

Výzvy a stratégie pri manažmente depresie rezistentnej na liečbu

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Podobne ako depresívna porucha vo všeobecnosti, je aj depresia rezistentná na liečbu častým a zaťažujúcim medicínskym, ale aj ekonomicko-spoločenským problémom s obmedzenými možnosťami dostupných terapeutických postupov. Všeobecne akceptovaná definícia depresie rezistentnej na liečbu je zlyhanie terapeutickej odpovede na liečbu dvoma antidepresívami. Takto úzko myslená definícia však nezodpovedá reálnym situáciám, keď pacienti len čiastočne odpovedajú na liečbu, prípadne sú liečení prídavnou alebo kombinovanou liečbou. Súčasné terapeutické postupy v manažmente depresie rezistentnej na liečbu sú viac-menej empirické. Navyše aj možnosti terapeutických postupov u pacientov po neúspešnej druholíniovej liečbe sú limitované.

Kľúčové slová: depresia, depresia rezistentná na liečbu, antidepresíva, remisia, odpoveď na liečbu

Challenges and strategies in the management of treatment-resistant depression

Similar to major depressive disorder, treatment-resistant depression is a common and burdensome medical and socio-economic condition with poor functional outcomes and limited treatment options. The usually accepted description of treatment-resistant depression is a failure to respond to two or more antidepressants. This narrow-minded definition fails to address real-world situations such as patients who partially respond and those who have tried adjunctive or combination strategies. Current treatment methods of treatment-resistant depression remain principally empirical. Moreover, limited treatment options exist for patient with major depression after second-line therapy.

Key words: depression, treatment-resistant depression, antidepressants, remission, treatment response

Psychiatr. prax, 2020;21(4):142-146

Úvod

Veľká depresívna porucha je bežne sa vyskytujúcim typom duševnej poruchy s celoživotnou prevalenciou na úrovni 9,9 – 13 %, predstavuje výraznú individuálnu ako aj socioekonomickú záťaž. Klinicky sa prejavuje pretrváváním negatívnych myšlienok a emócií, ktoré narušujú náladu, kogníciu, motiváciu a konanie. U ekonomicky činných osôb vo veku od 15 do 39 rokov je depresia treťou najčastejšou príčinou pracovnej neschopnosti a u osôb stredného veku figuruje na druhom mieste. V Európe sa depresia a úzkostné poruchy podieľajú až na 50 % chronických práceneschopností. Depresia sa môže vyskytnúť v akomkoľvek veku, vo väčšine prípadov sa prvá epizóda objavuje na konci adolescencie, alebo v prvej polovici tretej dekády života. Najčastejšie sa vyskytuje v neskoršom dospelom veku, ženy postihuje približne 1,5-krát častejšie ako mužov (5,1 % žien a 3,6 % mužov) (1). V najhoršom scenári máva fatálne vyústenie, s masívnym vplyvom na nárast rizika suicídia v porovnaní s bežnou populáciou (2). Hoci sa suicídium vyskytuje v priebehu celého životného cyklu, vo veku 15 – 29 rokov bý-

va druhou najčastejšou príčinou úmrtia (1). Riziko suicidálneho konania je v prípade pacientov s depresiou rezistentnou na liečbu minimálne 2-krát vyššie v porovnaní pacientami odpovedajúcimi na antidepresívnu liečbu (3). Odhaduje sa, že asi 50 % pacientov s depresiou je liečených neadekvátne (4). Kompletnú remisiu dosahuje približne tretina pacientov a u 1/3 pacientov sa rozvinie depresia rezistentná na liečbu s dôsledkami v zmysle narušeného fungovania a zhoršenej prognózy. Zasahuje pacientovu schopnosť sa zamestnať, ovplyvňuje jeho finančnú situáciu, stabilitu interpersonálnych vzťahov, zvyšuje riziko komorbídneho somatického ochorenia. Nadmerná záťaž ochorením sa pripisuje jednak vysokej celoživotnej prevalencii, ale aj nedostatočnej terapeutickej odpovedi na antidepresívnu liečbu (2). Vysoké percento pacientov, ktorí nedosahujú požadovanú terapeutickú odpoveď, alebo u nich dochádza k zlyhaniu antidepresívnej liečby, je zapríčinené heterogénnou kombináciou vnútorných biologických ako aj environmentálnych vplyvov (5). Jedným z faktorov budúcej úspešnosti liečby je trvanie neliečenej depresie.

