

# REZISTENTNÍ DEPRESE – ÚVOD DO DEFINICE A KLASIFIKACE

## THE TREATMENTRESISTANT DEPRESSION – INTRODUCTION TO DEFINITION AND CLASSIFICATION

MARTIN BAREŠ<sup>1,2,3</sup>, MILOSLAV KOPEČEK<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrické centrum Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha 10

<sup>3</sup>Centrum neuropsychiatrických studií

### SOUHRN

Rezistentní deprese je nejčastěji definována nedostatečnou odpovědí na nejméně 2 adekvátní antidepressivní léčby. V současnosti se používají 3 klasifikační systémy rezistentní deprese (Thase a Rush, 1995; Souery et al., 1999; Fava, 2003). Autoři článku komentují výhody a nevýhody těchto modelů.

*Klíčová slova:* depresivní porucha, definice rezistentní deprese, stupně rezistence

### SUMMARY

The treatmentresistant depression typically refers to inadequate response to at least 2 antidepressant trials of adequate doses and duration. There are 3 classification systems of resistant depression (Thase and Rush, 1995; Souery et al., 1999; Fava, 2003), which are used in contemporary research and clinical practice. Authors discuss advantages and disadvantages of these models.

*Key words:* definition of treatment, resistant depression, staging of resistance

Bareš M, Kopeček M. Rezistentní deprese – úvod do definice a klasifikace. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl. 3): 45–48

### Úvod

Depresivní porucha je relativně časté onemocnění současné populace. Celoživotní prevalence činí 5–12 % u mužů a 9–26 % u žen (DSM III-R). Výsledky klinických studií ukazují, že 30–40 % pacientů neodpoví (< 50% redukce příznaků) na adekvátní léčbu prvním antidepressivem (AD) či ji netoleruje (Fava, 2000; Nierenberg a Amsterdam, 1990). Pouze 30–40 % pacientů dosáhne remise po léčbě AD (bezpříznakový stav) (O'Reardon a Amsterdam, 1998), jak to mimo jiné dokládají i výstupy multicentrické studie STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, Rush et al., 2006; Trivedi et al., 2006; Rush et al., 2004). Kolem 10 % pacientů zůstává depresivních navzdory opakovaným léčebným intervencím (Souery et al., 1999). Neúspěšná léčba vede ke zhoršení pacientova klinického stavu a ztrátě jeho spolupráce, ale představuje i finanční zátěž. To vše činí velmi důležitou otázku výzkumu v oblasti léčby rezistentní deprese (RD).

### Předpoklady k vytvoření definice RD a jejího výzkumu

RD je nejčastěji definována výskytem nedostatečné odpovědi na adekvátní léčbu. Prvotním předpokladem k vytvoření definice RD je konsensus v otázce definice adekvátní léčby a odpovědi na ní. Pro samotný výzkum je stejně důležité definovat ostatní klinické parametry studované populace (např. komorbidita) a uspořádání studie (kupř. délka trvání), které mohou ovlivnit výsledek klinického hodnocení.

### Odpověď na léčbu

V posledních letech dochází ke změně pohledu na cíl léčby depresivní poruchy. Tradičně bylo za cíl léčby používáno kritérium odpovědi na

léčbu. Ta byla definována operacionálně, jako  $\geq 50\%$  redukce v klinické hodnotící škále pro depresivní poruchu (kupř. HAMD – Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese či MADRS – Stupnice Montgomeryho a Łsbergové pro hodnocení deprese) (Hamilton, 1960, Montgomery a Łsberg, 1979) nebo skórem 1 či 2 v CGI (Škála globálního klinického dojmu, Guy, 1976). Škála HAMD pokrývá větší spektrum depresivních příznaků, oproti tomu škály MADRS a CGI jsou považovány za senzitivnější ke změně klinického stavu.

Vzhledem k prokázané souvislosti mezi přítomností reziduálních symptomů a zvýšeným rizikem relapsu deprese či jejího přechodu do chronického stadia (Judd et al., 2000; Kennedy a Paykel, 2003; Fava et al., 2002), došlo ke změně adekvátního cíle léčby, za který je nyní považována remise (Rush et al., 2003).

