

# REZISTENTNÍ DEPRESE II: ZÁKLADNÍ PRINCIPY A STRATEGIE LÉČBY

## TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION II: BASIC PRINCIPLES AND STRATEGIES OF TREATMENT

MARTIN BAREŠ<sup>1,2</sup>, TOMÁŠ NOVÁK<sup>1,2</sup>, MARTIN HEJZLAR<sup>1,2</sup>, JIŘÍ RENKA<sup>1,2</sup>,  
CYRIL HÖSCHL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Národní ústav duševního zdraví, Klecany

<sup>2</sup>Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

### SOUHRN

Depresivní porucha je spojena s významnou zátěží a náklady pro společnost i nemocné. Remise onemocnění je léčbou dosažena přibližně u 1/3 pacientů po 1. antidepressivní léčbě. Článek poskytuje souhrn informací o farmakologických a neurostimulačních strategiích léčby rezistentní deprese.

**Klíčová slova:** rezistentní deprese; léčebná strategie; optimalizace, změna léčby, augmentace, neurostimulační metody

### SUMMARY

Depressive disorder is associated with a significant burden and costs to the society and patients. Remission of depressive disorder is achieved in only one-third of the patients after the first antidepressant trial. The present article provides a summary of the therapeutic pharmacological and neurostimulation strategies that have been evaluated for treatment-resistant depression.

**Key words:** treatment-resistant depression; treatment strategy; optimization, switch therapy, augmentation, neurostimulation methods

### Úvod

V první části našeho přehledu o rezistentní depresi byly komentovány definice rezistence depresivní poruchy (DP) na léčbu, její klasifikace, rizikové faktory pro vznik a iniciální krok před zahájením léčby rezistentní deprese (RD) – vyloučení pseudorezistence (Bareš et al., 2016). V této části článku budou rekapitulovány základní léčebné přístupy k překonání rezistence na léčbu antidepressivními intervencemi.

### Cíle léčby, spolupráce s pacientem a hodnocení účinku léčby

Cílem léčby RD i DP by mělo být dosažení stavu bez příznaků onemocnění, tj. remise. Přítomnost residuálních příznaků na konci akutní fáze léčby zvyšuje riziko relapsu. Ačkoli se jako nové cíle léčby DP v posledních 2 dekáдах uvádí např. normalizace fungování, funkční remise, zlepšení kvality života či kognitivní remise (McIntyre, 2013), představuje remise příznaků stále hodnotný cíl léčby; jasně definovaný, měřitelný a do klinické praxe dobře zavedený. K hodnocení efektu léčby (změna symptomatiky, dosažení odpovědi na léčbu ( $\geq 50\%$  redukce příznaků) či dosažení remise) je vhodné či spíše nutné použití hodnotících škál. Lze je rozdělit na škály administrované klinikem a sebehodnotící škály. V ČR jsou dobře známy Hamiltonova hodnotící škála deprese (HAMD či HRDS), hodnotící stupnice deprese

podle Montgomeryho a Åsbergové (MADRS) a sebehodnotovací Beckův depresivní inventář (BDI) (Beck et al., 1974; Hamilton, 2015; Montgomery a Asberg, 1979). Výhodné, a to i vzhledem k uváděnému časovému vytížení psychiatrů, je použití sebehodnotících škál. Velmi jednoduchá je škála Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Kroenke et al., 2001), která je k dispozici i v českém překladu (např. v rámci vodiček k léčbě deprese Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP; <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-od-2013/>). Celosvětově užívanou sebehodnotící škálou deprese je Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated (QIDS-SR) (Rush et al., 2003), která byla jedním z hodnotících nástrojů efektu léčby ve velké multicentrické randomizované studii STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (Warden et al., 2007). K dispozici je i její oficiální český a slovenský překlad a na webové stránce škály jsou dostupné i převodové tabulky pro jednotlivé stupně závažnosti DP a definici remise pro QIDS-SR, HAMD a MADRS (<http://www.ids-qids.org/>).

V kontaktu s pacientem, který se nezlepšil po iniciálních léčbách, je nutno znovu diskutovat jeho stav, dodat mu další naději a upevnit spolupráci v léčbě. Detailně by měl být probrán plán léčby, její možnosti i meze včetně nežádoucích účinků léčby a očekávání pacienta ohledně účinku léčby zvláště při jeho pesimistickém přístupu (Krell et al., 2004). Svoji úlohu má i to, jaký způsob léčby pacient preferuje. Kocsis et al. demonstrovali vyšší účinnost farmakologické léčby proti psychoterapii u pacientů, kteří preferovali

farmakoterapii, a opačný výsledek u skupiny preferující psychoterapii (Kocsis et al., 2009).

### Léčebný postup při nedostatečné odpovědi na antidepresivní léčbu

Nedávná vodítka k léčbě DP se při nejednotnosti definic RD spíše vyjadřují k postupu při nedostatečné odpovědi na léčbu než k postupům v léčbě RD (Bauer et al., 2013b; Cleare et al., 2015; Kennedy et al., 2016; Raboch et al., 2014; Taylor et al., 2015). K doporučovaným léčebným postupům používaným při neadekvátní odpovědi či rezistenci na léčbu patří: optimalizace léčby (délka léčby, zvýšení dávky), změna antidepresiva (AD, intraskupinová a interskupinová), kombinace AD (KAD), různé augmentace AD, psychoterapie a neurostimulační metody (elektrokonvulze-ECT, repetitivní transkraniální magnetická stimulace-rTMS aj.) ev. v kombinaci s AD. Úroveň důkazů o jejich účinnosti je různá. U některých metod je k dispozici větší množství randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), a proto budou vzhledem k rozsahu článku rekapitulovány hlavně data z metaanalýz, systematických přehledů a nedávných RCT. Účinnost psychoterapie v textu hodnocena nebude a čtenáře odkazujeme na metaanalýzy, které se na tuto problematiku zaměřily (McPherson et al., 2005; Trivedi et al., 2011).

