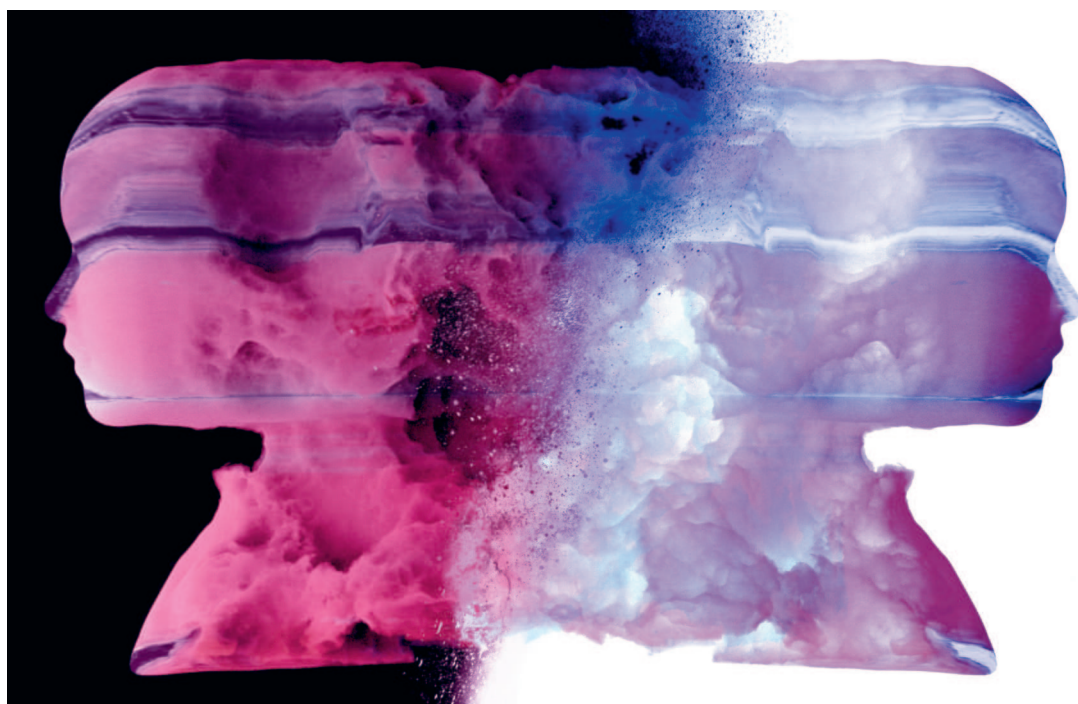


Klára Látalová

Farmakorezistentní stavy v psychiatrii



KATALOGIZACE V KNIZE - NÁRODNÍ KNIHOVNA ČR

Látalová, Klára, 1970-

Farmakorezistentní stavy v psychiatrii / Klára Látalová. -- Vydání 1.. -- Praha : Grada, 2025. -- 1 online zdroj. -- (Psyché)

Obsahuje bibliografie a rejstřík

ISBN 978-80-271-7727-1 (online ; pdf)

* 615.214 * 615.015.8 * 616.89-008 * (048.8) * (0.034.2)

- psychofarmaka
- farmakorezistence
- duševní poruchy
- monografie
- elektronické zdroje

616.89 - Psychiatrie [14]

Klára Látalová

Farmakorezistentní stavy v psychiatrii

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Farmakorezistentní stavy v psychiatrii

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7

tel.: +420 234 264 401

www.grada.cz

jako svou 9861. publikaci

Recenzoval:

prof. MUDr. Tomáš Kašpárek, Ph.D.

Odpovědná redaktorka Vlasta Dohnalová

Grafická úprava Antonín Plicka

Návrh a zpracování obálky Zdeněk Dušek

Počet stran 216

Vydání 1., 2025

Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Photo © depositphotos.com/vampy1

ISBN 978-80-271-7728-8 (ePub)

ISBN 978-80-271-7727-1 (pdf)

ISBN 978-80-271-5246-9 (print)

1. Rezistence na léčbu v psychiatrii: současný stav a nové směry	9
Úvod	9
1.1 Koncept rezistence	9
1.2 Hypotézy rezistence	10
1.3 Historie a současnost	10
1.4 Vznik termínu „rezistence na léčbu“	11
1.5 Primární versus sekundární rezistence na léčbu	13
1.6 Pseudorezistence: diagnostické a léčebné faktory	14
1.7 Klinické hodnocení léčby	16
1.8 Epidemiologie a vliv rezistence na léčbu	16
1.9 Neurobiologie rezistence na léčbu	17
1.9.1 První model	17
1.9.2 Druhý model	18
1.9.3 Třetí model	18
1.10 Terapeutické přístupy k léčbě rezistence	19
1.10.1 Monoterapie	19
1.10.2 Doplnkové terapie	19
1.10.3 Nové léčebné postupy	21
1.11 Nevřešené problémy a budoucí směry	21
Závěr	25
Literatura	26
2. Farmakorezistentní schizofrenie	29
Úvod	29
2.1 Pochopení schizofrenie rezistentní na léčbu	31
2.2 Teorie vysvětlující rezistenci k léčbě	33
2.3 Klinický profil	33
2.4 Neurozobrazovací systémy	36
2.5 Neurobiologie	38
2.6 Farmakogenetika	38
2.7 Farmakogenomika	39
2.8 Profilování genové exprese	40
2.9 Léčba farmakorezistentní schizofrenie	41
2.10 Unikátní postavení clozapinu	41
2.11 Další zkoumané molekuly	42