Remise je vymizení všech depresivních symptomů, nikoliv pouze jejich redukce (skóre ve škále HAMD– 17 < 8, MADRS < 12). Někteří autoři dodávají, že bezpříznakové stadium musí trvat nejméně 8 týdnů (Dubovsky a Buzan, 1999). Výše uvedené hodnoty remise jsou arbitrárně určené a některé studie používají i náročnější kritéria remise MADRS < 10 (Bielsky et al., 2004). Pro vzájemné porovnání mezi studii je nezbytné doplnit, jak byla remise definována. Tak např. při porovnání escitalopramu a venlafaxinu bylo dosaženo při definici remise (MADRS < 12) 50,5 % resp. 40,8 %, při definici remise (MADRS < 10) 41 % resp. 36 % a při definici remise (HAMD17 < 7) 36,1 % resp. 31,6 % (Bielsky et al., 2004). Ve studii zjišťující prevenci relapsu bylo zjištěno, že pacienti s iničiálním skórem 0–4 HAMD relabovali v následujících 6 měsících v 7 %, zatímco pacienti s HAMD 5–8 relabovali ve 22 % (Rouillon et al., 2000), což ukazuje na to, že i v rámci skupiny dosažení remise mohou být velké rozdíly.

Kritérium „pouhé“ odpovědi na léčbu však nemusí být diskvalifikováno z použití pokud je v definici odpovědi kupř. zohledněna i kvalita života či subjektivní hodnocení stavu z pohledu pacienta či rodinných příslušníků (Souery et al., 1999). V současné době bývá mezi hodnotící nástroje depresivní symptomatiky v kontrolovaných studiích často za-

řazována některá ze subjektivních hodnotících škál (např. Beck Depressive Inventory – BDI, Quick Inventory of Depressive Symptomatology – QIDS-SR-16) (Beck, 1974; Rush et al., 2003). Hodnotící nástroje kvality života (např. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – QLES-Q, Work and Social Adjustment Scale - WSAS) však většinou nebývají zařazovány přímo do definice odpovědi, ačkoli jsou v některých rozsáhlých studiích používány (Endicott et al., 1993; Mundt et al., 2002; Rush et al., 2006).

### Délka trvání léčby

V otázce délky adekvátního léčebného pokusu se objevuje nejednotnost. Psychiatrická literatura se k délce léčby vyjadřuje různě v případě rezistentních a nerezistentních depresí. Metaanalýzy dat z velkých dvojité slepých, randomizovaných studií pocházejí většinou od nerezistentních pacientů. Obecně lze pozorovat spíše trend k prodloužení léčby v klinických hodnoceních, a to zvláště u ambulantních studií a v případě, že definovaným cílem léčby je remise (Rush et al., 2006). K dispozici jsou však např. kontradiktorní data o užitečnosti prodloužení léčby fluoxetinem nad 6 týdnů (Nierenberg et al., 1995; Quitkin et al., 2003). Nicméně otázka délky léčby zůstává klíčovou, protože až 60 % pacientů trpících depresivní poruchou bývá léčeno neadekvátně (Souery et al., 1999; Dawson et al., 1999). Autoři klasifikačních systémů rezistentní deprese považují za adekvátní dobu léčby jedním AD 6–8 týdnů (Fava et al., 2003; Souery et al., 1999).

Dalším podstatným problémem v souvislosti s léčbou deprese je otázka ztráty účinnosti AD v profylaxi relapsu deprese (synonyma: tachyfylaxe, získaná léková tolerance, „pooping out“). Je odhadováno, že ke ztrátě efektu léčby dochází u 20–30% pacientů po 18 měsících léčby (Stahl, 2000). Ve většině případů popsanych v literatuře se doba remise u pacientů s „tachyfylaxí“ pohybovala kolem 24 týdnů (Sharma, 2001). Fenomén tachyfylaxe nebyl systematicky zkoumán a jeho ohraničení oproti časnému relapsu u pacientů s reziduálními symptomy není úplně jasné. Mechanismus jeho vzniku není jasný, nicméně z retrospektivních dat se zdá, že je spíše spojen s léčbou selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), než s léčbou tricyklickými antidepresivy (TCA) či selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (Posternak a Zimmermann, 2005).