Kratšie trvanie neliečenej depresie je spojené s rýchlejšou odpoveďou na liečbu a opačne, predĺženie intervalu neliečenej depresie znižuje šancu na dosiahnutie plnohodnotnej remisie a zvyšuje riziko záťaže a práceneschopnosti (6). Aj spoločenská stigma predstavuje formu terapeutickú bariéru, pacienti ani ich najbližší nemusia chápať príznaky depresie ako príznaky duševnej poruchy vyžadujúcej liečbu, tým sa dostupnosť rýchleho terapeutického zásahu odďaľuje (1).

Pacienti s depresiou rezistentnou na liečbu majú aj špecifické klinické charakteristiky, ako je napríklad vyššia závažnosť symptómov, vyššie suicidálne riziko alebo komorbídna anxieta. Aj cena liečby pacientov neodpovedajúcich na štandardnú terapiu, vrátane priamych a nepriamych nákladov, je približne dvojnásobná (7).

Definícia depresie rezistentnej na liečbu

Depresia rezistentná na liečbu nemá dodnes univerzálnu a štandardnú definíciu, býva bežne popisovaná ako nedosiahnutie terapeutickej odpovede po minimálne dvoch terapeutických voľ-

bách antidepresív. Skrátene sa uvádza aj ako neadekvátna odpoveď na adekvátnu antidepresívnu liečbu (8). Táto orientačná definícia je založená na klinickom pozorovaní. Stále sa v odborných kruhoch diskutuje o vsuvke, týkajúcej sa požiadavky na nedosiahnutie terapeuticko-odpovede po 2 a viacerých terapeutických voľbách antidepresív z rozličných skupín, viaceré staršie práce totiž poukazujú na neprítomnosť signifikantných rozdielov v dosiahnutí odpovede na liečbu po zámene antidepresíva z odlišnej farmakologickej skupiny akou bola iniciovaná prvotná liečba. Nejasne zodpovedanými otázkami sú, či sa liečba rozličnými antidepresívami rovnakej skupiny považuje za ten istý terapeutický pokus, a aký je časový plán zmysluplného hodnotenia účinnosti liečby. Minimálna doba hodnotenia by mala byť aspoň 4 týždne, pričom neexistuje zhoda na tzv. „adekvátnom dávkovaní“ (7). Hoci ani podľa najnovších publikovaných prehľadov neexistuje konsenzus ohľadom definície depresie rezistentnej na liečbu, uvádzame najčastejšie akceptovanú definíciu a následne aj definíciu Európskej liekovej agentúry. Kritériom farmakorezistentnej depresie by mala byť nedostatočná odpoveď na adekvátnu liečbu dvoma antidepresívami z rôznych farmakologických skupín, podávaných dostatočne dlhý čas (6–8 týždňov) a v adekvátnej terapeuticko-dávke (7,9). V prípade rezistentnej depresie je vždy potrebné overiť diagnózu depresívnej poruchy, overiť spoluprácu v liečbe a overiť predchádzajúci spôsob liečby a jej výsledok (tabuľka 1).

Podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry pre realizovanie klinických skúšaní liečiv je depresia rezistentná na liečbu definovaná ako veľká depresívna porucha u dospelých v súčasnej stredne ťažkej alebo ťažkej epizóde, ktorá neodpovedala na terapiu minimálne dvoma rozličnými antidepresívami (10).