Závěr	43
Literatura	45
3. Farmakorezistentní bipolární afektivní porucha	55
Úvod	55
3.1 Cíl aktuálního přehledu	56
3.2 Metody	57
3.3 Výsledky	57
3.4 Klinické koreláty rezistence na léčbu	60
3.5 Klinické charakteristiky pacientů rezistentních na léčbu	61
3.6 Neurobiologické koreláty rezistence na léčbu	61
3.7 Rezistentní akutní mánie	62
3.7.1 Léčba	62
3.7.2 Otevřené studie léčby	63
3.7.3 Metaanalýzy léčby	64
3.7.4 Závěr týkající se léčby	64
3.8 Rezistentní akutní bipolární deprese	65
3.8.1 Otevřené studie léčby	65
3.8.2 Léčba – dvojitě zaslepené studie	66
3.8.3 Post-hoc, přehledové studie a metaanalýzy	69
3.8.4 Závěr týkající se léčby	70
3.9 Rezistentní bipolární afektivní porucha	71
3.9.1 BD rezistentní na udržovací léčbu	71
3.9.2 Post-hoc, revizní a metaanalytické studie	72
3.9.3 Závěr týkající se léčby	73
3.10 Rezistentní případy rychlého cyklování	73
3.11 Smíšené epizody	74
3.12 Algoritmus pro léčbu rezistentních smíšených epizod	74
3.13 Rezistence na léčbu indukovanou přerušáním lithia	75
3.14 Psychologická léčba	75
Závěr	76
Literatura	79
4. Farmakorezistentní deprese	109
Úvod	109
4.1 Možnosti léčby farmakorezistentní deprese	110
4.2 Farmakologické postupy	111
4.2.1 Atypická antipsychotika	111
4.2.2 Kombinace: antidepresiva, lithium, hormony štítné žlázy, buspiron	111

4.2.3	Kombinace s psychostimulancii	112
4.2.4	Glutamátergní látky	112
4.2.5	Neúspěch molekuly AZD6765, slibný kanicemin	114
4.2.6	Léčební kandidáti působící na opiátový systém	116
4.2.7	Kandidáti na léčiva působící na serotoninergní/monoaminový systém	117
4.2.8	Kandidáti na léčiva působící na cholinergní systém	119
4.2.9	Další možnosti léčby a cíle	120
4.2.10	Hormony a jiné látky	121
4.2.11	Celková anestetika – propofol, isofluran a ethosuximid	122
4.2.12	Antikonvulziva a blokátory napětím řízených iontových kanálů	122
4.2.13	Nové léčebné strategie s novými mechanismy účinku	122
4.3	Nové přístupy a koncepty vývoje antidepresiv	124
4.3.1	Zobrazování mozku	125
4.3.2	Translační modely pro testování nových kandidátů na antidepresiva u TRD	127
4.3.3	Limity animálních studií	128
4.3.4	Komplementární alternativní látky / nutraceutika	128
4.3.5	Protizánětlivě imunitní léčba	130
4.4	Psychoterapie	130
4.5	Neurostimulace	131
4.6	Aerobní cvičení	131
	Závěr	132
	Literatura	133
5.	Farmakorezistentní úzkost	143
	Úvod	143
5.1	Běžná a účinná léčba úzkostných poruch	144
5.2	Hodnocení úzkosti rezistentní na léčbu	147
5.3	Neefektivní poskytování účinné léčby a „pseudorezistence“	147
5.4	Faktory přispívající ke skutečné rezistenci na léčbu	150
5.4.1	Exogenní faktory	151
5.4.2	Role spánkového deficitu	151
5.4.3	Vnější faktory	152
5.4.4	Nerozpoznaná tělesná nemoc	152
5.4.5	Špatná diagnóza, bipolární porucha a jiné nemoci podobné úzkostné poruše	153
5.4.6	Jaké jsou podpůrné důkazy pro tento koncept?	154

5.5 Poruchy způsobené užíváním návykových látek	155
5.6 Komorbidita s ADHD	156
5.7 Léčba	156
5.7.1 Kombinovaná medikace a KBT	156
5.7.2 Nové způsoby léčby	158
5.7.3 Nová nemedikamentózní léčba	160
5.8 Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií	161
Závěr	162
Literatura	162
6. Farmakorezistentní obsedantně-kompulzivní porucha	173
Úvod	173
6.1 Serotoninové látky	176
6.1.1 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	176
6.1.2 Intravenózní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	176
6.1.3 Agonisté serotoninových receptorů	178
6.1.4 Doplnky a fytofarmaka s předpokládaným serotoninergním účinkem	179
6.1.5 Noradrenergně-serotoninergní látky	180
6.1.6 Noradrenergně-dopaminergní látky	180
6.2 Antidopaminergní látky	182
6.3 Dopaminergní látky	184
6.3.1 Glutamát	184
6.3.2 Antagonisté NMDA glutamátu	185
6.3.3 Glutamátergní látky modulující NMDA receptor	186
6.4 Léky se smíšenou antiglutamátergní aktivitou	188
6.5 Opioidní látky	188
6.6 Antagonisté opioidů	189
6.7 Protizánětlivé látky	190
6.7.1 Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)	191
6.7.2 Jiné protizánětlivé a imunomodulační látky	191
6.8 Lithium	192
6.9 Kanabinoidní látky	193
Závěr	193
Literatura	194
Rejstřík	211

1. Rezistence na léčbu v psychiatrii: současný stav a nové směry

Úvod

Rezistence na léčbu postihuje 20–60 % pacientů s psychiatrickými poruchami a je spojena se zvýšenou zdravotní zátěží a náklady, které jsou v porovnání s tělesně nemocnými pacienty až desetkrát vyšší. Ačkoli v poslední době dochází k nárůstu podílu výdajů na psychiatrický výzkum zaměřený na rezistentní psychiatrické stavy, stále činí méně než 1 % celkových výdajů. Tato kniha poskytuje stručný přehled o rezistenci vůči léčbě, definuje rezistenci, popisuje nástroje používané k jejímu hodnocení a vyjadřuje se k její etiologii (např. uvádí běžné biologické modely). V neposlední řadě se zaměřuje na možnosti nových léčebných postupů a potenciální budoucí směry léčby.