### Farmakologické postupy

#### a. Optimalizace léčby antidepresiv

K optimalizaci léčby AD je řazeno prodloužení léčby a zvýšení dávky. Doporučení k prodloužení léčebného pokusu vycházejí z poznatku, že významné procento pacientů může dosáhnout odpovědi i po 6. týdnu léčby AD (Licht a Qvitzau, 2002; Trivedi et al., 2006b). Výsledek metaanalýzy (3 randomizované studie) z roku 2010 neprokázal výhodu změny medikace oproti prodloužení léčebného pokusu (poměr šancí na dosažení odpovědi upřednostňující pokračování v léčbě (OR) = 0,85, 95% interval spolehlivosti (95%CI) 0,55–1,30) (Bschor a Baethge, 2010). Ani novější, otevřená, randomizovaná studie porovnávací změnu citalopramu na desimipramin

Tabulka č. 1: Faktory indikující změnu či augmentaci antidepresiva

Pro změnu AD	Pro augmentaci AD
První antidepresivní léčba dané epizody	2 a více předchozích AD léčeb epizody
Špatně tolerované nežádoucí účinky podávaného AD	Podávané AD je dobře snášené
< 25% zlepšení symptomů, ergo stav bez klinického zlepšení	Parciální odpověď na podávané AD (> 25%)
Více času k vyčkání na odpověď – méně závažná deprese, méně závažné funkční postižení	Méně času k vyčkání odpovědi (závažnější deprese)
Pacientova preference	Pacientova preference
	Specifické residuální příznaky či nežádoucí účinky léčby spojené s podávaným AD, které musí být ovlivněny

Upraveno podle Kennedy et al., 2016. Vysvětlivky: AD – antidepresivum

Tabulka č. 2: Výsledky léčby různými intervencemi ve studii STAR-D

Pořadí léčby	Intervence, průměrná dávka ± SD <sup>a</sup>	Remise (QIDS-SR16 ≤ 5, %)	Průměrná doba k dosažení remise <sup>b</sup> (týdny)	Intolerance léčby <sup>c</sup> (%)
I.	CIT 41,8 ± 16,8 mg	32,9	6,3	16,3
II.	BUP SR 282,7 ± 104,4 mg	25,5	5,0	22,6
	VNF ER 193,6 ± 106,2 mg	25,0	5,3	21,2
	SER 135,5 ± 57,4 mg	26,6	5,8	21,0
	CIT 54,2 ± 11,8 mg + BUP SR 267,5 ± 99,8 mg	39,0	5,7	12,5
	CIT 54,9 ± 12,2 mg + buspiron 40,9 ± 16,7 mg	32,9	4,8	20,6
III.	MIR 42,1 ± 15,7 mg	8,0	5,7	31,8
	NOR 96,8 ± 41,1 mg	12,4	6,3	32,8
	augmentace Li 859,8 ± 373,1 mg	13,2	5,3	20,6
	augmentace T3 45,2 ± 11,4 µg	24,7	5,3	10,0
IV.	tranylcypromin 36,9 ± 18,5 mg	13,8	6,7	40,0
	VNF ER 210,3 ± 95,2 mg + MIR 35,7 ± 17,6 mg	15,7	8,2	20,0

Vysvětlivky: <sup>a</sup> – dávka na konci studie, <sup>b</sup> – u těch, co dosáhli remise, <sup>c</sup> – vyřazení ze studie z jakéhokoli důvodu před ukončením 4. týdne léčby, BUP SR – buspiron se zpomaleným uvolňováním, CIT – citalopram, QIDS-SR – Quick Inventory Depressive Symptom Self-Rated, Li – lithium, MIR – mirtazapin, NOR – nortriptylin, T3 – trijodthyronin, SD – standardní odchylka, SER – sertralín, VNF ER – venlafaxin se zpomaleným uvolňováním

a vice versa s pokračováním v léčbě s původními AD nedemonstrovala výhodnost změny AD nad prodloužením léčby (Souery et al., 2011b).

Zvýšení dávky AD (z dávek v terapeutickém rozmezí) po několika týdnech neefektivní či parciálně efektivní léčby AD je často využíváno v klinické praxi a zařazeno do národních i mezinárodních vodítek léčby DP (Bauer et al., 2013b; Cleare et al., 2015; Raboch et al., 2014; Taylor et al., 2015), byť je zdůrazňováno, že důkazy pro účinnost postupu de facto neexistují či jsou limitované. Nedemonstrovaly je ani dva systematické přehledy (Adli et al., 2005; Ruhe et al., 2006). Zvýšení ze střední dávky je pravděpodobně účinné při použití tricyklických AD (TCA) a venlafaxinu, ale nikoliv u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Optimalizace léčby je používána při parciální odpovědi na léčbu a dobré toleranci podávaného AD.

#### b. Změna antidepresiva

Indikace ke změně AD a augmentaci AD uvádí Tabulka č. 1. Intraskupinová změna bývá považována za méně účinnou pro TCA (Thase et al., 1995). Změna v rámci skupiny SSRI je považována za účinnou (Rush et al., 2006b).

Účinek meziskupinové změny AD by měl být založen na uplatnění jiného mechanismu účinku. K postupům s dobře dokumentovanou účinností patří převedení na SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, venlafaxin) (Lenox-Smith a Jiang, 2008; Poirier a Boyer, 1999; Rush et al., 2006b).

Tabulka č. 3: Přehled randomizovaných studií porovnávajících účinnost monoterapie antidepresivem s kombinací antidepresiv od počátku léčby

