

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Kateřina Vystavělová

Neurobiologické mechanismy farmakorezistentní deprese
Neurobiological mechanisms of pharmaco-resistant depression

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Mgr. Markéta Chvojková, PhD

Praha, 2025

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a použitou literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 28. 4. 2023

Kateřina Vystavělová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především své školitelce Mgr. Markétě Chvojkové, PhD za bezmeznou podporu a trpělivost a za čas strávený vedením mé práce. Jsem také velmi vděčná své rodině za trvalou podporu mého studia a přátelům z biologických oborů, kteří se mnou tuto cestu sdíleli.

Abstrakt

Farmakorezistentní deprese (TRD) představuje závažnou formu depresivní poruchy charakterizovanou nedostatečnou odpovědí na existující léčbu antidepresivy. V klinické praxi se týká přibližně třetiny pacientů s diagnostikovanou depresivní poruchou. Je spojena s komplexními neurobiologickými změnami, včetně narušené neuroplasticity, zvýšené neuroinflamace a dysregulace glutamatergí a monoaminové signalizace. Nové terapeutické přístupy, jako je použití ketaminu a jeho derivátu esketaminu, ukazují slibné výsledky díky podpoře synaptické plasticity a aktivaci BDNF a mTOR signální dráhy, i když jejich širší využití limitují vedlejší účinky.

Nefarmakologické metody, například elektrokonvulzivní terapie nebo transkraniální magnetická stimulace, představují alternativní možnosti léčby. Hlubší pochopení patofyziologie TRD a individualizace léčby by mohlo významně přispět ke zlepšení prognózy pacientů trpících tímto onemocněním.

Klíčová slova: Farmakorezistentní deprese, neuroplasticita, mTOR, antidepresivum, ketamin

Abstract

Treatment resistant depression (TRD) is a severe form of depressive disorder characterized by inadequate response to existing antidepressant treatments. In clinical practice, it affects approximately one third of patients diagnosed with depressive disorder. It is associated with complex neurobiological changes, including impaired neuroplasticity, increased neuroinflammation, and dysregulation of glutamatergic and monoamine signaling. New therapeutic approaches, such as the use of ketamine and its derivative esketamine, show promising results by promoting synaptic plasticity and activating the BDNF and mTOR signaling pathways, although their wider use is limited by side effects.

Non-pharmacological methods, such as electroconvulsive therapy or transcranial magnetic stimulation, represent alternative treatment options. A deeper understanding of the pathophysiology of TRD and individualization of treatment could significantly contribute to improving the prognosis of patients suffering from this disease.

Key words: Pharmacoresistant depression, neuroplasticity, mTOR, antidepressant, ketamine

Seznam použitých zkratek

5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
AMPA-R	receptor alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny
BH4	tetrahydrobiopterin
BDNF	mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor)
CRP	hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin releasing hormone)
DA	dopamin
ECT	elektrokonvulzivní terapie (electroconvulsive therapy)
EMA	evropská léková agentura (european medicines agency)
FDA	americká léková agentura (food and drug administration)
GABA	kyselina gama-aminomáselná (gama-aminobutyric acid)
GDNF	gliový neurotrofický faktor (glial cell line-derived neurotrophic factor)
HDRS	Hamiltonova hodnotící škála deprese (Hamilton depression rating scale)
HPA	hypotalamo-hypofyzární-adrenální osa (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
IFN- γ	interferon gamma
IL-1 β	interleukin 1 beta
IL-6	interleukin 6
KYNA	kyselina kynurenová
LTP	dlouhodobá potenciace (long-term potentiation)
MAOI	inhibitor monoaminoxidázy
mGlu-R	metabotropní glutamátový receptor
mTOR	serin/threonin proteinkináza (mammalian target of rapamycin)
NE	norepinefrinu, noradrenalin
NMDA-R	N-methyl-D-aspartatový receptor
RNS	reaktivní formy kyslíku, volné kyslíkové radikály (reactive nitrogen species)
ROS	reaktivní formy dusíku (reactive oxygen species)
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)
TCA	tricyklická antidepresiva
TNF- α	faktor nekrotizující nádory alfa (tumor necrosis factor α)
TMS	transkraniální magnetická stimulace
TRD	farmakorezistentní deprese (treatment-resistant depression)
TrkB	kináza B tropomyosinového receptoru