1.1 Koncept rezistence

Koncept rezistence k léčbě není jednotný. Dosud bylo publikováno 23 konsenzuálních definic rezistence, které se zaměřují na nejtěžší, obvykle chronické a invalidizující psychické poruchy, jako jsou schizofrenie, periodická depresivní porucha, bipolární afektivní porucha a těžké formy obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD). To neznamená, že by ostatní psychické poruchy nemohly být rezistentní, ale spíše to, že pro ně nemáme specifické, licencované léky. Tyto poruchy jsou samozřejmě také léčeny, a to jak farmaceuticky, tak psychoterapeuticky, ale z psychiatrického hlediska mohou být někdy považovány za méně závažné. Nicméně pokud jsou chronické, výrazně snižují kvalitu života pacientů a mají významné celospolečenské dopady, včetně vysokého počtu dní strávených v pracovní neschopnosti, vysokých nákladů na léčbu a negativních dopadů na rodiny pacientů.

1.2 Hypotézy rezistence

Rezistence na léčbu je předmětem mnoha studií a vytváření různých hypotéz. Některé z těchto hypotéz stále čekají na potvrzení. Vědce i klinické lékaře přirozeně zajímá, proč někteří pacienti na léčbu nereagují. Otázka, která se nabízí, zní: proč farmaka, která prošla přísnými klinickými studiemi a opakovaně prokázala svoji účinnost v porovnání s placebem i s aktivními komparátory, u některých pacientů nefungují?

V různých studiích se nejprve uvažuje o pseudorezistenci, která je spojena se špatnou adherencí (tj. s mírou dodržování léčebného režimu) nebo s jinými faktory. Jinými slovy, v domácím prostředí pacienti neužívají léky podle doporučení, nebo je neužívají vůbec. Nicméně pseudorezistence je problém, který se týká všech oborů medicíny, a není tedy tématem této knihy.

Pro skutečně farmakorezistentní stavy jsou vyvíjeny nové léky a zkoumány nové léčebné postupy. Jak bylo uvedeno dříve, mezi klíčové a nevyřešené problémy rezistence na léčbu patří heterogenita a absence konsenzuálních kritérií, nedostatečné porozumění neurobiologii psychických nemocí a také nedostatečné investice a nedostatek výzkumu.

1.3 Historie a současnost

V této souvislosti je užitečné udělat krátký exkurz do historie. Mezníkem v léčbě duševních poruch byl objev léků s klinicky významnými antidepresivními a antipsychotickými účinky v polovině 20. století. První dekáda psychofarmakologické éry (1949–1958) byla nejproduktivnější – byl objeven první stabilizátor nálady (lithium), první antipsychotikum (chlorpromazin) a první dvě antidepresiva (iproniazid a imipramin). Brzy poté se však ukázalo, že u některých pacientů jejich stav vykazoval omezenou nebo žádnou odpověď. Pokud nemoc nereaguje navzdory adekvátnímu průběhu léčby, je obecně označována jako rezistentní na léčbu. I přesto rezistence na léčbu nebyla po celá desetiletí středem zájmu vývoje psychiatrických léků, a do dnešního dne je jediným lékem licencovaným jako monoterapie rezistence na léčbu v psychiatrii clozapin, a to konkrétně pro schizofrenii. Změny se však přesto dějí: jsou vyvíjeny nové léky a mimo osvědčených stimulačních přístupů (např. elektrokonvulzivní terapie) jsou zkoumány účinky dalších neurostimulačních metod. Navíc se obecně klade důraz na kombinovanou terapii (např. farmaka plus neurostimulační léčba). Všeobecně se uznává, že monoterapie má své limity účinnosti. Jsme svědky výrazného meziročního nárůstu počtu publikovaných prací zaměřených na

léčebnou rezistenci v psychiatrii. Již před několika lety kolektiv autorů (Howes et al., 2017) konstatoval, že je načasе přezkoumat koncepty léčebné rezistence používané v psychiatrii, její prevalenci a zátěž napříč poruchami a zvážit současné a budoucí terapeutické směry.

1.4 Vznik termínu „rezistence na léčbu“

Použití termínu „rezistence na léčbu“ v psychiatrii předchází objev antipsychotik, antidepresiv a stabilizátorů nálady. Před více než sto lety, tedy před objevem psychofarmak, se v léčbě používala režimová terapie, léčba klidem a vodou, a byly položeny základy psychoanalýzy (nikoli tedy psychoterapie v dnešním smyslu). Sigmund Freud tehdy použil termín „popření“ k popisu nevědomých mentálních reakcí a projevů chování během terapeutických sezení, které bránily adekvátní reakci na terapii. Identifikace popření a řešení této rezistence byla v tomto kontextu považována za terapeuticky významnou (Lynn et al., 1998).

Tento termín byl také používán ve 30. letech 20. století, kdy se při léčbě schizofrenie používaly v terapii inzulínová kómata k popisu stavů, ve kterých si pacienti překvapivě udrželi vědomí navzdory aplikaci velkých dávek inzulínu. Od 50. let minulého století, kdy do terapie psychických poruch vstoupil objev prvního antipsychotika a následné akcelerace objevů a syntézy antidepresiv, se začaly objevovat zprávy o rezistenci u některých pacientů. Tyto zprávy se však nezaměřovaly na freudovský koncept nevědomé duševní reakce, ale soustředily se na neadekvátní symptomatickou odpověď na léčbu. Tento koncept se začal jasněji krystalizovat koncem 80. let 20. století díky prokázání účinnosti clozapinu oproti chlorpromazinu u pacientů se schizofrenií, jejichž onemocnění nereagovalo na alespoň tři předchozí antipsychotika podávaná v adekvátní dávce po dostatečně dlouhou dobu (Kane et al., 1988). Od té doby byla vyvinuta řada kritérií pro definování rezistence na léčbu u různých poruch. Bylo provedeno systematické přezkoumání národních a mezinárodních konsenzuálních definic rezistence na léčbu u běžných psychiatrických diagnóz, které identifikovalo celkem 23 doporučení, z nichž 9 bylo pro schizofrenii, 10 pro depresi, 1 pro depresivní fázi bipolární afektivní poruchy a 3 pro OCD. Všechna tato kritéria zdůrazňují tři základní složky potřebné k tomu, aby pacient mohl být označen za rezistentního: správně stanovená diagnóza, adekvátní léčba, a přesto nedostatečná klinická odpověď.