Uspořádání studie	Léčba (průměrná dávka a počet aplikací)	N	Doba léčby (týdny) a hodnotící nástroj	Ovlivnění depresivní symptomatiky (redukce skóru)	Odpověď na léčbu (%)	REM (%)
McGrath et al., 2006 O, R	TRN 37 mg MIR 36 mg + VNF 210 mg	58 51	12 QIDS-SR	MIR + VNF > TRN	12 23 ns	7 14 ns
Blier et al., 2009 DB	PAR 20–30 mg + p MIR 30–45 mg + p PAR 20 mg + MIR 30 mg	19 21 21	6 MADRS	PAR + MIR > PAR + p, MIR + p	47 29 76 PAR+MIR > MIR; MIR = PAR; PAR + MIR ≥ PAR	26 19 43 ns
Blier et al., 2010 DB	FLU 20 mg + p FLU 20 mg + MIR 30 mg MIR 30 mg + VNF 225 mg MIR 30 mg + BUP 150 mg	28 25 26 26	6 HAMD	FLU + MIR, MIR + VNF, MIR + BUP > FLU	54 68 65 73 ns	25 52 58 46 FLU + MIR > FLU MIR + VNF > FLU; FLU = MIR + BUP
Rush et al., 2011 SB	ESC ≤ 20 mg + p ESC ≤ 20 mg + BUP ≤ 400 mg VNF ≤ 300 mg + MIR ≤ 45 mg	224 221 220	12 QIDS-SR	ESC = ESC + BUP = VNF + MIR	52 52 52 ns	39 39 38 ns
Bares et al., 2013 OR	ADM <sup>1</sup> KAD <sup>1</sup>	30 31	6 MADRS	ADM = KAD	48 58 ns	41 45 ns
Stewart et al., 2014 DB	BUP 450 mg ESC 40 mg BUP + ESC 450 mg + 40 mg	83 84 78	12 HAMD-17	BUP = ESC = BUP + ESC	X	34 52 46 ESC = ESC + BUP BUP = ESC + BUP ESC > BUP

Vysvětlivky: <sup>1</sup> – léčba podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře, ADM – léčba antidepresivní monoterapií, BUP – bupropion, DB – dvojitě slepá, ESC – escitalopram, FLU – fluoxetin, HAMD – Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, KAD – kombinace antidepresiv, MADRS – Stupnice Montgomeryho a Lsbergové pro posuzování deprese, MIR – mirtazapin, N – počet pacientů, ns – nesignifikantní rozdíl, O – otevřená, p – placebo, PAR – paroxetin, QIDS-SR – Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report, R – randomizovaná, REM – remise, SB – jednoduše slepá, TRN – tranlycypromin, VNF – venlafaxin, X – neuvedeno

Dlouhou dobu prosazovaný názor o vyšší účinnosti interskupinové oproti intraskupinové změně AD je v posledních letech zpochybňován nálezy některých studií. Projekt STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) v druhé úrovni léčby neprokázala lepší efekt změny citalopramu na venlafaxin či bupropion oproti změně na sertralin (Rush et al., 2006b) – viz Tabulka č. 2. Obdobně rozsáhlá (n = 340), retrospektivní, multicentrická studie neprokázala rozdíl v účinnosti mezi oběma typy změn AD (Souery et al., 2011a) a metaanalýza detekovala sice statisticky významnou, ale klinicky marginální výhodu změny SSRI na jinou třídu AD oproti nasazení jiného SSRI – počet potřebných k léčbě (NNT) byl 22, tj. 22 pacientů by muselo být přiřazeno k léčbě non-SSRI antidepresivem, aby bylo dosaženo jedné remise navíc (Papakostas et al., 2008). Klinická zkušenost autorského týmu nijak zvláště nepotvrzuje názor o nižší účinnosti intraskupinové změny TCA oproti interskupinové změně AD.

Zajímavý je výsledek 12týdenní, dvojitě slepé (DB) RCT porovnávající změnu léčby na 2 nově dostupná AD vortioxetin a agomelatin u nonrespondérů na SSRI, která demonstrovala lepší účinek vortioxetinu (podíl remisí 55 % : 39 %, p < 0,01).

### c. Kombinace antidepresiv

Cílem aplikace KAD je kombinovat různé mechanismy účinku. Jejich působením na různé neurotransmitterové systémy či posílením vlivu na jeden neurotransmitterový systém či odpovídající receptorovou populaci by mělo dojít k zvýšení účinku AD, urychlení jeho nástupu a ev. snížení výskytů vedlejších účinků léčby (de la Gandara et al., 2005; Stahl, 2008).

Důkazy o účinnosti různých KAD se pohybují od kazuistických sdělení po DB RCT a metaanalýzy, ale současná vodítka k léčbě DP, navzdory převažujícím pozitivním nálezům, upozorňují na ne zcela dostatečně doloženou vyšší účinnost KAD oproti monoterapii a riziko vyššího výskytu nežádoucích účinků, ergo nižší bezpečnost (Bauer et al., 2013b; Cleare et al., 2015; Kennedy et al., 2016). Často jsou užívány kombinace SSRI/SNRI a serotoninových antagonistů a inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SARI), SSRI/SNRI + noradrenergní a specificky serotoninergní antidepresiva (NaSSA), SSRI + inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI) nebo kombinace dvou TCA.

KAD lze aplikovat buď jako přidání druhého AD k původně podávanému, které nebylo dostatečně účinné, anebo od počátku léčby.

Přes úvodní optimistický pohled na KAD aplikovanou od počátku léčby nejsou výsledky otevřených či DB

Tabulka č. 4: Účinnost jednotlivých atypických antipsychotik v augmentaci AD

AAP	Počet studií (RCT)	OR remise (95%CI)	NNT remise (95%CI)	OR odpověď (95%CI)	NNT odpověď (95%CI)
aripiprazol	3	2,01 (1,48–2,73)	9 (6–18)	2,07 (1,58–2,72)	7 (5–12)
OFC	5	1,42 (1,01–2,0)	19 (9–713)	1,30 (0,87–1,93)	ns
quetiapin	3	1,79 (1,33–2,42)	9 (6–19)	1,53 (1,17–2,00)	10 (6–20)
risperidon	2	2,37 (1,31–4,30)	9 (5–35)	1,83 (1,16–2,88)	8 (5–33)
kombinace všech	13	1,77 (1,49–2,09)	10 (8–15)	1,61 (1,33–1,95)	9 (7–16)

Upraveno podle Spielmans et al., 2013. Vysvětlivky: 95%CI – 95% interval spolehlivosti, AAP – atypická antipsychotika, ns – nesignifikantní, OFC – olanzapin + fluoxetin, OR – poměr šancí (odds ratio – udává podíl šance dosažení definovaného výsledku při aktivní léčbě proti šanci na výsledek při placebo), NNT – počet potřebných k léčbě (number needed to treat – počet subjektů, které musíme léčit, abychom u jednoho dosáhli definovaného výsledku), RCT – randomizované kontrolované studie

randomizovaných studií z posledních 10 let jednoznačně pozitivní – viz Tabulka č. 3. (Bares et al., 2013; Blier et al., 2009; Blier et al., 2010; McGrath et al., 2006; Rush et al., 2011; Stewart et al., 2014). Čerstvá metaanalýza účinnosti této modality KAD, která analyzovala pouze výsledky DB randomizovaných (n = 5) zahrnuje celkem 284 pacientů (Rocha et al., 2012). KAD dosáhla vyššího podílu remisí (relativní riziko – RR = 2,71, 95% interval spolehlivosti 95%CI 1,69–4,35) i odpovědí na léčbu (RR = 1,55, 95%CI 1,21–1,97) v porovnání s monoterapií a mezi oběma typy léčby nebyl rozdíl v podílu vyřazených pro nežádoucí účinky.