Obsah

1 Úvod.....	6
2 Depresivní porucha.....	6
2.1 Charakteristika.....	6
2.2 Epidemiologie.....	7
2.3 Neurobiologické mechanismy.....	7
2.3.1 Monoaminová hypotéza.....	8
2.3.2 Hypotéza neuronální plasticity.....	8
2.3.3 Stres a inflamace.....	9
2.4 Léčba.....	9
2.4.1 Psychoterapie.....	10
2.4.2 Psychofarmakologie.....	10
2.4.3 Další způsoby léčby.....	15
3 Farmakorezistentní deprese.....	16
3.1 Charakteristika a epidemiologie.....	16
3.2 Neurobiologické mechanismy důležité pro TRD.....	17
3.2.1 Vliv monoaminergních systémů.....	17
3.2.2 Neuroinflamace.....	18
3.2.3 Neuroplasticita.....	20
3.3 Léčba.....	21
4 Závěr.....	24
5 Použitá literatura.....	26

1 Úvod

Depresivní porucha je časté psychické onemocnění, které v průběhu života zasáhne značnou část populace. Komplexní povaha nemoci má ale bohužel za následek stále neobjasněné konkrétní neurobiologické mechanismy stojící za příčinou jejího rozvoje. Celosystémové projevy onemocnění a jejich variabilita také ukazují na složitost tohoto onemocnění.

Možnosti léčby depresivní poruchy jsou pro neúplné pochopení její etiologie také podstatně omezeny. První léčiva s antidepresivními účinky byla objevena náhodou a objasnění jejich neurobiologické podstaty teprve následovalo. Díky jejich výzkumu však bylo možné postulovat první hypotézy příčiny vzniku depresivní poruchy na molekulární úrovni. Nová poznání vedla k cílené syntéze nových léčiv, která se v průběhu času až do současnosti vylepšují, co se týče efektivity i vedlejších účinků.

I přes rozšiřující se nabídku antidepresiv není farmakologická léčba účinná až u třetiny pacientů s depresivní poruchou. Tato forma onemocnění nazývaná farmakorezistentní deprese je charakterizovaná nedostatečnou odpovědí na adekvátně předepsaná a užívaná psychofarmaka. Shrnutí dosavadního výzkumu příčin rezistence, popis dosud objevených neurobiologických mechanismů depresivní poruchy a možnosti léčby jsou předmětem zájmu této bakalářské práce.

2 Depresivní porucha

2.1 Charakteristika

Depresivní porucha je široký termín nejčastěji specifikovaný v odborné terminologii jako rekurentní depresivní porucha, anglickým ekvivalentem je major depressive disorder. Jedná se o neuropsychiatrické onemocnění, které se řadí mezi afektivní poruchy. V současné době patří deprese mezi nejčastější psychické poruchy. Depresivní porucha se vyznačuje několika opakujícími se depresivními epizodami, kdy dochází k negativnímu ovlivnění nálady, přemýšlení, chování a vnímání okolního prostředí. Symptomy provázející depresivní poruchu zahrnují anhedonii (neschopnost prožívat radost), skleslou náladu, změny ve stravování, nekvalitní spánek, pokles energie, zvýšenou únavu až vyčerpání, pocity bezcennosti a viny,

potíže s koncentrací a pamětí, myšlenky na smrt, sebevraždu a sebevražedné pokusy. Pro diagnózu depresivní poruchy je zapotřebí, aby depresivní epizoda trvala alespoň dva týdny (American Psychiatric Association, 2013), závažnost onemocnění lze hodnotit například pomocí často používané Hamiltonovy škály (Hamilton, 1960).

2.2 Epidemiologie

Prevalence depresivní poruchy se v roce 2021 dle odhadů celosvětově pohybovala mezi 200 až 270 miliony zasažených osob (1), kdy v průběhu epidemie COVID-19 globálně došlo navíc ke zvýšení incidence a navýšení počtu nemocných (Santomauro et al., 2021). Podle dotazníkového šetření z roku 2023 bylo v USA během svého života s depresivní poruchou diagnostikováno 29 % populace, z čehož depresivní epizoda aktuálně probíhala u 17,8 % (2).