Posudzovanie depresie rezistentnej na liečbu

Nedostatočné zdefinovanie depresie rezistentnej na liečbu môže viesť k nesprávnej diagnóze i terapeutickému postupu (1). Otvplyvňuje to komplexný charakter depresívnej poruchy, na druhej strane sa objavujú aj prípady, keď

Tabuľka 1. Odporúčaný postup pri zvažovaní prítomnosti depresie rezistentnej na liečbu (9)

Prehodnotenie súčasných terapeutických postupov – je podávaná liečba adekvátna?, nedostatočné dávkovanie a nedostatočná spolupráca v liečbe môže viesť k pseudorezistencii.
Kontrola hladín liekov v krvi, ak je to možné.
Prehodnotenie správnosti diagnózy – subklinicky prebiehajúca bipolárna porucha, depresia s psychotickými príznakmi, schizoaftívna porucha, porucha mimo afektívneho spektra?
Prehodnotenie osobnej anamnézy.
Prehodnotenie interpersonálnej a rodinnej psychodynamiky.
Prehodnotenie somatických komorbidít – hypothyreóza, Cushingov syndróm, parkinsonizmus, malignity, anémia, vírusové infekcie, avitaminózy atď...
Prehodnotenie psychiatrických komorbidít – abúzus psychoaktívnych látok, závislosti, úzkostné poruchy, poruchy príjmu potravy, poruchy osobnosti, posttraumatická stresová porucha, organicita.
Posúdenie suicidálneho rizika.
Posúdenie premorbídnej štruktúry osobnosti.
Posúdenie sprievodnej farmakologickej liečby – beta blokátory, metyldopa, rezepín, steroidy, imunosupresíva, anticholinergiká atď...
Prehodnotenie spolupráce v liečbe, pacientových postojov, postojov okolia.
Prehodnotenie denného biorytmu pacienta.
Prehodnotenie reálnosti očakávaní terapeuta aj pacienta.

Tabuľka 2. Definícia terapeuticko-odpovede a remisie (11)

Terapeutická odpoveď (odpoveď na liečbu):	zreteľné zmiernenie depresívnych príznakov. Zvyčajne je odpoveď na liečbu definovaná ako $\geq 50\%$ redukcia symptómov oproti východiskovému stavu, technicky ako 50 %-ný pokles východiskového skóre v HAM-D alebo MADRS.
Čiastočná odpoveď na liečbu:	redukcia symptómov o 25 až 50 %.
Nedostatočná alebo chýbajúca odpoveď na liečbu:	redukcia príznakov o menej ako 25 %.
Remisia:	vymiznutie všetkých depresívnych príznakov, alternatívne sa ako kritérium remisie uvádza viac ako 75 % zlepšenie depresívnych príznakov. Technicky pokles skóre v MADRS na 10 alebo menej či pokles skóre v 17-položkovej HAM-D škále na 7 alebo menej. K definícii remisie sa ďalej, zvyčajne, vyžaduje aspoň trojtýždňové bezpríznakové obdobie.
Úzdrava:	stav dlhodobej remisie, ktorý trvá najmenej štyri mesiace.
Relaps:	návrat symptómov v období remisie, t. j. nové vzplanutie príznakov pôvodnej depresívnej epizódy.
Rekurencia:	návrat symptómov v období uzdravovania, t. j. nová epizóda depresívnej poruchy.

pacient skutočne netrpí depresívnou poruchou a sú mu predpisované antidepresíva. Nepriaznivý dopad na výber liečby na terapeutický výsledok môže mať aj nesprávna diagnostika jednotlivých podtypov depresie (vrátane depresie s psychotickými príznakmi, depresie v rámci bipolárnej poruchy a pod.). Nesprávny diagnostický postup stojí aj za výskytom depresie rezistentnej na liečbu, keďže len asi polovica pacientov s depresívnymi príznakmi dostane nejakú formu farmakologickej liečby.

Na posúdenie závažnosti depresie a jej zmien v priebehu liečby môže psychiater využiť objektívne hodnotiace inštrumenty, ako je Montgomeryho a Asbergovej hodnotiace škála depresie (Montgomery Asberg Depression Rating

Scale, MADRS) alebo Hamiltonova hodnotiacia škála depresie (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D). Opäť nejde o diagnostické nástroje, ale o škály na posúdenie hĺbky depresie, na základe nich je však napr. „technicky“ definovaná terapeutická odpoveď a remisia (tabuľka 2) (11).