Metaanalýza z roku 2016 zahrnující 38 studií (DB, otevřené i nerandomizované studie, 4511 pacientů) hodnotila efekt obou modalit KAD (od počátku léčby a přidání druhého AD) oproti monoterapii AD (Henssler et al., 2016). KAD dosáhla opět vyššího podílu odpovědí na léčbu (OR = 1,63, 95%CI 1,25–2,12) i remisí (OR = 1,68, 95%CI 1,32–2,14), počet vyřazených z jakéhokoli důvodu, včetně nežádoucích účinků, byl nesignifikantně vyšší u KAD. Kombinace inhibitorů reuptaku monoaminů (SSRI, SNRI) s antagonisty  $\alpha$ -2 autoreceptorů (mirtazapin, mianserin) byla významně účinnější než ostatní typy kombinací.

Metaanalýza hodnotící bezpečnost a snášenlivost KAD oproti monoterapii (23 RCT, 2435 pacientů) nezjistila významně vyšší podíl vyřazení ze studií spojených s nesnášenlivostí léčby, ale detekovala významně vyšší incidenci výskytu třesu, pocení a nárůstu hmotnosti oproti monoterapii AD (Galling et al., 2015). Použití KAD může být vzhledem k riziku možného zvýšeného výskytu nežádoucích účinků či interakcí AD provázeno nutností častějších kontrol stavu či laboratorních vyšetření.

### Augmentace antidepressiv

#### Augmentace pindololem

Augmentace pindololem ( $\beta$ -blokátor a antagonist 5HT<sub>1A</sub> receptorů, 3x 2,5 mg/den), jak ukázaly 2 systematické přehledy, akceleruje nástup účinku AD (Ballesteros a Callado, 2004; Whale et al., 2010), ale její efekt v porovnání s placebem u RD nebyl v metaanalýze prokázán (Liu et al., 2015). Pindolol není dostupný na českém trhu.

#### Augmentace bupironem

Dvě DB RCT neprokázaly vyšší účinnost bupironu (parciální agonista 5HT<sub>1A</sub> receptorů, dávka 10–60 mg/den) oproti placebo při kombinaci s SSRI (Appelberg et al., 2001;

Landen et al., 1998). Účinnost bupironu je tedy dokládána pouze staršími otevřenými studiemi a výsledky studie STAR\*D (2. úroveň), kde se efekt bupropionu kombinovaného s původně podávaným citalopramem nelišil od účinnosti citalopramu augmentovaného bupironem (Trivedi et al., 2006a) – viz Tabulka č. 2. Metaanalýza účinnosti bupironu v léčbě RD k dispozici není.

#### Augmentace trijodthyroninem (T<sub>3</sub>)

Metaanalýzy účinku T<sub>3</sub> (25–50  $\mu$ g/den) v augmentaci TCA prokázaly jeho až 2násobnou účinnost v porovnání s placebem v dosažení odpovědi na léčbu a potenciál v urychlení nástupu účinku (Altshuler et al., 2001; Aronson et al., 1996), autoři nicméně upozornili na nevyrovnanou kvalitu analyzovaných studií (Aronson et al., 1996). Efekt augmentace pro SSRI není ve výsledcích metaanalýzy jasně dokumentován a nejnovější dostupná DB RCT studie nezjistila rozdíl v účinnosti T<sub>3</sub> a placebo při augmentaci sertralinu (remise – T<sub>3</sub> = 41%; placebo: 51%) (Cooper-Kazaz a Lerer, 2008; Garlow et al., 2012). V ČR není T<sub>3</sub> aktuálně dostupný.

#### Augmentace lithiem (Li)

Účinnost lithiové augmentace (v plazmatické hladině 0,6–0,8 mmol/l) patří mezi vůbec nejlépe ověřené a nejčastěji zkoumané. Podle jedné z čerstvých metaanalýz účinku dosahovalo odpovědi na lithiovou augmentaci 45% pacientů, což bylo asi 2,5x více než u placebo (Bauer et al., 2003). Starší metaanalýza neprokázala účinek Li v akceleraci odpovědi na AD, ale opět zdůraznila pozitivní efekt Li v augmentaci různých AD (TCA, SSRI) při dosažení odpovědi (Crossley a Bauer, 2007). Účinnost Li v augmentaci AD z dalších farmakologických skupin (SNRI, NaSSA, NDRI) není jasná. Studie STAR\*D nedetekovala významný rozdíl v účinnosti augmentace Li (odpověď na léčbu 16%) či T<sub>3</sub> (25%) u rezistentních pacientů (n = 142) léčených citalopramem, sertralinem, bupropionem a venlafaxinem při vyšším podílu vyřazených ze studie pro nežádoucí účinky v lithiové skupině (Nierenberg et al., 2006) – viz Tabulka č. 2. Nedávná 6týdenní, randomizovaná, otevřená studie (n = 557) Bauera a jeho týmu nezjistila rozdíl v účinnosti mezi monoterapií quetiapinem s prodlouženým uvolňováním (300 mg, odpověď 51%), augmentací AD quetiapinem (300 mg, 52%) a augmentací AD lithiem (hladiny 0,6–1,2 mmol/l, 46%) (Bauer et al., 2013a).