V četnosti výskytu depresivní poruchy hrají roli socioekonomické faktory, prožitky a osobní historie jedince, náchylnost k psychickému onemocnění, pohlaví i věk. (1) Konkrétně je deprese více rozšířena v zemích s vyšší socioekonomickou úrovní (Santomauro et al., 2021). Výskyt depresivní poruchy je také až dvakrát častější u žen než u mužů (Patwardhan et al., 2024). Traumatické zážitky v průběhu života mohou přispět k propuknutí deprese (Piirtola et al., 2025), zvýšené riziko platí rovněž u traumat z dětství (Ju et al., 2020).

Mezi komorbidity depresivní poruchy patří úzkostná porucha (Kessler et al., 2015), obezita, diabetes (Egede et al., 2002; Leone et al., 2012). U pacientů s depresivní poruchou je také zvýšená pravděpodobnost sebevraždy (Moitra et al., 2021) a celkové navýšení mortality, včetně onemocnění kardiovaskulárního systému a infarktu myokardu (Z. Zhang et al., 2023).

2.3 Neurobiologické mechanismy

Patofyziologie depresivní poruchy není zcela objasněna a pravděpodobně zahrnuje vícero komplexních mechanismů. Už samotná etiologie onemocnění není přesně identifikována. Změny v biologických procesech organismu na buněčné úrovni tak nelze označit za příčinu ani následek psychických projevů. V současnosti se věda k depresi staví multi-oborově a snaží se na ni nahlížet z psychiatrického, endokrinologického i imunologického hlediska.

2.3.1 Monoaminová hypotéza

Z biologického hlediska je zásadní monoaminová hypotéza se základy v 60. letech minulého století, jež staví na poklesech v koncentraci monoaminů serotoninu (5-HT, 5-hydroxytryptaminu), norepinefrinu (NE) a dopaminu (DA). Byla postulována v návaznosti na identifikaci efektu léčiv s antidepresivními účinky, která byla v tomto období objevena. Tato antidepresiva fungují na principu omezení zpětného vychytávání 5-HT a NE, čímž se celková koncentrace neurotransmiterů v synapsích zvýší a dochází tak k útlumu depresivních symptomů (Delgado et al., 1990). Nižší účinnost tohoto typu antidepresiv, pomalý nástup účinků a časté relapsy však poukazují dle studií (Heninger et al., 1996) na to, že monoaminová hypotéza není samospásnou odpovědí na otázku příčiny deprese.

2.3.2 Hypotéza neuronální plasticity

Právě doba nástupu účinku antidepresiv (týdny až měsíce) založených na zpětném vychytávání neurotransmiterů, která je delší než samotné zvýšení koncentrace neurotransmiterů v mozku (minuty až hodiny), mohla být jedním z odrazných můstků pro hypotézu neuronální plasticity (*Duman et al., 1999). Zásadní roli v rozvoji depresivní poruchy podle ní sehrává snížená synaptická plasticita, omezená neurogeneze a změny na úrovni přenosu nervových vzruchů a odlišného zapojení nervových drah. Tuto myšlenku podporují také pozorované změny v mozku na makroskopické úrovni, u pacientů trpících depresemi byl naměřen signifikantní úbytek nervové tkáně v oblasti hipokampu (Sheline et al., 1996). Rovněž dochází ke změnám v aktivaci a propojení jednotlivých částí mozku (Rajkowska et al., 1999).

Tato hypotéza úzce souvisí také se změnami v glutamátergní dráze. Pravděpodobná role N-methyl-D-aspartátového receptoru (NMDA-R) v patologii depresivní poruchy byla objevena již na konci minulého století (Trullas & Skolnick, 1990) a další výzkum ukázal na důležitost glutamátu pro tvorbu synapsí a neuroplasticitu (*Duman et al., 1999). Glutamát totiž ovlivňuje syntézu neurotrofinu abineurinu (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), jenž podporuje růst, diferenciaci a přežití neuronů skrz mTOR dráhu. Glutamát, nejzastoupenější neurotransmiter excitačního charakteru, je zodpovědný za většinu synaptických přenosů v CNS a odchylky v jeho signalizaci mohou mít za následek maladaptivní změny v zastoupení buněčných typů a spojení souvisejících s kognicí a emocemi (*Sanacora et al., 2012).

Souvislost s depresivní poruchou má skrz neuroplasticitu také GABAergní dráha, respektive její deficit. Pokles hladiny γ -aminomáselné kyseliny (GABA) byl identifikován v okcipitálním a také v prefrontálním kortexu pomocí protonové magnetické resonance (Sanacora et al., 1999). Příčinou změn fungování dráhy může být narušená exprese podjednotek GABA receptorů, což může být ovlivněno také stresovými faktory (Caldji et al., 2003).

