojde k podstatnému zlepšení stavu po 2–4 týdnech, je výrazně redukována pravděpodobnost dosažení odpovědi (Bauer et al., 2013; Cleare et al., 2015; Taylor et al., 2015). Existuje však nemalé množství pacientů, u nichž je dosažení odpovědi na léčbu opožděné a objevuje se až po 6 týdnech léčby (Malhi et al., 2013; Uher et al., 2011). K získání informací o adekvátnosti předchozích léčebných strategií je nezbytné mít k dispozici i objektivní data (ideálně zdravotnickou dokumentaci), protože údaje samotných pacientů nebývají spolehlivé (Simon et al., 2012). Vyhodnocení úspěšnosti léčby či změny závažnosti symptomů by mělo být založeno na použití některé z hodnotících škál ať již administrované klinikem či sebehodnotící (McIntyre, 2016). Škálování stavu pacientů však hlavně v ambulantní praxi obvykle prováděno není, s odkazem na časovou náročnost.

Diskuse

Otázka definice RD je poměrně komplikovaná. Dříve se objevovaly i úvahy, zdali RD není samostatnou nosologickou jednotkou, avšak důkazy pro tento kontroverzní předpoklad nebyly dostatečné (Fagiolini a Kupfer, 2003).

Každá definice či klasifikace je do určité míry zjednodušující, zevšeobecňující a většinou nemůže popsat určený stav do všech detailů. U RD je opomíjena psychoterapie jako účinná léčebná metoda, neurostimulační metody s výjimkou elektrokonvulzí, či komplikovanější modalita farmakologického ovlivnění obtíží (augmentace, kombinace atd.). Hodnocení pouze efektu léčby v současné epizodě depresivního onemocnění a nikoliv rezistence na léčbu přítomná v předchozím průběhu nemoci. Definice nijak nezahrnují parametry kvality života či sociální kontext. Další problém je hodnocení pacienta, jenž dosáhl odpovědi na léčbu, ale prodělal časný relaps po několika týdnech pokračovací léčby. Je to rezistentní pacient či není? Přes všechny problémy a nejasnosti jsou popsány klasifikační systémy (TR-S, ATHF, MGHS, ESM, MSM) dobře použitelné a používané ve výzkumu. Jejich význam v rutinní klinické praxi je však podle názoru autorů omezený. Pouze škála ATHF hodnotí jednoznačně i adekvátnost léčby, nicméně názory na to, co je např. adekvátní délka léčby, se stále vyvíjejí.

Autoři článku se domnívají, že klinicky užitečnější než stanovovat míru rezistence, je získat co nejpřesnější informace o předchozích léčbách pacientů a jejich výsledcích (i v předchozích epizodách DP), o jejich somatickém stavu, komorbiditách a psychosociálních okolnostech a na základě jejich znalosti volit léčbu pacienta při získání jeho plné spolupráce. Samotné určení rezistence nijak jednoznačně neimplikuje postup, který by měl následovat.

Obdobně přítomnost řady především sociodemografických faktorů, spojovaných s pseudorezistencí, rizikem RD ev. odpovědí na léčbu, nenabízí pro léčbu žádné jasné východisko (Arnou et al., 2015; De Carlo et al., 2016). Lze předpokládat, že okruh stavů, které jsou zahrnovány pod pseudorezistenci, se bude nejspíše dále rozšiřovat s rozvojem možnosti rutinní genotypizace v psychiatrii např. v oblasti farmakokinetiky.

Závěr

Navzdory výraznému klinickému a výzkumnému úsilí, které je věnováno otázce RD, současný stav poznání neumožňuje jednoznačné závěry o její etiologii a patogenezi. Identifikované rizikové faktory jsou velmi obecné a zatím neumožňují klinicky užitečnou predikci rozvoje RD či efektu její léčby. Základem diagnostického a léčebného přístupu k RD zůstává tedy nadále pečlivá klinická práce spojená se získáním co nejdůkladnějších informací o předchozí léčbě, jejích výsledcích, přítomnosti komorbidit, nálezech zobrazovacích a jiných metod. Tento přístup v mnohých případech vyžaduje interdisciplinární spolupráci.