Depresivní porucha je onemocnění, kde je možná spontánní úzdrava. S rostoucí délkou léčebného pokusu roste teoretická možnost spontánní úzdravy, což není ve studiích diskutováno.

### Dávkování

Neexistuje jediná absolutně správná dávka pro jednotlivé antidepresivum, protože dávka závisí na faktorech, jako je věk, hmotnost, zdravotní stav, doprovodná léčba a snášenlivost (Thase a Rush, 1995). Dávkování by se mělo pohybovat v ověřeném, prokazatelně účinném rozmezí. U antidepresiv, kde je prokázána přímá úměra mezi dávkou a odpovědí na léčbu, by měla být použita maximální dávka dříve, než je léčivo označeno za neúčinné (např. venlafaxin) (Thase et al., 2006).

Nepominutelným problémem je dokumentace posouzení předchozích antidepresivních léčeb, resp. jejich identifikace, od kterých se rezistence odvozuje. Nejspolehlivějším způsobem je pochopitelně prospektivní sledování pacienta za použití hodnotících škál, které umožňují jasný a nezkrácený záznam o stavu pacienta a jeho léčbě. To ovšem představuje nemalou klinickou a administrativní zátěž. Retrospektivní hodnocení rezistence může být založeno buď na údajích sdělovaných pacientem či na údajích získaných z dokumentace. Bohužel ani použití lékařské dokumentace neusnadňuje příliš vyhodnocení efektu předchozích léčeb; frekvence kontrol bývá nepravidelná v závislosti na stavu pacienta, klinici v běžné praxi neuvžívají standardní hodnotící nástroje atd. Určitým východiskem používaným výzkumníky je použití dotazníků (škál) hodnotících předchozí antidepresivní léčbu. Ke škálám, které administruje výzkumník, patří Antidepressant Treatment History Form (ATHF, Prudic et al., 1996) a Harvard Antidepressant Treatment History (HATH, Nierenberg et al., 1991). Sebehodnotící škálou je The Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire (MGH-ATQR, Fava a Davidson, 1996). Sebehodnotící dotazník může eliminovat event. chybu klinika k zařazení pacienta do výzkumu, ale na druhou stranu jeho použití je problematické u pacientů

s těžkou depresí spojenou s poruchou kognitivních funkcí a vyžaduje poměrně specifické znalosti pacienta o vlastní léčbě. Klinikem administrované nástroje umožňují získání dalších upřesňujících informací, avšak představují poměrně značnou časovou zátěž. Podle znalostí autorů tyto škály nejsou v České republice ve výzkumu ani v klinické praxi užívány a ani nebyly přeloženy.

### Homogenita zkoumané populace

Otázkou související úzce jak s výzkumem, tak s klinickou praxí je komorbidita jiných psychických poruch. Jejich přítomnost (kupř. panická porucha, poruchy osobnosti, závislost na substancích) pravděpodobně zhoršují prognózu léčby (Frank et al., 2000; Thase, 1996; Nunes et al., 1996). Vyřazení depresivních pacientů s psychiatrickou komorbiditou z výzkumu sice vede k vyšší homogenitě zkoumaného vzorku a tím pádem k lepší interpretovatelnosti výsledků, ale může snižovat jejich zobecnitelnost. Je známým faktem, že klasická kritéria k zařazení do kontrolovaných randomizovaných studií zabývajících se léčbou deprese výrazně redukuje a omezují zkoumanou populaci a vzhledem k poměrně častému výskytu psychiatrické komorbidit u depresivních pacientů mohou vzdalovat výsledky těchto studií klinické praxi (Posternak et al., 2002; Zimmermann et al., 2002). Například přítomnost komorbidní anxiety, škodlivého užívání substancí, nedostatečná závažnost depresivních symptomů či suicidální ideace (běžná vyřazovací kritéria dvojité slepých, placebem kontrolovaných studií) by vedla k nezařazení do studie u 86 % pacientů z 293 ambulantních, nepsychotických pacientů trpících unipolární depresí v jedné z výše citovaných prací (Zimmermann et al., 2002).

Předcházející řádky pouze ilustrují komplexnost a složitost výzkumu RD. Dále by mohla být komentována otázka možného vlivu zevních faktorů (např. sociálních), zařazení psychoterapie do systému hodnocení předchozích léčeb aj.