#### Augmentace atypickými antipsychotiky (AAP)

V augmentaci AD jsou používány olanzapin, risperidon, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon. Jedná se

o intenzivně zkoumaný, hojně používaný a ve vodících k léčbě doporučovaný postup (Bauer et al., 2013b; Cleare et al., 2015; Kennedy et al., 2016; Raboch et al., 2014). Paradoxní je, že v ČR ani jedno z AAP není oficiálně indikováno v léčbě DP či RD – viz Souhrny údajů o přípravku (www.sukl.cz). Používané dávkování AAP se pohybuje v dolní polovině rozmezí obvyklého v léčbě psychóz. Jejich účinnost byla hodnocena v několika metaanalýzách. Nejnovější z nich hodnotila výsledky 18 RCT (n = 4422) u standardní dávky aripiprazolu, risperidonu, olanzapinu (ve všech studiích podáván s fluoxetinem-OFC), quetiapinu (250–350 mg), quetiapinu (150–250 mg), nízkého dávkování aripiprazolu (do 5 mg) a OFC v nízkém dávkování (olanzapin – 1,5 mg, fluoxetinu – 5 mg) (Zhou et al., 2015a). Všechna AAP ve standardním dávkování byla významně účinnější než placebo a v účinnosti mezi nimi nebylo rozdílu. AAP v nízkém dávkování se v účinnosti od placebo nelišila. U AAP ve standardním dávkování (s výjimkou risperidonu) byly nežádoucí účinky důvodem k vyřazení významně častěji než u placebo; při vyřazení z jakýchkoliv příčin měl pouze quetiapin (250–350 mg) významně více vyřazení ze studie. Pouze standardní dávky aripiprazolu a risperidonu v porovnání s placebem vedly k dosažení signifikantního rozdílu ve škálách hodnotících kvalitu života.

Dříve uveřejněná metaanalýza (aripiprazol, OFC, quetiapin, risperidon) pracovala s daty ze 14 RCT (n = 3549) a její výsledky z pohledu účinnosti léčby přináší Tabulka č. 4 (Spielmanns et al., 2013). Ve škálách hodnotících kvalitu života a fungování našla velmi malý nebo žádný benefit oproti placebo s výjimkou risperidonu. Léčba AAP byla spojena s několika výraznými nežádoucími účinky; akathisií (aripiprazol), sedací (quetiapin, OFC, aripiprazol), abnormálními výsledky laboratorních vyšetření hodnotících parametry metabolismu (quetiapin, OFC) a nárůstem hmotnosti (všechna AAP).

Účinnost ziprasidonu v augmentaci AD hodnotila do současnosti pouze jediná RCT (8 týdnů, n = 139), kde byl ziprasidon či placebo přidávány k escitalopramu (Papakostas et al., 2015). Ziprasidon dosáhl vyššího podílu odpovědí na léčbu (35 % vs. 21 %), výraznější redukce skóru v hodnotících škálách ale byl spojen s vyšším počtem vyřazených ze studie (14 % vs. 0 %). Ačkoli se výsledky výzkumu vyjadřují pozitivně k účinnosti metody, nelze pominout riziko nežádoucích účinků spojených s léčbou.

V roce 2014 byla publikována RCT pozitivně hodnotící efekt OFC v pokračovací léčbě DP (Brunner et al., 2014), jinak však obdobně jako u jiných augmentací (snad s výjimkou Li) nejsou k dispozici data o pokračovací či profylaktické léčbě.

Minimum údajů je o použití AAP užitých v monoterapii v ovlivnění RD viz výše Bauer et al., 2013a, byť jsou k dispozici studie o účinnosti quetiapinu s prodlouženým uvolňováním a amisulpridu v léčbě rezistentní DP – v přehledu (Han et al., 2013).

### Augmentace psychostimulancii

Metaanalýza Cochrane Collaboration hodnotila účinnost augmentace tradičními psychostimulancii (amfetaminy, metylfenidát) jako nejednoznačnou (Candy et al., 2008). Augmentace modafinilem ve výsledcích čerstvé metaanalýzy (4 studie) dosáhla oproti placebo pouze marginální, byť statisticky významně vyšší, redukce depresivní symptomatiky a vyššího podílu remisí, ale nikoliv odpovědí na léčbu (Goss et al., 2013). Zaznamenan byl především efekt na únavu a spavost. Přes nadějně výsledky úvodních RCT augmentace lisdexamfetaminem v následných dvou RCT (8 týdnů, n = 826) fáze 3 neprokázala výhodu aktivní látky oproti placebo v redukci příznaků ani v dosažení odpovědi na léčbu či remise (Richards et al., 2016) a další program klinického vývoje byl zastaven (Kennedy et al., 2016).

Tabulka č. 5: Výsledky recentních metaanalýz účinnosti rTMS v léčbě rezistentní deprese

autor	Gaynes et al., 2014	Zhang et al., 2015	Liu et al., 2014
předmět metaanalýzy	VF, NF, BL vs. PL	BL vs. jiná rTMS či PL	augmentace VF vs. AD + PL
definice rezistence	RD ≥ 2 léčebné pokusy AD	RD ≥ 1 léčebný pokus AD	RD ≥ 1 léčebný pokus AD
počet studií	17 (5 z nich pacienti s DP a smíšenou epizodou BAP)	10	7
počet pacientů	686	634	279
redukce depresivní symptomatiky	HAMD-4,56 (95% CI -6,11– -2,96)	neuveдено	SMD 0,86 (95%CI 0,57–1,15)
odpověď (%) aktivní léčba: PL	29 : 8	neuveдено	47 : 22
odpověď RR/OR, NNT	RR 3,38 (95%CI 2,24,–5,1), NNT 9	BL vs ostatní modality (včetně PL): RR 1,50 (95%CI 0,91–2,47) BL vs NF: RR 1,01 (95%CI 0,81–1,26) BL vs PL: RR 3,29 (95%CI 1,69–6,38)	OR: 5,12 (95%CI 2,11–12,45) NNT 4
remise (%) aktivní léčba : PL	30 : 6	neuveдено	neuveдено
RR remise, NNT	5,07 (95%CI 2,5–10,3), NNT 5	BL vs ostatní modality včetně PL: 1,47 (95% CI 0,56–3,82) BL vs NF: 0,77 (95%CI 0,52–1,16) BL vs PL: 0,50 (95%CI 0,19–1,31)	neuveдено

Vysvětlivky: AD – antidepresivum, BAP – bipolární afektivní porucha, BL – bilaterální stimulace, DP – depresivní porucha, HAMD – Hamiltonova stupnice pro hodnocení deprese, NF – nízkofrekvenční rTMS, NNT – počet potřebných k léčbě (number needed to treat), OR – poměr šancí (odds ratio), PL – placebová stimulace, RD – rezistentní deprese, rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace, RR – poměr rizik (risk ratio), SMD – standardizovaný průměrný rozdíl (standardized mean difference), VF – vysokofrekvenční rTMS, vs. – versus

### Augmentace s-adenosyl-methioninem (SAME) a L-methylfolátem

Ačkoli některé DB studie prokázaly efekt SAME (v ČR je k dispozici jako potravinový doplněk) v léčbě DP, je SAME doporučován pouze jako doplňková léčba DP (Ravindran et al., 2016). Obdobná je situace s L-methylfolátem (aktivní forma kyseliny listové), kde jsou k dispozici i studie pro RD (Cleare et al., 2015; Papakostas et al., 2012).