2.3.3 Stres a inflamace

Stres je považován za jeden z nejdůležitějších parametrů při rozvoji depresivní poruchy. Stresová reakce organismu je zprostředkována pomocí hypothalamo-hypofyzární-adrenální osy (HPA osa). Dochází k hyperaktivaci této dráhy a tím ke zvýšení hladiny hormonů kortizolu a kortikoliberinu (Stetler & Miller, 2011). Disregulace již na úrovni hypothalamu byla určena klinickou studií (Young et al., 1991), kde byla u pacientů pozorována snížená senzitivita vůči glukokortikoidům odpovídající dlouhodobému stresu. Rovněž byla objevena mutace v receptoru pro kortikotropin uvolňující hormon (corticotropin-releasing hormone, CRP), která také ovlivňuje výskyt depresivních symptomů skrz HPA dráhu (Lu et al., 2008). Byly identifikovány také mechanismy modulující neuronální plasticitu v závislosti na stresu (Kallarackal et al., 2013). Silné traumatické prožitky jsou spojovány s rozvinutím deprese v průběhu života (Ju et al., 2020; Piirtola et al., 2025)

Zvýšené hladiny stresových hormonů a HPA osa se projevuje také s výskytem prozánětlivých cytokinů a dalších prozánětlivých markerů imunitního systému. U lidí s depresemi byl konkrétně zaznamenán nárůst koncentrací interleukinu 6 (IL-6) či C-reaktivního proteinu, popsány byly i změny v koncentraci interleukinu 1 beta (IL-1 β) a faktoru nekrotizujícího nádory alfa (tumor necrosis factor α , TNF- α) v periferní krvi i v centrální nervové soustavě (CNS) (O'Brien et al., 2007). Souhra hyperaktivní HPA osy a zvýšené zánětlivosti může působit na somatické projevy deprese jako například únavu, sníženou chuť k jídlu nebo ztrátu motivace (Iob et al., 2019).

2.4 Léčba

Vzhledem k nejasné etiologii depresivní poruchy a multifaktoriální povaze onemocnění je využíváno vícera terapeutických postupů, dominují zde dvě hlavní varianty léčby – psychoterapeutická a psychofarmakologická, jež lze případně také kombinovat.

2.4.1 Psychoterapie

V psychoterapeutickém přístupu se velmi osvědčila metoda behaviorálně kognitivní terapie (BCT), která dosahuje srovnatelných výsledků v porovnání s psychofarmaky (Bogucki et al., 2021). Její využití je v současné době samonosné u lehčí formy deprese, pro terapii středně těžkých a těžkých forem bývá nasazena také podporující farmakologická léčba (*Otte et al., 2016). U BCT dochází k menšímu počtu relapsů než při použití psychofarmak (Fava et al., 1998). Nevýhodou tohoto postupu je především finanční a časová zátěž pro pacienta.

2.4.2 Psychofarmakologie

Přehled využívaných léčiv

Psychofarmakologická léčba antidepresivy má historii sahající do 50. let minulého století, kdy byly objeveny léky imipramin a iproniazid. Tento objev umožnil nový přístup k pacientům s depresivní poruchou a také výzkum a vyslovení etiologických hypotéz o původu tohoto onemocnění. Psychofarmakologie zažila velký rozpuk a přidaly se i další léčiva ze skupiny inhibitorů monoamin oxidáz (MAOI) a tricyklických antidepresiv (TCA). Krom toho byl v této době objeven antimanický účinek lithia (*Lopez-Munoz & Alamo, 2009).

V 80. letech byla objevena antidepresiva „druhé generace“, jež jsou mechanismem selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, z anglického „selective serotonin reuptake inhibitors“) (citalopram, fluoxetin). Navazující selektivní inhibitory vychytávání 5-HT a NE (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors – SNRI) jsou díky zasažení vícera neurotransmiterů zároveň označovány za třetí generaci antidepresiv (*Stahl et al., 2005). Všechny tyto látky následují monoamidovou hypotézu vzniku depresí a působí na zvýšení koncentrací neurotransmiterů v synaptické štěrbině.