### Obtížně léčitelná deprese a rezistentní depresivní porucha

V současné psychiatrické literatuře se poměrně často objevuje termín obtížně léčitelná depresivní porucha (Difficult-to-Treat Depression). Někteří autoři ji užívají jako synonymum rezistentní deprese (Grote a Frank, 2003). Podle jiných však 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 antidepresiva, non-compliance, nežádoucí účinky léčby, komorbidní psychiatrické onemocnění atd.) (Rush et al., 2003). Pro nedostatečnou odpověď na léčbu v druhé skupině depresivních poruch bývá používán termín pseudorezistence (Nierenberg a Amsterdam, 1990). Vyloučení pseudorezistence vyžaduje tedy nejenom ověření adekvátnosti předchozích léčebných pokusů, ale také opakované diagnostické zvažení stavu (přítomnost komorbidit).

### Definice a klasifikace RD

Nejčastěji užívaným kritériem rezistence depresivní poruchy na léčbu je nedostatečná odpověď na 2 adekvátní léčby AD z různých farmakologických skupin (Sackeim, 2001). V předchozích řádkách jsme již komentovali obtíž s definicí adekvátní léčby. Z klinického pohledu je definice velmi dobře použitelná, nijak však nereflektuje míru rezistence.

Thase a Rush vytvořili model, který definuje nejenom RD, ale také její stupně podle závažnosti rezistence (TR-S – Thase and Rush Staging Method). RD jsou v této klasifikaci rozděleny do 5 stupňů podle toho, na kolik a na jaké antidepresivní intervence pacienti neodpověděli (Thase a Rush, 1995; Thase a Rush, 1997). Definici jednotlivých stupňů rezistence uvádí tabulka 1. K přednostem TR-S patří jednoduchost a to, že reflektuje klinický fakt, a zkušenost, že pro pacienty s různým stupněm rezistence je vyvířána různá léčba (Thase, 2005). Tento klasifikační systém nekomentuje definici adekvátní léčby. Dále předpokládá, že některé ze způsobů zvládnutí rezistence jsou účinnější než jiné, např. že změna AD v jedné skupině je méně účinná než změna mezi skupinami (tudíž pacient, který neodpověděl na 2 léčebné pokusy AD ze stejné skupiny nedosahuje stejného stupně rezistence, jako pacient, který byl neúspěšně

**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

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

lécen AD z různých skupin). To je ovšem poměrně kontroverzní předpoklad, který nelze potvrdit ani pro SSRI, které představují aktuálně léčbu 1. volby pro depresivní poruchu (Poier a Boyer, 1999; Thase et al., 2001; Rush et al., 2006). V systému hodnocení nejsou nijak zařazeny augmentace, kombinace ani nové způsoby léčby, jako např. repetitivní transkraniální magnetická stimulace. Přes tyto výhrady představuje TR-S možné dobré východisko pro výzkum RD a je hojně používána.

Jinou variantou pro hodnocení závažnosti rezistentní deprese jsou operacionální kritéria hodnocení RD, která vznikla v Evropě (Souery et al., 1999). RD je definována selháním 2 léčebných pokusů AD z různých skupin o délce 6–8 týdnů. Selhání jednoho léčebného pokusu je pouze neodpovědí na konkrétní typ AD léčby. Obdobně jako v TR-S je stupeň rezistence odvozen od počtu neúspěšných léčeb. Stav po uplynutí 1 roku léčby za použití několika léčebných pokusů bez dosažení odpovědi (> 50% redukce skóre v klinické hodnotící škále deprese) je označován jako chronická rezistentní depresivní porucha. Charakteristiku jednotlivých stupňů rezistence depresivní poruchy dle Soueryho et al. ukazuje tabulka 2. Ve světle současných poznatků je diskutabilní použití definice odpovědi – viz výše. V případě, že by se pacient zlepšil se skóre MADRS 44 před léčbou po jedné léčbě na 21 bodů a další léčby po dobu jednoho roku by jeho stav nezměnily, nebyl by dle tohoto hodnocení jeho stav hodnocen jako chronická rezistentní depresivní porucha. Opět v hodnocení předchozích léčeb nejsou zahrnuty augmentace a kombinace AD a nové způsoby léčby.