Současná psychiatrická literatura (de Sousa et al., 2015) komentuje i další možné augmentace (např. lamotrigin, testosteron) nebo léčebné přístupy cílené na glutamatergní transmissi (ketamin) či zánětlivé procesy (celecoxib), jejich použití v rutinní klinické praxi však zatím není doporučováno. V klinické praxi relativně často užívaná augmentace lamotriginem nedosáhla ve 3 malých DB RCT lepšího výsledku než placebo a překvapivě byla stejně účinná jako lithium (ve studii nebyla placebová větev) (Barbee a Jamhour, 2002; Santos et al., 2008; Schindler a Angheliescu, 2007). Z tohoto pohledu není možno augmentaci lamotriginem doporučit a překážkou pro její uplatnění je i dlouhá titrace na účinné dávky.

V ČR zatím není dostupný levomilnacipran (aktivní enantiomer milnacipranu, SNRI) ani vilazodon (multimodální AD, selektivní inhibitor vychytávání serotoninu a parciální agonista 5HT<sub>1A</sub> receptorů) schválené k použití v léčbě deprese v USA a Kanadě. Z obecného pohledu nyní dochází ve výzkumu a vývoji AD k přesunu zájmu směrem k látkám, jejichž mechanismus účinku zahrnuje glutamatergní, cholinergní a opioidní systém (Papakostas a Ionescu, 2015).

## Neurostimulační metody v léčbě rezistentní deprese

### a. Elektrokonvulzivní terapie (ECT)

ECT bývá doporučována většinou jako druhá volba kvůli nežádoucím účinkům, ale může být léčbou první volby na přání pacienta, u psychotické deprese, u RD, při akutních suicidálních ideacích aj. (Milev et al., 2016). Účinnost ECT aplikované bitemporálně, bifrontálně a unilaterálně vpravo je zřejmě obdobná (70–80 % odpovědi na léčbu, 40–50 % remisí), ale bitemporální aplikace je spojena s vyšším výskytem krátkodobých kognitivních nežádoucích účinků (Dunne a McLoughlin, 2012; Milev et al., 2016). Vyšší stupeň rezistence na léčbu je spojen s nižší pravděpodobností pozitivního výsledku léčby. Účinnost ECT v monoterapii a v kombinaci s AD se neliší (RR = 0,81; 95%CI 0,52–1,52), a obě modalita jsou účinnější než AD (ECT – RR = 2,24; 95%CI 1,51–3,33; ECT + AD – RR = 1,82; 95%CI 1,55–2,14) (Song et al., 2015).

Nevyjasněná je otázka pokračovací léčby po účinné sérii ECT. Při srovnání pokračovací léčby došlo při podávání AD i aplikaci pokračovací ECT k relapsu u 38 % (Jelovac et al., 2013). Do 12 měsíců navzdory pokračovací ECT relabovalo 51 % léčených. Kanadská vodítka léčby DP doporučují v případě farmakologické pokračovací léčby podávat jiné AD, než které bylo aplikováno před sérií ECT, a nabízejí jako užitečnou možnost v této situaci kombinaci nortriptylinu či venlafaxinu s Li (Milev et al., 2016).

### b. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

V minulých dekádách byly publikovány mnohé metaanalýzy účinnosti rTMS u pacientů s různým stupněm rezistence na antidepressivní léčbu. Jak vysokofrekvenční rTMS (VF-rTMS) levého dorsolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFK), tak nízkofrekvenční rTMS (NF-rTMS) pravého

Tabulka č. 6: Dávkování látek užívaných v augmentaci antidepressiv

Lék	Dávkovací rozmezí
Aripiprazol	10–30 mg
Bupropion	50–450 mg
Buspiron	30–50 mg
Lamotrigin	50–200 mg
Lithium	500–1200 mg (plazmatická hladina 0,5–1,2 mmol/l)
Metylfenidat	18–54 mg
Olanzapin	5–20 mg
Pindolol	7,5–10 mg
Quetiapin	50–400 mg
Risperidon	0,5–2 mg
Tyroxin	40–120 mikrogram
Trijodtyronin	25–50 mikrogram

Upraveno podle Zhou et al., 2015. Vysvětlivky: l – litr, mg – miligram, mmol – milimol

DLPFK jsou považovány za léčbu první volby při použití rTMS (Milev et al., 2016). Nebyl zjištěn výraznější účinek bilaterální stimulace oproti unilaterální rTMS (Zhang et al., 2015). Léčba rTMS je méně účinná než ECT a pravděpodobnost odpovědi na rTMS po neúspěšné sérii ECT je nízká (Downar et al., 2014; Ren et al., 2014). Porovnání účinku rTMS a AD v akutní léčbě DP nabízí jen omezené množství dostupných prací (Bares et al., 2009). Není jasně ustanovený protokol pokračovací rTMS a v klinické praxi se v této situaci aplikují AD. Vzhledem k těmto omezením považují některá vodítka přes dostatek prací prokazujících akutní účinek v léčbě DP důkazy o účinnosti rTMS za nedostatečné (Bauer et al., 2013b). Tabulka č. 5 na výsledcích 3 nových metaanalýz ilustruje účinnost rTMS v léčbě RD (Gaynes et al., 2014; Liu et al., 2014; Zhang et al., 2015). V posledních letech probíhá výzkum nových modifikací rTMS s cílem dosažení vyšší účinnosti (např. tzv. theta burst stimulace, zvýšení počtu pulsů, použití tzv. double-coin stimulační cívk, použití tzv. ultra vysokofrekvenční stimulace /30 Hz/ aj.). Dosavadní dostupná data však neopravňují k jejich použití v rutinní klinické praxi.