Jak již bylo zmíněno, koncept rezistence na léčbu zahrnuje myšlenku, že odpověď na léčbu není dostatečná. Ze 23 identifikovaných pokynů bylo zjištěno, že kritéria pro definování nedostatečné léčebné odpovědi se značně lišila, přičemž dvě definice

kritéria vůbec neposkytly. Tři definice uváděly neadekvátní odpověď na léčbu v absolutních hodnotách pomocí výroků, jako je „žádný účinek“. Čtyři doporučení hodnotily kvantitativní změny závažnosti příznaků pomocí škál hodnocení, zatímco čtrnáct definic používalo amorfny termíny jako „neadekvátní“ nebo „minimální“ odpověď. Neschopnost objektivně kvantifikovat závažnost symptomů zvyšuje riziko inter-rater variability, kdy se hodnocení jednoho klinického lékaře může lišit od hodnocení jiného na základě jejich subjektivních názorů na to, co představuje odpověď na léčbu. Použití termínu „žádný účinek“ jako kritéria je ve většině klinických studií příliš omezující, protože přirozená variabilita průběhu poruchy není zohledněna. Rovněž není zohledněna odpověď na placebo a není jasné, jaká úroveň terapeutické odpovědi by mohla být považována za adekvátní. Naproti tomu mnohá kritéria se zaměřují na definice nesplnění minimálního prahu odpovědi, který umožňuje přirozené variace a odpověď na placebo, ale zároveň předpokládá, že i přes nedostatečnou odpověď může existovat určitá terapeutická odezva. Nedosažení specifické terapeutické odpovědi, ale dosažení částečné odpovědi na léčbu není ekvivalentní žádné změně symptomů, zejména pokud je práh odpovědi vysoký, což vede k různým pojetím rezistence na léčbu a následně k velmi odlišným zařazením pacientů do studií.

Definování dostatečné odpovědi na léčbu je nezbytné pro určení dalšího terapeutického postupu. Např. termín „částečná odpověď“ na farmakologickou léčbu by mohl naznačovat, že lék má určitý přínos, ale dávka nebo délka léčby nemusely být dostatečné. Naopak „absolutní absence odpovědi“ naznačuje, že mechanismus účinku léku není pro daného pacienta relevantní, a tedy může být vhodnější zvolit medikaci s alternativním mechanismem účinku.

Potenciálním důsledkem rozlišování mezi pacienty s částečnou odpovědí a pacienty s absolutní absencí odpovědi je to, že „absolutním pacientům“, kteří neodpovídají, může být nabídnuta léčba, která je neúčinná, a pacientům s částečnou odpovědí může být zbytečně nabízena rizikovější nebo experimentální léčba. Nejednotnost a nejasnost v definicích rezistence na léčbu má rovněž důsledky pro interpretaci nálezů napříč klinickými studiemi, protože charakteristiky pacientů v jedné studované populaci mohou výrazně kontrastovat s charakteristikami v jiné. Nekonzistence v definicích rezistence na léčbu mezi studiemi může být příčinou často překvapivých výsledků metaanalýz, které zkoumají účinnost farmakologické léčby u psychiatrických poruch rezistentních na léčbu.

Je nutné zmínit, že nemáme k dispozici operacionalizované definice rezistence např. u panické poruchy, posttraumatické stresové poruchy (PTSD) a závislosti na drogách. To je překvapivé vzhledem k tomu, že z běžné klinické praxe víme, že absence reakce na standardní terapii není vzácná. Není jasné, proč tomu tak je, ale může to odrážet skutečnost, že farmakologická léčba některých z těchto poruch je méně

užívaná než u stavů, jako jsou schizofrenie a deprese. Další úvahou pro definice rezistence je, zda kromě přetrvávajících příznaků poruchy přetrvává i negativní funkční dopad (např. dlouhodobá neschopnost pracovat). Pouze jedno kritérium vyžadovalo kvantitativní hodnocení celkového fungování k definování léčebné odpovědi.

Je již potvrzeno, že základní složkou konceptu rezistence na léčbu je, že pacient užil předepsanou medikaci. Hodnocení adherence k medikaci je zřídka zahrnuto jako kritérium rezistence na léčbu a pouze jedno doporučení zahrnovalo kontrolu hladiny léčiva v plazmě k posouzení adherence. Existuje tedy riziko, že neadherentní pacienti mohou být mylně považováni za rezistentní na léčbu, což má nepříznivé důsledky pro klinické studie. Více než třetina pacientů se schizofrenií označená jako „rezistentní na léčbu“ vykazuje známky špatné adherence (McCutcheon et al., 2015; Bloomfield et al., 2019) a špatná adherence je uváděna u 10–60 % pacientů s depresí (Lingam et al., 2002). To by mohlo znamenat, že velká část pacientů vstupujících do studie je spíše neadherentní než rezistentní na léčbu, což může zkreslit výsledky. Špatná spolupráce je jedním z faktorů přispívajících k pseudorezistenci.