Zatím posledním pokusem o dělení RD podle stupně rezistence je Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression ( MGH-S) (Fava, 2003). MGH-S se snaží vzít v úvahu jak počet neúspěšných předchozích léčeb, tak event. optimalizaci léčebného pokusu (zvýšení dávky, prodloužení léčby, augmentace/kombinace AD). Jeho základní principy uvádí tabulka 3. Výstupem hodnocení rezistence je kontinuální proměnná, která odráží stupeň rezistence – vyšší skóre znamená vyšší stupeň rezistence. Výhodou MGH-S je i to, že na něj navazuje výše komentovaný sebehodnotící dotazník MGH-ATQR. Nej-

**Tabulka 2: Operacionální kritéria pro definici rezistentní deprese a chronické rezistentní deprese podle Souery et al., 1999.**

A. Nonrespondér	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nedostatečná odpověď na TCA, SSRI, SNRI, IMAO, EKT aj.</li> <li>• nedostatečná odpověď na jeden adekvátní léčebný pokus</li> <li>• trvání léčebného pokusu: 6 – 8 týdnů</li> </ul>
B. Rezistentní deprese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezistence - 2 či více adekvátních léčebných pokusů AD z různých skupin</li> <li>• celkové trvání léčby indexové epizody: <ul style="list-style-type: none"> <li>• RD 1: 12 – 16 týdnů (2 léčebné pokusy)</li> <li>• RD 2: 18 – 24 týdnů (3 léčebné pokusy)</li> <li>• RD 3: 24 – 32 týdnů (4 léčebné pokusy)</li> <li>• RD 4: 30 – 40 týdnů (5 léčebných pokusů)</li> <li>• RD 5: 36 týdnů – 1 rok (přechod do stadia chronické rezistentní deprese)</li> </ul> </li> </ul>
C. Chronická rezistentní deprese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezistence na několik antidepresivních léčeb včetně augmentačních strategií</li> <li>• celkové trvání léčeb: nejméně 1 rok</li> </ul>

AD – antidepresiva, EKT – elektrokonvulzivní léčba, IMAO – inhibitory monoaminoxidázy, SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, TCA – tricyklická antidepresiva

novější klasifikační systém RD (MGH-S) neurčuje hierarchii léčebných metod, přesto nejvíce zvyšuje jeho skóre neúspěšná elektrokonvulzivní terapie (EKT). Účinnost EKT se dle některých studií u RD snižuje a je rovněž nižší u pacientů s mírnou a středně těžkou depresí než u pacientů s psychotickou depresí (Prudic et al., 1996; Birkenhäger et al., 2003). Hodnocení rezistence podle MGH-S je aktuálně používáno v rámci Centra pro léčbu rezistentní deprese Psychiatrického centra Praha (Bareš et al., 2006).

Retrospektivní porovnání TR-S a MGH-S pomocí škály CGI (k vyhodnocení odpovědi a závažnosti stavu) bylo založeno na připsání skóre v obou klasifikacích sledovaným pacientům (n = 115). Bylo zkoumáno, zda závažnost deprese na počátku léčeb koreluje s MGH-S či TR-S skóre, zda tyto skóre korelují navzájem a predikují remisi (Petersen et al., 2005). V obou klasifikacích nekorelovaly skóre statisticky významně se závažností deprese, pacienti s odpovědí měli významně nižší skóre před léčbou než pacienti bez odpovědi. Skóre v obou klasifikacích spolu významně pozitivně korelovaly (r = 0,84, p<0,0001). Pouze výše skóre v MGH-S a ne v TR-S predikovala absenci odpovědi na léčbu.