### c. Další neurostimulační metody

Ačkoli je stimulace nervus vagus (VNS, generátor elektrických pulsů stimulují levý nervus vagus) povolena v léčbě RD v USA i v Evropě, je v doporučených postupech léčby DP považována za 3. volbu či je pouze uváděna mezi možnostmi léčby (Bauer et al., 2013b; Milev et al., 2016). Metaanalýza otevřených studií poukázala na dosažení odpovědi u 32 % pacientů s RD, nicméně v dosud jedině akutní DB RCT (12 týdnů) se účinnost aktivní léčby nelišila od placeba (Martin a Martin-Sanchez, 2012). Některé práce nicméně naznačují, že dosažení plného efektu léčby VNS vyžaduje delší dobu než 12 týdnů.

Účinnost transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) nelze zatím považovat, přes některé nadějně výsledky, v léčbě RD za plně ověřenou (Görnerová a Bareš, 2016; Meron et al., 2015). Další metody, jako jsou hluboká mozková stimulace (DBS) či magnetická záchvatová terapie (MST), je nutno považovat nadále za pouze experimentální.

**Porovnání účinnosti jednotlivých intervencí v léčbě RD**

Výše jsme zmínili porovnání účinnosti ECT a AD v léčbě RD. Jinak obsahuje psychiatrická literatura překvapivě málo studií porovnávajících účinnost a snášenlivost jednotlivých typů intervencí u RD. K dispozici jsou většinou studie s jednou intervencí kontrolované placebem. Výše zmíněná studie Bauera porovnávající účinnost monoterapie quetiapinem s augmentací AD quetiapinem či lithiem je výjimečná, stejně jako práce Kohlera (naturalistická, otevřená studie,  $n = 98$ ), která poukázala na možnou superioritu augmentace Li a AAP oproti změně AD či KAD (Kohler et al., 2013).

V našem článku vícekrát citovaná studie STAR-D porovnávala výsledky různých změn léčby (bupropion, sertralín, venlafaxin, nortriptylín, tranlycypromín, mirtazapín, venlafaxin + mirtazapín) či augmentací (lithium, T3, bupropion, bupropion) u pacientů, kteří byli iniciálně léčeni citalopramem ( $n = 2876$ ) na různých stupních rezistence na léčbu (Rush et al., 2006a; Warden et al., 2007). Výsledky studie uvádí Tabulka č. 2. V jednotlivých stupních rezistence však nebyl mezi účinkem použitých léčeb statisticky významný rozdíl.

Při nedostatku studií přímo porovnávajících různé intervence může být určitým východiskem systematický přehled publikovaných studií nebo tzv. „network“ metaanalýza, která integruje dostupná data z existujících přímých či nepřímých porovnání a umožňuje určit relativní účinnost a snášenlivost intervencí. Recentní metaanalýza 48 prací ( $n = 6654$ ) hodnotila hodnotících účinnost (odpověď, remise), přijatelnost (vyřazení ze všech příčin) a snášenlivost (vyřazení pro nežádoucí účinky léčby) 11 augmentačních strategií (tyreoidální hormony, lamotrigin, pindolol, risperidon, aripiprazol, quetiapín, buspiron, olanzapín, Li, methylfenidát, bupropion) oproti placebo a mezi sebou (Zhou et al., 2015b). V dosažení odpovědi byly quetiapín, aripiprazol, tyreoidální hormony a Li statisticky významně lepší než placebo. Pro dosažení remise byly lepší než placebo T<sub>3</sub>, risperidon, quetiapín, buspiron, aripiprazol a olanzapín. Mezi jednotlivými intervencemi rozdíl v účinnosti nebyl. V přijatelnosti léčby nebylo rozdílu mezi intervencemi ani mezi intervencemi a placebem. Quetiapín, olanzapín, aripiprazol a Li byly významně hůře snášeny než placebo. Dávky látek používaných v analyzovaných studiích uvádí Tabulka č. 6.

**Diskuse a závěr**

Přes intenzivní výzkum patofyziologie DP a léčebných strategií vhodných pro léčbu DP a RD v posledních dekáдах nedošlo u používaných intervencí k podstatnějšímu zvýšení účinnosti. Mezi biologické léčebné intervence pro RD s opakovaně ověřenou účinností v RCT i metaanalýzách patří jednoznačně ECT, změna AD, augmentace AD pomocí AAP, T<sub>3</sub> a Li, tedy strategie, které jsou v této indikaci doporučovány a používány (snad s výjimkou AAP) již několik dekad.

K dalším metodám, které lze použít v léčbě RD, byt jsou důkazy o účinnosti považovány za méně spolehlivé, patří augmentace buspironem, psychostimulancii, rTMS a VNS. Nadějně může být použití ketaminu, pokud se podaří vyřešit jeho dlouhodobou aplikaci.

V případě augmentací či neurostimulačních metod (ECT, rTMS, VNS, tDCS) není jasné, jak má vypadat pokračovací či profylaktická léčba po úspěšné akutní léčbě.

Jak již bylo zmíněno, k dispozici není dostatek výsledků klinických studií porovnávajících účinnost a bezpečnost jednotlivých intervencí mezi sebou či posuzujících jejich nevhodnější sekvenci aplikace. Dostupná vodítka k léčbě DP nám mohou být spíše zatím pomůckou než jasným návodem pro léčbu RD.

*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 418  
250 67 Klecany  
E-mail: martin.bares@nudz.cz

Do redakce přišlo: 17. 10. 2016  
K publikaci přijato: 22. 12. 2016

**LITERATURA**

Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387–400.

Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617–1622.

Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen 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.

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.

Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004;79:137–147.

Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63:737–741.

Bares M, Kopecek M, Novak T, Stopkova P, Sos P, Kozeny J, Brunovsky M, Hoschl C. Low frequency (1-Hz), right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) compared with venlafaxine ER in the treatment of resistant depression: a double-blind, single-centre, randomized study. *J Affect Disord* 2009;118:94–100.

Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Cermak J, Kozeny J, Hoschl C. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: a randomized, open-label study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013;17:35–43.

Bareš M, Novák T, Hejzlar M, Renka J, Höschl C. Rezistentní deprese I: epidemiologie, klasifikace, rizikové faktory a pseudorezistence. *Psychiatrie* 2016;20,4:178–186.

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.

- Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker VE, Kohler J, Jorgensen L, Montgomery SA. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013a;151:209–219.
- 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* 2013b;14:334–385.
- Beck AT, Rial WY, Rickels K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol Rep* 1974;34:1184–1186.
- Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de MC, Boucher N, Hebert C, Debonnel G. Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009.
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hebert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–288.
- Brunner E, Tohen M, Osuntokun O, Landry J, Thase ME. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2549–2559.
- Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174–179.
- Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006722.
- 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.
- Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:685–699.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935–940.
- de la Gandara J, Rojo JE, Ros S, Aguera L, de Pedro JM. Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;11-3, 36.
- de Sousa RT, Zanetti MV, Brunoni AR, Machado-Vieira R. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics. *Curr Neuropsycharmacol* 2015;13:616–635.
- Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, Bakker N, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Kennedy SH, Flint AJ, Giacobbe P. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2014;76:176–185.
- Dunne RA, McLoughlin DM. Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:248–258.
- Galling B, Calsina FA, Abi Zeid DM, Sangroula D, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1587–1608.
- Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, Nemeroff CB. The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:1406–1413.
- Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Swinson ET, Viswanathan M, Lohr KN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:477–489.
- Görnerová N, Bareš M. Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS) v léčbě depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2016;20:93–99.
- Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1101–1107.
- Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry* 2015;77:29–35.
- Han C, Wang SM, Kato M, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence. *Expert Rev Neurother* 2013;13:851–870.
- Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:616–619.
- Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining Antidepressants in Acute Treatment of Depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients. *Can J Psychiatry* 2016;61:29–43.
- Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:2467–2474.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain 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.
- Kocsis JH, Leon AC, Markowitz JC, Manber R, Arnoff B, Klein DN, Thase ME. Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, or their combination. *J Clin Psychiatry* 2009;70:354–361.
- Kohler S, Unger T, Hoffmann S, Steinacher B, Fydrich T, Bschor T. Comparing augmentation with non-antidepressants over sticking to antidepressants after treatment failure in depression: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:69–76.
- Krell HV, Leuchter AF, Morgan M, Cook IA, Abrams M. Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1174–1179.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606–613.
- Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:664–668.
- Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:113–119.
- Licht RW, Qvitzaus S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:143–151.
- Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014;14:342.
- Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, Wang X, Yang D, Meng H, Luo Q, Xie P. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:132–142.
- Martin JL, Martin-Sanchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry* 2012;27:147–155.
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Thase ME, Davis L, Biggs MM, Shores-Wilson K, Luther JF, Niederehe G, Warden D, Rush AJ. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531–1541.
- McIntyre RS. Using measurement strategies to identify and monitor residual symptoms. *J Clin Psychiatry* 2013;74 Suppl 2:14–18.
- McPherson S, Cairns P, Carlyle J, Shapiro DA, Richardson P, Taylor D. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:331–340.
- Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review



- and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:46–62.
- Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:561–575.
- Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–389.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519–1530.
- Papakostas GI, Fava M, Baer L, Swee MB, Jaeger A, Bobo WV, Shelton RC. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2015;172:1251–1258.
- 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.
- Papakostas GI, Ionescu DF. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20:1142–1150.
- Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etamad B, Rickels K, Clain A, Baer L, Dalton ED, Sacco GR, Schoenfeld D, Pencina M, Meisner A, Bottiglieri T, Nelson E, Mischoulon D, Alpert JE, Barbee JG, Zisook S, Fava M. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012;169:1267–1274.
- Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:12–16.
- Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. In: Raboch, J., Uhlíková, P., Hellešová, P., Anders, M., and Susta, M., eds. *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014; 58–76.
- Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, Ravindran L, Yatham LN, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:576–587.
- Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, Rossini PM. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;51:181–189.
- Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, Geibel B, Dauphin M, Madhoo M. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: Results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Affect Disord* 2016;206:151–160.
- Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:278–281.
- 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, 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, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, Warden D, Morris DW, Luther JF, Husain MM, Cook IA, Shelton RC, Lesser IM, Kornstein SG, Wisniewski SR. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689–701.
- 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* 2006a;163:1905–1917.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006b;354:1231–1242.
- Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:187–190.
- Schindler F, Angheliescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:179–182.
- Song GM, Tian X, Shuai T, Yi LJ, Zeng Z, Liu S, Zhou JG, Wang Y. Treatment of Adults With Treatment-Resistant Depression: Electroconvulsive Therapy Plus Antidepressant or Electroconvulsive Therapy Alone? Evidence From an Indirect Comparison Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1052.
- 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* 2011a;31:512–516.
- Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, Linotte S, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry* 2011b;12:364–375.
- Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013;10:e1001403.
- Stahl SM. Antidepressants. In: Stahl SM, eds. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. New York: Cambridge University Press, 2008; p 511–666.
- Stewart JW, McGrath PJ, Blondeau C, Deliyannides DA, Hellerstein D, Norris S, Amat J, Pilowsky DJ, Tessier P, Laberge L, O'Shea D, Chen Y, Withers A, Bergeron R, Blier P. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: speed and probability of remission. *J Psychiatr Res* 2014;52:7–14.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 12th ed. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd. 2015;741.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment – resistant depression. In: Bloom, F. E. and Kupfer, D. J., eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd. 1995; 1081–1097.
- 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* 2006a;354:1243–1252.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006b;163:28–40.
- Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW, Jr. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011;26:643–650.
- 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.
- Whale R, Terao T, Cowen P, Freemantle N, Geddes J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol* 2010;24:513–520.
- Zhang YQ, Zhu D, Zhou XY, Liu YY, Qin B, Ren GP, Xie P. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Med Biol Res* 2015;48:198–206.
- Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del GC, Zhao J, Liu Y, Fang Y, Zhang Y, Xie P. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015a;18:yv060.
- Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del GC, Li Q, Bauer M, Liu Y, Fang Y, da ST, Zhang Y, Fang L, Wang X, Xie P. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015b;76:e487–e498.