Prováděcí pokyny klinických studií většinou používají formulace jako „zajistit dodržování“ nebo „vyloučit špatné dodržování“, aniž by bylo jasné specifikováno, co přesně tyto termíny znamenají.

Celkově se ukazuje značná variabilita a nedostatek specifičnosti v definicích rezistence na léčbu u psychiatrických poruch, což má klinické i výzkumné důsledky. Nedostatek jasných definic, a tedy riziko výrazných rozdílů v charakteristikách pacientů mezi studiemi by bylo možné řešit použitím standardizovaných hodnoticích škál s ověřenými psychometrickými vlastnostmi ve spojení s operacionalizačními kritérii, aby byla zajištěna jasná hranice pro konstatování rezistence na léčbu. Heterogenita by mohla být snížena harmonizací kritérií pro všechny psychické poruchy.

1.5 Primární versus sekundární rezistence na léčbu

Longitudinální studie ukazují, že trajektorie rezistence na léčbu se liší (Demjaha et al., 2017). U některých pacientů vykazuje onemocnění neadekvátní odpověď na léčbu již od prvních dnů, zatímco u jiných se na začátku projevuje dobrá odpověď, která se však postupně zhoršuje (Demjaha et al., 2017). Tyto prototypické trajektorie byly označeny jako primární a sekundární rezistence na léčbu. Nicméně tato terminologie byla kritizována, neboť implikuje různé mechanismy, které nejsou

dosud plně známy. Alternativně lze použít popisné termíny „časný nástup“ a „pozdní nástup“ rezistence na léčbu. Bez ohledu na debatu o terminologii je toto rozlišení potenciálně důležité pro výzkum a klinickou praxi, protože není jasné, zda bude léčba v těchto skupinách stejně účinná. Předpokládané neurobiologické mechanismy primární versus sekundární rezistence na léčbu jsou popsány níže. Kromě toho může část terapeutického přínosu vycházet z nespecifických účinků, které mohou být výraznější v časných fázích nemoci.

Rozdíl mezi primární a sekundární rezistencí na léčbu je v klinických doporučeních uváděn zřídka. V této souvislosti by bylo užitečné pro budoucí studie prozkoumat, zda existují rozdíly mezi pacienty s primární rezistencí, která pravděpodobně souvisí s neurobiologickými faktory. Tam, kde to není možné nebo odůvodněné, by jasné údaje o relativním podílu pacientů s primární rezistencí vůči léčbě pomohly umožnit srovnání s jinými studiemi.

1.6 Pseudorezistence: diagnostické a léčebné faktory

Pseudorezistence popisuje situaci, kdy pacient nereaguje na léčbu, ale nejsou splněna kritéria pro skutečnou rezistenci na léčbu. To může být např. způsobeno nesprávnou diagnózou nebo chybným vedením léčby. Diagnostická nestabilita, zejména v rané fázi duševních onemocnění, je dobře popsána (Baca-Garcia et al., 2007). Klasickým příkladem je bipolární afektivní porucha, která se může zpočátku projevit jako depresivní epizoda. V takovém případě může být léčena jako unipolární deprese, což s sebou nese riziko neadekvátní odezvy, přesmyku do smíšené epizody nebo mánie či zvýšení rizika rychlého cyklování. Pokud pacient na tuto léčbu špatně reaguje nebo se jeho příznaky dokonce zhorší (např. neklid, agitovanost, úzkost), může být mylně považován za pacienta s rezistentní depresí, ačkoli ve skutečnosti byla zvolena nevhodná léčba. Tento scénář slouží jako varování před unáhlenými diagnostickými závěry a předčasnými úsudky o pacientově rezistenci. Bez pečlivého zhodnocení anamnézy je nebezpečné vyslovovat kategorické závěry, které mohou mít dalekosáhlé důsledky. Rezistence je složitý problém, který zpravidla nemá jednoduchá řešení.

Další příčiny pseudorezistence mohou souviset s faktory mimo centrální nervový systém (CNS). Psychofarmaka musí překonat hematoencefalickou bariéru a navázat se na svůj cíl v mozku. Existuje několik faktorů, které mohou zabránit tomu, aby lék dosáhl svého cíle. Mezi ně patří nejen nonadherence, ale i špatná absorpce

Tab. 1 Potenciální přispěvatele k pseudorezistenci u schizofrenie a deprese

Schizofrenie		Deprese
Plazmatické hladiny a adherence léku	Více než jedna třetina pacientů označených jako „rezistentní na léčbu“ vykazuje známky špatné adherence.	Průřezová studie zjistila, že 15 % pacientů s depresí se špatnou klinickou odpovědí na léčbu tricyklickými antidepresivy mělo „neobvykle nízké plazmatické koncentrace v poměru k dávce“. Špatná adherence je uváděna u 10–60 % pacientů s depresí.
Genetické varianty ovlivňující transmembránové transportéry	Polymorfismy P-glykoproteinového transportéru ovlivňují antipsychotickou odpověď u schizofrenie.	Polymorfismy P-glykoproteinového transportéru predikují léčebnou odpověď u deprese.
Genetické varianty ovlivňující jaterní metabolismus léčiv	Plazmatické hladiny anebo účinnost antipsychotik první i druhé generace snižené některými polymorfismy CYP1A2, 2D6 a 3A4.	Kapacita ultrarychlého metabolizátoru rozpoznávaná polymorfismy určitých enzymů CYP450 (např. CYP2D6 a CYP2C19) vede ke snížení plazmatických hladin několika antidepresiv, včetně TCA a SNRI, a ovlivňuje klinickou odpověď.
Metabolismus léčiv v játrech: vliv současně předepisovaných psychiatrických léků	Současné předepisování psychiatrických léků, které působí jako induktory CYP450 (např. lamotrigin a karbamazepin), může snížit plazmatické hladiny některých antipsychotik.	Současné předepisování psychiatrických léků, které působí jako induktory CYP450 (např. lamotrigin, karbamazepin), může snížit plazmatické hladiny některých antidepresiv, včetně TCA, SSRI a bupropionu.
Metabolismus léčiv v játrech: vliv současně předepisovaných léků na fyzické zdraví	Současné předepisování léků, které působí jako induktory CYP450 (např. omeprazol, fenytoin, třezalka tečkovaná, rifampicin), může snížit plazmatické hladiny některých antipsychotik.	Současné předepisování léků, které působí jako induktory CYP450 (např. třezalka tečkovaná, fenytoin), může snížit plazmatické hladiny některých antidepresiv.
Kouření tabaku	Kouření snižuje plazmatické hladiny antipsychotik metabolizovaných prostřednictvím CYP1A2 (např. olanzapin, clozapin).	Kouření snižuje plazmatické koncentrace různých antidepresiv.
Pohlaví	U mužů mohou být zaznamenány nižší plazmatické hladiny některých antipsychotik.	U mužů mohou být zaznamenány nižší plazmatické hladiny některých antidepresiv.
Alternativní diagnostika	Příznaky jiných poruch, jako jsou bipolární afektivní porucha, obsedantně-kompulzivní porucha nebo porucha autistického spektra, mohou být zaměněny za schizofrenii.	Menšina zjevně rezistentní unipolární deprese může být ve skutečnosti deprese spojená s bipolární poruchou.

