

však známo, že včasné zlepšení depresivních příznaků během léčby predikuje s vysokou pravděpodobností dosažení symptomatické a funkční úzdravy (3). Nadnárodní evropské výzkumné konsorcium (Group for the Study of Resistant Depression, GSRD) se dlouhodobě snaží identifikovat dostupné klinické prediktory. Opakovaně bylo potvrzeno, že závažnost příznaků, suicidální riziko, větší počet prodělaných epizod a komorbidní úzkostné poruchy jsou spolehlivými prediktory farmakorezistence (4). Nonadherence u nemocných s depresivní poruchou je vysoká (5) a zvláště při ambulantní léčbě bychom měli adherenci pacienta pravidelně hodnotit. Je řada způsobů, jak stanovit adherenci, nejpřesnější jsou objektivní metody včetně stanovení plazmatických hladin léku.

Významnou, zatím však zcela neobjasněnou roli, může hrát při rozvoji TRD tachyfyaxe (oslabení nebo ztráta farmakologické odpovědi při opakovaném nebo kontinuálním podávání léku). Někteří autoři zastávají názor, že se jedná o snížení receptorové senzitivity způsobené konzistentní stimulací lékovým agonistou a s tímto souvisí i návrh nahradit název TRD termínem desenzitizační deprese. Jiní autoři spíše poukazují na rozvoj tolerance spojené se zvyšováním dávek a následném snížení vazebné afinity redukci počtu příslušných receptorů (6, 7).

Depresivní porucha je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní. Podílejí se na ní biologické faktory zahrnující poruchu neurochemismu, narušení imunity a zánětlivé projevy, alteraci stresové HPA (hypofýza – hypotalamus – nadledvinky) osy, poruchu cirkadiálních rytmů, dále socioekonomické a psychologické faktory.

Obecně terapeutické možnosti u TRD zahrnují záměnu, augmentaci a kombinaci AD. Tyto postupy jsou také zahrnuty v aktualizovaných doporučených postupech léčby depresivní poruchy v kapitole léčba TRD. Toto sdělení se zabývá problematikou detailněji a uvádí i perspektivní možnosti, o kterých máme málo informací a nejsou v doporučených postupech zmiňovány (8).

Léčba farmakorezistentní deprese

V dalším textu jsou uváděny převážně léčebné přístupy, u kterých byly provedeny randomizované kontrolované studie (RCT) s pozitivními výsledky a jsou nadějně pro použití v klinické praxi.

Změna

U TRD nám údaje o úspěšnosti změny nedostatečně účinné léčby na jinou konkrétní skupinu či jednotlivá AD chybí. Orientačně lze vycházet u výsledků sítové metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných (RCT) studií zahrnujících i přímá srovnání některých AD (9). Dostupná multimodální AD, agomelatin, vortioxetin a trazodon v nové formě s pozvolným uvolňováním, cíleně u TRD zkoušena nebyla (10).

Augmentace

Nedávno byl publikován systematický přehled a sítová metaanalýza srovnávající účinnost augmentace a jejího vysazení u pacientů s TRD. Byly zahrnuty RCT (65 studií, $n = 12\,415$) srovnávající augmentaci aktivními látkami s placebem. Zahrnuta byla přímá i nepřímá srovnání 19 aktivních látek: stimulancií, AP 2. generace (AP2G), tyreoidálních hormonů, kombinace AD a stabilizátorů nálady. Autoři dochází k závěru, že analýza potvrzuje superioritu regulatorně schválené přídatné léčby AP2G, tyreoidálními hormony, dopaminovými látkami (modafinil a lisdexamfetamin) a lithiem (11).

Klasická augmentace lithiem a tyreoidálními hormony je dnes využívána v klinické praxi relativně málo. Ve snaze o individualizovaný přístup je lithium doporučováno u útlumové formy a nemocným s vysokým rizikem suicidality (12). Nejčastější užívanou augmentaci představují AP2G. Nejvíce studován a v řadě zemí schválen je aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, kvetiapiin v prolongované formě (extended-release) a olanzapin (v klasické formě s fluoxetinem). Výhody by měly být zvažovány vzhledem k nežádoucím účinkům (NÚ) jako váhový přírůstek, akatie a tardivní dyskineze (13). Kvetiapiin je schválen pro monoterapii i augmentaci (FDA 2009, EMA, ČR).

Augmentace rychle účinkujícími látkami

Novější hypotézy předpokládají, že v patogenezi depresivní poruchy hraje roli porucha neuronální plasticity na úrovni glutamatergických N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR) (14). Nekompetitivní NMDAR antagonisté představují relativně nové molekuly, které mají rychlý nástup antidepresivního účinku. Mechanismus není zatím zcela jasný a u jednotlivých látek se může lišit. Ketamin (i. v.) a esketamin (intranasální sprej) jsou první nonaminergní látky s prokaza-

telným rychlým nástupem antidepresivního účinku včetně ovlivnění suicidálních myšlenek. V březnu 2019 byl esketamin schválen FDA jako komedikace k AD pro léčbu TRD, v prosinci 2019 ho ve stejné indikaci schválila EMA a v r. 2020 FDA doplnila indikaci pro nemocné se suicidálními myšlenkami a chováním. Akutní, krátkodobé RCT prokázaly, že ketamin i. v. jako monoterapie či přídatná léčba a esketamin jako přídatná léčba mají antidepresivní a antisuicidální efekt. Dlouhodobé RCT prokázaly preventivní efekt esketaminu (snížení relapsů) při opakovaném podávání. Hlavní mechanismus účinku zřejmě spočívá v antagonismu NMDAR, které představují jeden ze tří typů ionotropních glutamátových receptorů. Jejich antagonismus vede ke zvýšení mozkového neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), který usnadňuje synaptogenezi. Není zcela jasný důsledek vlivu na opioidní receptory, má také protizánětlivé působení. Vzhledem k možným NÚ zahrnujícím psychiatrické disociační (abnormní pocity, derealizace, depersonalizace), psychotomimetické (indukce psychózy) a hemodynamické (kardiostimulační efekt, zvýšení pulsu a TK) účinky, je žádoucí monitorovat nemocného určitou dobu po podání. Na nezbytném zázemí a personálním zabezpečení zařízení poskytujících tuto léčbu zatím není všeobecná shoda (15). Američtí autoři upozorňují, že esketamin je pod přísnou kontrolou na rozdíl od ketaminu. Aniž byl ketamin oficiálně schválen, řada lékařů nabízela subanestetické dávky ketaminu depresivním jedincům. Ketamin jde relativně lacino vyrábět laboratorně v práškové formě. Zvláště v době covidu byl doporučován perorální ketamin ve formě pastilek, které si mohli brát pacienti doma. Ketamin je v USA používán stále častěji a byly zaznamenány otravy s úmrtím u mladých zdravých jedinců po současném požití alkoholu a ketaminu (16).

Kopeček M. (2024) uvádí kazuistiku o prolovení TRD infuzí ketaminu ve formě udržovací léčby (17). Aplikace off-label ketaminu i. v. je teoreticky zajímavý přístup, ale nelze očekávat, že by měl tento způsob širší uplatnění.

Augmentace opioidy

Užití opioidních agonistů v léčbě deprese má dlouhou historii (Hippokrates, Galen, „opiové kúry“ často užívané v druhé polovině 19. století). Syntetický opioid metadon kromě toho, že půso-