### Diskuze

Otázka definice RD je poměrně komplikovaná. Nelze zcela vyloučit, že RD je samostatnou nozologickou jednotkou. Například Nelson a Dunner zjistili, že pacienti s RD mají ve srovnání s nerezistentními pacienty vyšší výskyt pozitivní rodinné anamnézy afektivních poruch, v MRI vyšetření byl u pacientů s RD popsán výskyt pravé frontostriální atrofie aj. (Nelson a Dunner, 1995, Shah et al., 2002). Nicméně jasné důkazy pro tento kontroverzní předpoklad scházejí (Fagiolini a Kupfer, 2003). Definice RD jsou v současné době založeny na neúspěchu léčby. Předchozí řádky naznačily komplikovanost definice adekvátní léčby. Nové poznatky v psychiatrii se objevují neustále a často jsou dokonce protichůdné. Na jedné straně jsme svědky doporučení k prodlužování léčebných pokusů (Rush et al., 2006; Rush et al., 2003), na druhé straně k nám přicházejí informace o tom, že 90 % odpovědí na 6týdenní léčbu se objevuje do 4 týdnů léčby (Posternak a Zimmerman, 2005). Za této situace je určována definice RD.

Každá definice je do určité míry zjednodušující, zevšeobecňující a většinou nemůže popsat určený stav do všech detailů. Otevřenou otázkou je zda zjednodušení v definicích RD nejsou příliš velká. De facto je opomíjena psychoterapie jako účinná léčebná metoda, opomíjeny jsou parametry kvality života či sociální kontext. Komorbidní psychické či somatické onemocnění je uschováno pod pojem pseudorezistence. Definice rezistence zahrnuje vždy pouze aktuální epizodu. Jak však hodnotit pacienta s vícečetnou nedostatečnou odpovědí na léčbu v minulé epizodě? Je to rezistentní pacient či není? Jak hodnotit pacienta, který sice odpoví na léčbu antidepresivem, ale přes adekvátní udržovací léčbu dojde během 3–6 měsíců k relapsu onemocnění. Jedná se o rezistenci? Jedná se o tachyfylixi?

Jak klinická praxe, tak výzkum potřebují jasné definice, aby mohlo dojít k porovnání účinnosti léčby a abychom dokázali stejně hodnotit výchozí stav. Přes všechny problémy a nejasnosti jsou všechny popsané klasifikační systémy dobře použitelné pro výzkum event. i klinickou praxi. Psychiatrická veřejnost nyní hodnotí první výsledky multicentrické studie STAR\*D, která pravděpodobně přinese odpovědi na otázky ohledně účinnosti jednotlivých postupů v léčbě různých stupňů RD a nepochybně přispěje k dalšímu rozvoji klasifikace RD.

**Tabulka 3: The Massachusetts General Hospital Staging Method for Treatment Resistant Depression (MGH-S).**

1.	Nedostatečná odpověď na každý léčebný pokus (alespoň 6 týdnů při adekvátní 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.

AD – antidepresiva, EKT – elektrokonvulzivní léčba

## Závěr

V současné době je k dispozici několik klasifikačních systémů RD. Pro klinickou praxi se jako zcela dostatečná jeví klasická definice rezistence (nedostatečná odpověď na 2 různá AD z různých skupin, podávaná v adekvátní dávce po adekvátní dobu). TR-S a nyní již i MGH-S jsou široce užívány ve výzkumných projektech a jsou relativně snadno aplikovatelné. Oproti tomu Soueryho klasifikace není příliš užívána. Ačkoli autoři článku používají ve svých projektech i klasifikaci TR-S, upřednostňují systém MGH-S pro jeho přesnou stratifikaci rezistence (kontinuální proměnná) a hier-

rarchizaci účinnosti léčebných postupů včetně augmentací. Použití škál hodnotících stupeň rezistence depresivní poruchy představuje metodický základ výzkumu v oblasti RD.

Vznik práce byl podpořen projektem MŠMT ČR 1M0517.

MUDr. Martin Bareš  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91  
181 03 Praha 8 – Bohnice  
Tel.: 266003330, Fax: 266003337  
E-mail: bares@pcp.lf3.cuni.cz