perorálních léků na úrovni střevního endotelu, rychlý metabolismus léků v játrech nebo špatná prostupnost hematoencefalickou bariérou. Některé léčebné postupy mohou být spojeny také s tzv. zvonovitou křivkou závislosti odpovědi na dávku – kdy zvyšování dávky zlepšuje účinnost jen do určitého bodu, po kterém další zvyšování dávky vede ke snížení účinnosti (Terao et al., 2020). Podle této hypotézy mohou být vysoké dávky léků příčinou pseudorezistence. Z klinické praxe víme, že překročení doporučených denních dávek nevede k překonání rezistence, ale spíše vystavuje pacienta riziku vedlejších účinků, což může negativně ovlivnit průběh léčby. Přehled potenciálních přispěvatelů k pseudorezistenci je uveden v tab. 1.

1.7 Klinické hodnocení léčby

Klíčovým krokem je vyloučení pseudorezistence. Klinické hodnocení by mělo vyloučit alternativní psychiatrické diagnózy, jako jsou rysy poruchy autistického spektra nebo OCD, které mohou být zaměněny za schizofrenii; nebo depresi bipolárního typu, kterou lze zaměnit za unipolární depresi (Angst et al., 2003). Pokud je to možné, měly by být trvání, závažnost příznaků, související úzkost a úroveň fungování kvantifikovány pomocí validovaných klinických hodnoticích škál, což usnadní objektivní a přesné dlouhodobé hodnocení odpovědi na léčbu. Měla by být provedena komplexní anamnéza, která zajistí, že předchozí psychiatrická vyšetření byla adekvátní, včetně dokumentace dávky, trvání a odpovědi na léčbu. Současná léčba by měla být jasně definována a, pokud je to možné, měly by být změřeny plazmatické hladiny léků. Tento postup by měl umožnit posouzení klíčových faktorů nezbytných pro určení rezistence na léčbu.

1.8 Epidemiologie a vliv rezistence na léčbu

Odhady prevalence schizofrenie rezistentní na léčbu, deprese rezistentní na léčbu a OCD rezistentní na léčbu se pohybují od 20 do 60 % postižené populace (Lally et al., 2016; Rasmussen et al., 1993; Essock et al., 1996; Wimberley, 2016; Rush et al., 2006; Souery et al., 2007; Rizvi et al., 2014). Pro bipolární afektivní poruchu (ať už ve fázi deprese, nebo mánie) nebo posttraumatickou stresovou poruchu nejsou k dispozici dostatečné údaje o prevalenci rezistentních forem. Rozdíly v definicích rezistence mezi jednotlivými studiemi, jak bylo zmíněno dříve, významně ovliv-

ňují tuto variabilitu. Dalším důležitým faktorem je populace, ze které jsou odhady prevalence odvozovány, což může vést ke zkreslení údajů. Např. studie zkoumající hospitalizované pacienty s chronickým onemocněním pravděpodobně zaznamenají vyšší míru rezistence na léčbu ve srovnání se studiemi zaměřenými na ambulantní pacienty v počátečních stádiích onemocnění.

Odhaduje se, že celkové náklady na léčbu jsou u rezistentní schizofrenie desetkrát vyšší než u nerezistentních stavů. Přímé zdravotnické náklady spojené s rezistentní depresí jsou odhadovány na dva- až šestkrát vyšší ve srovnání s pacienty s nerezistentní formou deprese. Náklady rostou s chronicitou a závažností rezistentní deprese. Pacienti s rezistentní depresí mají dvakrát vyšší pravděpodobnost hospitalizace ve srovnání s nerezistentními pacienty a také vyšší počet ambulantních návštěv. Pacienti s rezistentní schizofrenií vykazují větší funkční poruchy ve srovnání s jinými závažnými duševními chorobami, přičemž průměrná kvalita jejich života je odhadována o 20 % nižší než u nerezistentních pacientů. U pacientů s rezistentní depresí je kvalita života přibližně o 25–40 % nižší ve srovnání s pacienty, kteří na léčbu reagují nebo jsou v remisi, a 30 % z nich se během života pokusí o sebevraždu.

1.9 Neurobiologie rezistence na léčbu

V dostupné literatuře jsou navrženy tři široké modely vysvětlující rezistenci na léčbu psychiatrických onemocnění.