Odpoveď na liečbu antidepresívami

Terapeutickú odpoveď na prvú a druhú voľbu antidepresívnej liečby (rozdielne terapeutické prístupy) je možné dosiahnuť u 60–70 % pacientov s depresiou. U zostávajúcej tretiny pacientov príznaky depresie pretrvávajú dlhšie obdobie, zhoršujú terapeutický výsledok vrátane zvýšenia rizika výskytu

suicidálnych myšlienok. Z hľadiska terapeuticko-odpovede môžeme u pacientov popísať v priebehu času dosiahnutie plnej remisie, dosiahnutie čiastočnej remisie, čo znamená aspoň odpoveď na liečbu, alebo nie je odpoveď na terapiu zvoleným postupom vôbec efektívna. Aj čiastočná terapeutická odpoveď predstavuje medicínsky problém, zvyčajne vedie k polyfarmakoterapii buď kombináciou farmák alebo adjuvantnými postupmi, čo vždy zvyšuje riziko nežiaducich interakcií a výskyt vedľajších účinkov (12). Od štandardnej antidepresívnej liečby očakávame rýchly nástup účinku, schopnosť udržať terapeutickú odpoveď a remisiu, prevenciu relapsu, užívanie v monoterapii, ideálne v jednej dennej dávke, popri dobre tolerabilite a nízkom riziku syndrómu z vysadenia. V snahe vyhnúť sa riziku nežiaducich účinkov liečby majú tendenciu niektorí klinickí pracovníci predpisovať nízke dávky antidepresív, čo vedie často k parciálnej prípadne chýbajúcej odpovedi na liečbu (9).

Nesplnené potreby v liečbe depresie

Súčasne dostupné antidepresíva vyžadujú podávanie v dĺžke niekoľkých týždňov až mesiacov na dosiahnutie plného terapeutického účinku. Samotné obdobie čakania na terapeutický efekt je spojené s redukciami kvality života a zvýšeným rizikom suicidálneho konania. Aj pacienti, u ktorých sa zaznamená terapeutická odpoveď, často nedosahujú úplnú remisiu a objavujú sa u nich reziduálne príznaky, pričom u časti z nich, napriek čiastočnej terapeuticko-odpovedi, nie je šanca na dosiahnutie plnohodnotnej remisie (13). V prípade pacientov s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou sa najčastejšie postupuje zvýšením dávky antidepresíva, zmenou za iný typ antidepresíva, augmentačnými postupmi alebo kombinovanou terapiou. V súvislosti s navyšovaním dávky antidepresív sú dnes len minimálne dôkazy o jej účinnosti (14). Viaceré terapeutické odporúčania zdôrazňujú potrebu očakávania terapeutického efektu po viac ako 3 týždňoch od iniciácie liečby, aby bolo možné adekvátne hodnotenie prípadného zlepšenia. Klinickí pracovníci pri iniciácii liečby niektorými antidepresívami cieľ-

ne dodržiavajú prístup "start low and go slow", s nízkou počiatkovou dávkou a s jej pozvoľným postupným navyšovaním, čím sa môže celý terapeutický postup až do konštatovania neúčinnosti terapie predĺžiť na 6-8 týždňov len pri jednom antidepresíve. V prípade pacientov neodpovedajúcich na liečbu viacerými psychofarmakami to môže znamenať obdobie niekoľkých týždňov, kým sa u nich identifikuje neprítomnosť terapeuticko-odpovede. Prítomnosť rýchleho rozpoznania neadekvátnej odpovede na liečbu je faktorom určujúcim zlepšenie terapeuticko-odpovede a zvyšuje podiel dosiahnutých remisii (15). Aj podľa starších publikovaných prác je nedostatok terapeutického efektu antidepresív v priebehu prvých 2 týždňov silným prediktorom následnej terapeuticko-odpovede (16). Novšie práce naopak poukazujú na potrebu liečby depresívnej poruchy s väčším dôrazom na čo najrýchlejšie dosiahnutie terapeuticko-odpovede, pričom predlžovanie času do podania efektívnej liečby môže znížiť pravdepodobnosť dosiahnutia asymptomatickej remisie, funkčného uzdravenia ako aj predĺženia času do dosiahnutia remisie (6,15).