## LITERATURA

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
- Bareš M, Kopeček M, Stopková P, Preiss M, Vonásková K, Seifertová D, Höschl C. Centrum pro léčbu rezistentní deprese Psychiatrického centra Praha: od klinické praxe k výzkumu. *Psychiatrie* 2006; 10 (Suppl. 1), 56. Abstrakt.
- Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatri* 1974; 7:151-169.
- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1190-1196.
- Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SAP. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disorder* 2003; 74: 191-195.
- Dawson R, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Course of treatment received by depressed patients. *J Psychiatr Res* 1999; 3 : 233-242.
- Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, eds. *Essentials of clinical psychiatry*. Based on The American Psychiatric Press Textbook of psychiatry 3rd ed. Washington: American Psychiatric Press Inc., 1999; 277-344.
- Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29:321-326.
- Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53:640-648.
- Fava G, Fabbri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: An emerging therapeutic target. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2002; 26: 1019-1027.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:179-200.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment - resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-659.
- Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl.1): 26-32.
- Frank E, Shear MK, Rucci P, Cyranowski JM, Endicott J, Fagiolini A, Grochocinski VJ, Houck P, Kupfer DJ, Maser JD, Cassano GB. Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1101-1107.
- Grote NK, Frank E. Difficult-to-Treat Depression: The Role of Contexts and comorbidities. *Biol Psychiatry* 2003;53:660-670.
- Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised 1976. Rockville, MD: National Institutes of Mental Health; 1976.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Salomon DA, Keller MB. Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1501-1504.
- Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Affect Disord* 2004;80: 135 - 144.
- Klein N, Sacher J, Wallner H, Tauscher J, Kasper S. Therapy of treatment resistant depression. focus on the management of TRD with atypical antipsychotics. *CNS Spectrums* 2004; 9: 823-832.
- Montgomery SA, Lsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389.
- Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002;180: 461-464.
- Nelson MR, Dunner DL. Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 43 - 50.
- Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 39-47.
- Nierenberg AA, Keck P, Samson J, Rothschild AJ, Schatzberg AF. Methodological considerations for the study of treatment-resistant depression. In: ed. Amsterdam JD. *Refractory Depression*. New York 1991: Raven Press, 1-12.
- Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1500-1503.
- Nunes EV, Deliyannides D, Donovan S, McGrath PJ. The management of treatment resistance in depressed patients with substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:179-200.
- O' Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychol Ann* 1998; 28: 633 - 640.
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, Yeung AS, Nierenberg AA, Fava M. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:336-341.
- Poirer MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment resistant depression. Double-blind, randomized comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12-16.
- Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66:148-158.
- Posternak MA, Zimmerman M, Keitner GI, Miller IW. A Reevaluation of the Exclusion Criteria Used in Antidepressant Efficacy Trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159:191-200.
- 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.
- Quitkin FM, Petkova M, McGrath PJ, Taylor B, Beasley C, Stewart J, Amsterdam J, Fava M, Rosenbaum J, Reimherr F, Fawcett J, Chen Y, Klein D. When Should a Trial of Fluoxetine for Major Depression Be Declared Failed? *Am J Psychiatry* 160:734-740.
- Rouillon F, Berdeau G, Bisperbe JC, Warner B, Mesbah M, Smadja C, Chwalow J. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran: consequences on quality of life. *J Affect Disord* 2000;58:171-180.
- 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.
- Rush JA, Thase ME, Dube S. Research Issues in the Study of Difficult-to-Treat Depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:743-753.
- Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME et al. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The N Engl J Med* 2006; 354:1231-1242.
- 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.
- Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl.16): 10-17.
- Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 2002;180:434-440.
- Sharma V. Loss of response to antidepressants and subsequent refractoriness: diagnostic issues in a retrospective case series. *J Affect Disord* 2001; 64: 99-106.
- 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.
- Stahl SM. Depression and bipolar disorder. In: Stahl SM. *Essential psychopharmacology - 2nd ed.* Cambridge: Cambridge University Press, 2000; 135-198.
- Thase M. Pharmacologic strategies for treatment-resistant depression. An update on the state of the evidence. *Psychiatric Annals* 2005; 35: 970-978.
- 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: 1081-1097.
- 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.
- Thase ME. The role of axis II comorbidity in the management of patients with treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19:287-309.
- Thase MK, Kremer C, Rodrigues H. Mirtazapine versus sertraline after SSRI nonresponse. Poster. Annual Meeting of the APA, 2001, New Orleans.
- 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.
- 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.
- Zimmermann M, Mattia JI, Posternak MA. Are Subjects in Pharmacological Treatment Trials of Depression Representative of Patients in Routine Clinical Practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159:469-473.