1.9.1 První model

První model předpokládá, že forma psychiatrického onemocnění rezistentního na léčbu má stejnou základní neurobiologii jako onemocnění reagující na léčbu, ale patofyziologické změny jsou závažnější, což činí standardní léčbu neadekvátní. Tento model je částečně podpořen důkazy, že rezistentní symptomy deprese a schizofrenie se u některých pacientů mohou zlepšit při vyšších dávkách léčby (Lerner et al., 2003; Poirier et al., 1999; Boyer et al., 1999). Dále, jak bylo diskutováno dříve, sekundární rezistence na léčbu může být důsledkem buď progresivních neurobiologických změn, nebo iatrogenních účinků. Např. u schizofrenie může vrozená nadměrná upregulace klíčových dopaminových receptorů znamenat, že běžné dávky antipsychotik nejsou dostačující k adekvátní blokádě dopaminergní neurotransmise, což vede k přetrvávání rezistentních symptomů.

1.9.2 Druhý model

Druhý model naznačuje, že rezistence na léčbu může být způsobena neurobiologickými odlišnostmi ve srovnání s poruchou reagující na léčbu. Víme, že někteří pacienti s dobrou adherencí, adekvátním metabolismem a odpovídající plazmatickou hladinou léku nemají z léčby adekvátní prospěch. Existují určité důkazy o neurobiologických rozdílech mezi pacienty s farmakorezistentní schizofrenií nebo farmakorezistentní depresí. Např. studie využívající protonovou magnetickou rezonanční spektroskopii u farmakorezistentní schizofrenie zjistily, že hladiny glutamátergních metabolitů jsou zvláště zvýšené v předním cingulu ve srovnání s hladinami u pacientů, kteří reagují na antipsychotickou léčbu, a u zdravých kontrol. Genetické a postmortální studie také naznačují změny v glutamátergních drahách u farmakorezistentní schizofrenie. Měli bychom také připustit, že rezistence na léčbu může být teoreticky důsledkem iatrogenních změn v systémech neurotransmiterů jiných než těch, na které jsou léky primárně zacíleny, v důsledku působení mimo cílový receptor.

1.9.3 Třetí model

Třetí model představuje možnost hybridního stavu, kdy pacienti vykazují kombinaci patofyziologie podobné pacientům reagujícím na léčbu a specifických neurobiologických změn, avšak u nich je standardní léčba méně účinná. Jedním z příkladů může být rozdíl v imunitní dysregulaci. Předpokládá se, že imunitní změny jsou pozorovány pouze u části rezistentních pacientů (tzv. imunitní/zánětlivá podskupina) a jsou spojeny se špatnou léčebnou odpovědí. Např. u deprese jsou hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) u farmakorezistentní deprese vyšší ve srovnání s pacienty, kteří reagují na antidepressiva. Některé klinické studie zkoumající imunoterapii deprese navíc pozorovaly účinnost pouze u pacientů s periferním zánětem (Chamberlain et al., 2019). Nálezy z postmortálních studií a preklinické údaje naznačují, že imunitní dysregulace může ovlivňovat více neurotransmiterových systémů, což může způsobit, že některá antipsychotika a antidepressiva jsou u těchto pacientů neúčinná (Hong et al., 2016). Bez specifického cílení na imunitní dysregulaci spolu s běžně užívanou terapií budou symptomy přetrvávat (Thase et al., 2007). Je nezbytné lépe porozumět neurobiologii rezistence na léčbu, abychom mohli správně a účinně léčit. Navíc můžeme přijmout myšlenku, že léky, které byly dříve považovány za neúčinné na skupinové úrovni, mohou být přínosné pro určité podskupiny pacientů.

1.10 Terapeutické přístupy k léčbě rezistence

Vycházíme z obecně známé skutečnosti, že aby bylo možné uvažovat o léku účinném proti psychiatrickému onemocnění rezistentnímu na léčbu, je nezbytné prokázat jeho účinnost a specifčnost pro toto použití. Ačkoli studie, které testují léky proti placebo, sledují, zda se symptomy během času zlepšují (např. za 8 týdnů), nekontrolují, zda by delší trvání léčby existujícím lékem mohlo vést k odpovědi. K prokázání účinnosti by tedy zkoumaná látka měla vykazovat převahu nad aktivními komparátory. Farmakoterapeutické strategie rezistence na léčbu lze rozdělit do dvou skupin: monoterapie a doplňkové strategie.

1.10.1 Monoterapie

Dosud jediným lékem, který byl licencován jako monoterapie pro stav rezistentní na léčbu v psychiatrii, je clozapin pro farmakorezistentní schizofrenii, který získal regulační souhlas na základě dvou studií. Přestože je clozapin antagonistou dopaminu, ve srovnání s jinými antipsychotiky vykazuje nízkou obsazenost dopaminových receptorů D_2 , což naznačuje, že dlouholetý model blokády D_2 není zcela přesný a že může hrát terapeutickou roli modulace jiných neurotransmiterových systémů. Tento přístup nejvíce odpovídá druhému modelu onemocnění rezistentního na léčbu (popsanému dříve), i když je třeba uznat, že další testování je nezbytné a že mechanismus účinku clozapinu u farmakorezistentní schizofrenie zůstává nejasný.

1.10.2 Doplňkové terapie

Byly schváleny dvě doplňkové strategie pro rezistenci na léčbu, obě pro farmakorezistentní depresi. Esketamin v kombinaci s antidepresivní terapií byl nedávno schválen jak v USA, tak v Evropě (Jauhar et al., 2019). Esketamin blokuje NMDA receptorový kanál a existují důkazy, že indukuje plastické změny na glutamátových synapsích, což zlepšuje konektivitu neuronů (Kavalali et al., 2012), a může také ovlivnit další neurotransmitery. Nový mechanismus účinku a účinnost esketaminu jako doplňku ke konvenčním antidepresivům (inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu) odpovídají druhému modelu onemocnění (Steiner et al., 2012).