Súčasná možnosť terapie depresie rezistentnej na liečbu

Aktuálne klinické odporúčania navrhujú pri nedostatočnej terapeuticko-odpovedi resp. pri farmakorezistencii zmenu antidepresívnej liečby za inú skupinu podľa mechanizmu účinku, kombinovanú antidepresívnu liečbu, adjuvantnú terapiu antipsychotikami, psychostimulanciami, stabilizátormi nálady. V prípade, že pri použití tradičných postupov nedochádza k dostatočnej terapeuticko-odpovedi, je možné využiť neurostimulačné metódy (12). Elektrokonvulzívna terapia (ECT) je považovaná za zlatý štandard manažmentu depresie rezistentnej na liečbu. V minulosti uvádzali klinické sledovania až 90 % šancu dosiahnutia remisie, moderný výskum v tejto oblasti hodnotí tento parameter úspešnosti liečby rezervovanejšie – 71% v prípade depresie rezistentnej na liečbu. Limitáciou využívania ECT je potreba celkovej anestézie, príslušné prístrojové, personálne a priestorové vybavenie a stigma spojená

Tabuľka 3. Postup v prípade parciálnej alebo žiadnej odpovede na prvú voľbu liečby aktuálnej epizódy podľa Diagnosticko-liečebného štandardu MZ SR pre recidivujúcu depresívnu poruchu (11)

zvýšenie dávky úvodného antidepresíva (na maximum),
zmena na iné antidepresívum z inej farmakologickej skupiny (napr. z SSRI na duálne pôsobiace antidepresívum),
zmena na iné antidepresívum z tej istej farmakologickej skupiny (napr. z jedného SSRI na iné SSRI),
kombinácia dvoch antidepresív z rozdielnych farmakologických skupín (napr. SSRI alebo SNRI s mirtazapínom),
augmentácia liečby antidepresívom inými látkami (napr. lítium, hormónmi štítnej žľazy, estrogénmi, betablokátormi, atypickým antipsychotikom, esketamínom) za účelom zvýšenia antidepresívneho účinku,
kombinácia antidepresíva a psychoterapeutickej intervencie,
kombinácia antidepresíva s nefarmakologickými biologickými terapeutickými
postupmi (napr. spánková deprivácia, liečba svetlom (fototerapia), ECT, rTMS, VNS).

s touto liečebnou modalitou (17). K ďalším neuromodulačným terapeutickým postupom patrí hlboká mozgová stimulácia, transkraniálna priama nízkoprúdová stimulácia, stimulácia blúdivého nervu (VNS), či repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia (rTMS). Tá patrí medzi neinvazívne terapeutické metódy, nevyžaduje celkovú anestéziu ale je limitovaná potrebou vysokého počtu terapeutických zákrokov, vysokou časovou náročnosťou, potrebou prístrojového vybavenia ale aj nižšou terapeutickou účinnosťou s porovnaním s ECT (12,18).

Podľa diagnosticko-liečebného štandardu MZ SR pre recidivujúcu depresívnu poruchu sa v prípade parciálnej alebo žiadnej odpovede na prvú voľbu liečby aktuálnej epizódy odporúča postup uvedený v tabuľke 3. Postup v prípade parciálnej alebo žiadnej odpovede na druhú voľbu liečby aktuálnej epizódy v týchto štandardoch publikovaných v roku 2020 nie je uvedený.

K medzinárodne odporúčaným kombinačným stratégiám patria uvedené kombinácie podľa poradia: SSRI- α 2 antagonisty, SNRI- α 2 antagonisty, TCA- α 2 antagonisty. Augmentačné stratégie sa odporúčajú v prípade parciálnej terapeuticko-odpovede, v prvej voľbe potenciačnej liečby pridanie lítia a/alebo

kvetiapínu, v druhej voľbe aripiprazol, trijódtyronín, ostatné druhogeneračné antipsychotiká (risperidón, olanzapín, klozapín, amisulprid) alebo lamotrigín. Ostatné antikonvulzíva nie sú odporúčané (19).

Integrálnou súčasťou terapie depresie rezistentnej na liečbu by mala byť okrem farmakoterapie, alebo iných biologických liečebných metód, aj psychoterapia a sociálna podpora (9).