Tato práce vznikla s podporou grantu MZ ČR s reg. číslem 15-29900A, projektu „Udržitelnost pro Národní ústav duševního zdraví“, č. LO1611, za finanční podpory MŠMT v rámci projektu NPU I. a projektu MZ ČR-RVO („Národní ústav duševního zdraví NUDZ, IČ: 00023752“). Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.
Národní ústav duševního zdraví
Topolová 748
250 67 Klecany
e-mail: martin.bares@nudz.cz

Do redakce přišlo: 26. 9. 2016
K publikaci přijato: 16. 10. 2016

LITERATURA

Arnou BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, Etkin A, Kulkarni J, Luther JF, Rush AJ. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:743–750.

Baghai TC, Blier P, Baldwin DS, Bauer M, Goodwin GM, Fountoulakis KN, Kasper S, Leonard BE, Malt UF, Stein D, Versiani M, Moller HJ. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011.

Bares M, Novak T, Kopecek M, Brunovsky M, Stopkova P, Hoschl C. The effectiveness of prefrontal theta cordance and early reduction of depres-

sive symptoms in the prediction of antidepressant treatment outcome in patients with resistant depression: analysis of naturalistic data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:73–82.

Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:334–385.

Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P, Nieto I, Bellivier F, Bubrovsky M, Vaiva G, Holzmann J, Bougerol T, Richieri R, Lancon C, Camus V, Saba G, Haesbaert F, d'Amato T, Char-

- peaud T, Llorca PM, Leboyer M, Haffen E. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015;171:137–141.
- Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:696–707.
- Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168B:274–283.
- Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? *Drug Discov Today* 2014;19:539–561.
- Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:766–775.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459–525.
- De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res* 2016;240:421–430.
- Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;172:8–17.
- Drozda K, Muller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. *Pharmacotherapy* 2014;34:166–184.
- Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, Pawlowski T, Lojko D, Roczen R, Kiejna A. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010;126:268–271.
- Dunlop BW, Binder EB, Cubells JF, Goodman MM, Kelley ME, Kinkead B, Kutner M, Nemeroff CB, Newport DJ, Owens MJ, Pace TW, Ritchie JC, Rivera VA, Westen D, Craighead WE, Mayberg HS. Predictors of remission in depression to individual and combined treatments (PRE-DICT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:106.
- El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013;4:146.
- Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:640–648.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649–659.
- Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare AJ. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177–184.
- Garriock HA, Moreno FA. Genetics of depression: implications for clinical practice yet? *Clinical Neuropsychiatry* 2011;8:37–46.
- Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry* 2015;77:29–35.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud SE, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Muller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschler R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
- Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873–1875.
- Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM, Ming E, Lee JY, Fireman B, Markson LE. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004;65:959–965.
- Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:91–99.
- Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:111–126.
- Iosifescu DV, Lapidus K. The role of neuroimaging and electrophysiology (EEG) as predictors of treatment response in major depressive disorder. *Clinical Neuropsychiatry* 2011;8:47–60.
- Kato M, Serretti A, Nonen S, Takekita Y, Wakeno M, Azuma J, Kinoshita T. Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder: the result of two pooled RCTs. *Transl Psychiatry* 2015;5:e513.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hsainain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, McInerney SJ, McIntosh D, Milev RV, Muller DJ, Parikh SV, Pearson NL, Ravindran AV, Uher R. 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;61:540–560.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379:1045–1055.
- Lam RW, Michalak EE, Bond DJ, Tam EM, Axler A, Yatham LN. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? *Depress Res Treat* 2012;2012:630206.
- Li CT, Su TP, Wang SJ, Tu PC, Hsieh JC. Prefrontal glucose metabolism in medication-resistant major depression. *Br J Psychiatry* 2015;206:316–323.
- Li Z, Zhang Y, Wang Z, Chen J, Fan J, Guan Y, Zhang C, Yuan C, Hong W, Wang Y, Wu Z, Huang J, Hu Y, Cao L, Yi Z, Cui D, Yu S, Fang Y. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatr Res* 2013;47:8–14.
- Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, Huang X, Kemp GJ, Mechelli A, Gong Q. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2011;168:642–648.
- Malhi GS, Hitching R, Berk M, Boyce P, Porter R, Fritz K. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;6–23.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997;8:1057–1061.
- McGrath CL, Kelley ME, Dunlop BW, Holtzheimer PE, III, Craighead WE, Mayberg HS. Pretreatment brain states identify likely nonresponse to standard treatments for depression. *Biol Psychiatry* 2014;76:527–535.
- McIntyre RS. Implementing treatment strategies for different types of depression. *J Clin Psychiatry* 2016;77 Suppl 1:9–15.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, Barakat M, Miguelez M. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 2014;156:1–7.
- Nierenberg AA, Katz J, Fava M. A critical overview of the pharmacologic management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30:13–29.
- Palmer DM. Biomarkers for Antidepressant Selection: iSPOT-D Study. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015;2:137–145.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699–704.
- Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, Huang YY, Simpson N, Arcement J, Huang Y, Ogden RT, Van Heertum RL, Arango V, Mann JJ. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *Am J Psychiatry* 2006;163:48–51.
- Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:7–14.
- Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:183–206.
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* 2003;40:939–949.
- Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:239–258.

- Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. In: Raboch, J., Uhlířková, P., Hellerová, P., Anders, M., and Šusta, M., eds. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014; 58–76.
- Rizvi SJ, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, McIntyre RS, Kennedy SH. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry* 2014;59:349–357.
- Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:309–316.
- Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006a;31:1841–1853.
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, Markowitz JC, Ninan PT, Kornstein S, Manber R, Thase ME, Kocsis JH, Keller MB. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573–583.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006b;163:1905–1917.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:96–104.
- Serra-Blasco M, Portella MJ, Gomez-Anson B, de Diego-Adelino J, Vives-Gilabert Y, Puigdemont D, Granell E, Santos A, Alvarez E, Perez V. Effects of illness duration and treatment resistance on grey matter abnormalities in major depression. *Br J Psychiatry* 2013;202:434–440.
- Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008;22:963–973.
- Simon GE, Rutter CM, Stewart C, Pabiniak C, Wehnes L. Response to past depression treatments is not accurately recalled: comparison of structured recall and patient health questionnaire scores in medical records. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1503–1508.
- Smith DF. Quest for biomarkers of treatment-resistant depression: shifting the paradigm toward risk. *Front Psychiatry* 2013;4:57.
- Souery D, Amsterdam J, de MC, 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.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062–1070.
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67:16–22.
- Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, Linotte S, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:512–516.
- Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord* 2011;128:41–48.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12th ed. ed. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd. 2015;–741.
- Tenke CE, Kayser J, Manna CG, Fekri S, Kroppmann CJ, Schaller JD, Alschuler DM, Stewart JW, McGrath PJ, Bruder GE. Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response. *Biol Psychiatry* 2011;70:388–394.
- Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 13:23–29.
- Trivedi MH. Modeling predictors, moderators and mediators of treatment outcome and resistance in depression. *Biol Psychiatry* 2013;74:2–4.
- Trivedi MH, McGrath PJ, Fava M, Parsey RV, Kurian BT, Phillips ML, Oquendo MA, Bruder G, Pizzagalli D, Toups M, Cooper C, Adams P, Weyandt S, Morris DW, Grannemann BD, Ogden RT, Buckner R, McInnis M, Kraemer HC, Petkova E, Carmody TJ, Weissman MM. Establishing moderators and biosignatures of antidepressant response in clinical care (EMBARC): Rationale and design. *J Psychiatr Res* 2016;78:11–23.
- Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, Henigsberg N, Mendlewicz J, Aitchison KJ, Farmer A, McGuffin P. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1478–1484.
- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449–459.
- Willner P, Scheel-Kruger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2331–2371.
- Wisniewski SR, Rush AJ, Balasubramani GK, Trivedi MH, Nierenberg AA. Self-rated global measure of the frequency, intensity, and burden of side effects. *J Psychiatr Pract* 2006;12:71–79.
- Zhang C, Li Z, Wu Z, Chen J, Wang Z, Peng D, Hong W, Yuan C, Wang Z, Yu S, Xu Y, Xu L, Xiao Z, Fang Y. A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:685–693.