Např. v USA je olanzapin kombinovaný s fluoxetinem licencovanou terapií pro farmakorezistentní depresi. Schválení FDA bylo založeno na studiích, které zkoumaly kombinaci olanzapin/fluoxetin ve srovnání s monoterapií olanzapinem nebo fluoxetinem (Corya et al., 2005). Tyto studie trvaly 8 týdnů a definovaly farmakorezistentní depresi jako depresi splňující kritéria DSM-5 s přetrváváním symptomů navzdory alespoň dvěma různým léčebným pokusům s antidepresivou, včetně prospektivního průběhu monoterapie fluoxetinem. Ve všech studiích se symptomy deprese u pacientů, kteří splnili kritéria pro rezistenci na léčbu, významně zlepšily při léčbě kombinací olanzapin/fluoxetin oproti monoterapii olanzapinem nebo fluoxetinem. Existují také důkazy, že aripiprazol přidaný k antidepresivní léčbě je účinný u pacientů s depresivní poruchou a nedostatečnou odpovědí na monoterapii antidepresiv. Dále bylo pozorováno, že velikost symptomatického zlepšení s přídatnou terapií byla větší u pacientů s minimální nebo žádnou odpovědí na monoterapii antidepresiv ve srovnání s pacienty s částečnou odpovědí (Fosse, 2008). Vyšší účinnost kombinované terapie ukazuje, že pacienti s farmakorezistentní depresí vykazují stejné neurochemické abnormality jako pacienti reagující na léčbu, ale současně mají některé neurochemické dysfunkce, což by nejvíce odpovídalo druhému modelu onemocnění rezistence na léčbu. Jak bylo uvedeno dříve, existují také určité důkazy, že vysoké dávky některých antidepresiv nebo antipsychotik mohou být účinnými strategiemi v léčbě deprese rezistentní na léčbu a schizofrenie. Např. u venlafaxinu existují důkazy, že zvýšení dávky nad 150 mg/den má za následek větší účinek na noradrenergní neurotransmisi (Nierenberg et al., 1994). Tento přístup nejvíce odpovídá prvnímu modelu onemocnění rezistence na léčbu s vědomím, že při vyšších dávkách může být účinek léčiva na jiné receptory významnější. Pokud jde o neurostimulační léčbu, FDA schválila použití transkraniální magnetické stimulace u depresivních pacientů, u kterých se nepodařilo dosáhnout „uspokojivého zlepšení“ při jedné předchozí antidepresivní léčbě. Není však jasné, zda taková definice spolehlivě popisuje skutečnou rezistenci na léčbu, a FDA varuje, že účinnost transkraniální magnetické stimulace nebyla stanovena u pacientů s „různým stupněm rezistence vůči lékům“ (Tendler et al., 2023). Elektrokonvulzivní terapie (ECT) má široké regulační schválení pro léčbu rezistentní deprese a mánie. Mechanismus, kterým ECT ovlivňuje odpověď tam, kde medikace neuspěla, zůstává špatně definovaný, ale předpokládá se, že může pramenit ze změn cerebrálního krevního průtoku a úpravy regionálního metabolismu (Fosse et al., 2013). Tento mechanismus účinku je v souladu s druhým modelem onemocnění rezistence na léčbu.

1.10.3 Nové léčebné postupy

Bylo identifikováno 15 studií zaměřených na léčbu schizofrenie, deprese, bipolární afektivní poruchy a OCD, které mají odhadovaný termín dokončení během několika příštích let. Všechny nové farmakologické intervence jsou doplňkové strategie, s výjimkou klinické studie LuAF35700 (antagonista dopaminergních, serotonergních a α -adrenergických receptorů) jako monoterapie farmakorezistentní schizofrenie, která byla právě dokončena. Hlavní výsledky této studie naznačují, že se nepodařilo prokázat převahu nad risperidonem nebo olanzapinem (identifikátor klinických studií: NCT02717195), ačkoli úplné výsledky studie zatím nebyly zveřejněny. Z hlediska nefarmakologických intervencí existují studie zkoumající transkraniální magnetickou stimulaci u schizofrenie, stimulaci nervus vagus u deprese, hlubokou mozkovou stimulaci u deprese a OCD a neurochirurgické intervence u OCD. Nové intervence, které se v současnosti zaměřují na léčbu rezistentní schizofrenie, rezistentní depresivní poruchy, rezistentní bipolární afektivní poruchy a rezistentní obsedantně-kompulzivní poruchy, jsou uvedeny v tab. 2.

1.11 Nevyřešené problémy a budoucí směry

V oblasti rezistence vůči farmakologické léčbě psychických poruch existuje několik nevyřešených problémů, které jsou uvedeny v tab. 3. Jak vyplývá z přehledu operacionalizovaných popisů rezistence na léčbu, použité definice jsou výrazně heterogenní. To by mohlo vést k rozdílnosti studovaných populací, což následně omezuje validitu výzkumu. Navíc pro určité stavy, jako jsou mánie, úzkostné poruchy a PTSD, dosud nebyly stanoveny konsenzuální definice rezistence. U některých dalších stavů, jako je porucha autistického spektra, tato situace přetrvává. Pro některé poruchy neexistují žádné licencované léky na základní symptomy, což znamená, že podle definice neexistuje rezistence na léčbu. Definice rezistence na léčbu založené na globálním hodnocení proto mohou vyloučit osoby s jedním velmi zneschopňujícím nereagujícím symptomem. Kromě toho nedokonalost škál hodnocení příznaků může znamenat, že stupeň postižení spojený s některými hodnoceními závažnosti příznaků není zachycen. A konečně v kontextu uznávaného fenomenologického překrývání mezi různými psychiatrickými stavy může transdiagnostický přístup zaměřený na symptomové domény, jako jsou psychóza