Vízie v terapii depresie rezistentnej na liečbu

Vysoký počet pacientov rezistentných na súčasné terapeutické možnosti viedol k výzvam na hľadanie alternatívnych stratégií, ktoré by priniesli rýchlu antidepresívnu účinnosť s lepším bezpečnostným profilom. Kým sa tradičné postupy v liečbe depresie zameriavajú na monoamínové systémy s rôznym mechanizmom účinku zahŕňajúcim serotonergický, noradrenergický a dopaminergický systém, najnovšie terapeutické možnosti sa zameriavajú na glutamatergický neurotransmiterový systém. Molekuly pôsobiace na glutamatergický systém prinášajú rýchlu antidepresívnu účinnosť sprostredkovanú iným mechanizmom účinku ako doterajšie terapeutické postupy. Jedna z týchto látok je esketamín, ľavotočivý enantiomér pôvodnej molekuly ketamínu (12). Esketamín ako antagonist NMDA glutamatergických receptorov prináša rýchly antidepresívny účinok. Do úvahy pripadá aj R-ketamín, ktorý v animálnych štúdiách potvrdil výrazný antidepresívny účinok s dobrým profilom nežiaducich udalostí, je potrebné počkať na výsledky humánnych klinic-

kých sledovaní. Realizuje sa aj výskum založený na ovplyvňovaní neuropeptidov (antagonisty substancie P, antagonisty vazopresínu, atď.) (9). V prípade modulátorov glutamatergickej signalizácie nie je jasné, či je mechanizmus sprostredkovaný antagonizmom na NMDA receptoroch dostatočný na vysvetlenie ich antidepresívneho účinku, do úvahy pripadá aj čiastočný vplyv na reguláciu monoaminergickej signalizácie, opioidnej signalizácie, ovplyvňovanie zápalových procesov či epigenetické mechanizmy (20).

Autor sa zúčastnil odborného podujatia „TRD definition consensus in Central Europe“ podporeného spoločnosťou Janssen. Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.

Literatúra

1. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders. WHO 2017;
2. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011;7(SUPPL.):3-7.
3. Bergfeld IO, Mantione M, Figue M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *Journal of Affective Disorders*. 2018;235:362-7.
4. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;84:272-88.
5. Fabbri C, Corponi F, Souery D, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, et al. The Genetics of Treatment-Resistant Depression: A Critical Review and Future Perspectives. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(2):93-104.
6. Ghio L, Gotelli S, Cervetti A, Respino M, Natta W, Marcenaro M, et al. Duration of untreated depression influences clinical outcomes and disability. *Journal of affective disorders*. 2015;175:224-8.
7. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*. 2020;37(2):134-45.
8. Malhi GS, Byrow Y. Is treatment-resistant depression a useful concept? *Evidence-Based Mental Health*. 2016;19(1):1-3.
9. Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. 2018;30(3):273-84.

10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression rev 2. 2013.
11. Králová M, Kubašová K, Vavrušová L. Recidivujúca depresívna porucha – diagnosticko-liečebný štandard. Ministerstvo zdravotníctva SR, 2020.
12. Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019;19(10):899-911.
13. De Sousa RT, Zanetti MR, Brunoni A, Machado-Vieira R. Challenging Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Roadmap for Improved Therapeutics. *Current Neuropharmacology*. 2015;13(5):616-35.
14. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Edition | Wiley. Wiley-Blackwell; 2018. 872.
15. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, McIntosh D, MacQueen GM, Milev R, et al. Functional recovery in major depressive disorder: Providing early optimal treatment for the individual patient. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(2):128-44.
16. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(3):344-53.
17. Dragašek J. Využitie elektrokonvulzívnej terapie v liečbe depresívnych porúch. *Psychiatrie*. 2011;15(1):9-12.
18. Dragašek J, Korcsog P, et al. Komplexný manažment pacienta podstupujúceho elektrokonvulzívnu liečbu. Ministerstvo zdravotníctva SR 2020.
19. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation Fondation Mental. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1-12.
20. Murrrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: Progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(7):472-86.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