Další zmiňovaná hypotéza – hypotéza neuronální plasticity – tvoří základ pro jiné mechanismy účinku než zpřístupňování 5HT a NE, a to především možnosti modulace

glutamátergní dráhy. Hlavní zkoumanou látkou založenou na tomto principu je ketamin aplikovaný v subanesteziologických koncentracích, který funguje jako antagonist glutamátového NMDA-R. Jeho velkou výhodou je rychlý nástup antidepressivního účinku, kvůli jeho vedlejším efektům zahrnujícím psychomimetické účinky ale použití v klinické praxi zatím není běžné. (Garcia et al., 2008)

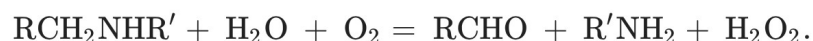
Ve studii srovnávající účinek jednotlivých psychofarmak byl prokázán pozitivní efekt všech léčiv na terapii depresivní poruchy oproti placebo (*Cipriani et al., 2018). Výzkum nových sloučenin je žádoucí především kvůli negativním vedlejším účinkům současně používaných antidepressiv a pro zlepšení jejich efektivity.

Mechanismy účinku

Jednotlivá antidepressiva se na neurobiologické úrovni projevují různými mechanismy. Pro shrnutí aktivity běžně používaných antidepressiv slouží Obrázek 1, kde jsou vyobrazena místa jejich zásahu. Konkrétní účinky jednotlivých léčiv jsou podrobně popsány v následujících odstavcích.

MAOI

Prvním představitelem MAOI je již zmiňovaný iproniazid, který byl původně zkoumán pro léčbu tuberkulózy, ukázalo se ale, že má stimulační vliv na CNS. Tento efekt je způsoben inhibicí monoaminoxidázy (MAO), flavoproteinového enzymu, který katalyzuje oxidativní deaminaci primárních a některých sekundárních aminů dle reakce (Blaschko et al., 1937):



Existují dva isoenzymy, MAO-A a MAO-B, které jsou oba lokalizovány na vnější mitochondriální membráně, liší se však strukturou a svým výskytem v průběhu života jedince (Chen & Shih, 1997) i zastoupením v různých typech buněk (*Bortolato & Shih, 2011). Substráty MAO jsou monoaminy získané stravou a také biogenní aminy a neuropřenašeče, pro depresivní poruchu významné 5-HT, NE a DA. Odlišnosti v jednotlivých isoenzimech lze nalézt i v jejich afinitě k substrátům, kdy MAO-A je více afinní k 5-HT a NE a MAO-B k 2-fenylethylaminu, benzylaminu a DA, další substráty, jimiž jsou tyramin, tryptamin, oktopamin a 3-iodothyronamin, oxidují s podobnou afinitou (*Bortolato & Shih, 2011). Nekompetitivní inhibicí enzymu pomocí MAOI tedy dojde k zastavení degradace těchto

neurotransmitterů, což je považováno za hlavní mechanismus antidepresivního účinku MAOI. Nevýhodou MAOI je jejich nevratný účinek, který může vést k mezi-lékovým interakcím (Marks et al., 2008).

TCA

Tricyklická antidepresiva byla pojmenována podle své chemické struktury, výzkum a syntézu těchto sloučenin pro jejich antidepresivní účinky odstartoval imipramin. Princip léčebného efektu nebyl dlouho znám, až v dalších desetiletích bylo dokázáno, že zabraňuje zpětnému vychytávání NE (Glowinski & Axelrod, 1964) a 5-HT v centrálních 5-HT neuronech (Carlsson et al., 1968). Později byl popsán mechanismus, který se může účastnit antidepresivního účinku TCA, a to senzitivizace postsynaptických 5-HT_{1A} receptorů (De Montigny & Aghajanian, 1978; Rowan & Anwyl, 1985). Další studie ukázaly také na ovlivnění koncentrace 5-HT a NE pomocí inhibice presynaptických transportérů obou těchto neurotransmitterů (Cusack et al., 1994). Mimo to se TCA chovají jako blokátory postsynaptických adrenergických receptorů α_1 a α_2 , postsynaptického muskarinového receptoru a postsynaptických H₁ histaminových receptorů (Cusack et al., 1994). Blokace adrenergických, muskarinových a histaminových receptorů však pravděpodobně stojí spíše za nežádoucími vedlejšími účinky TCA jako je malátnost, ortostatická hypotenze, poruchy paměti, přibývání na váze, zvýšená únava nebo rozostřené vidění. Další nežádoucí vedlejší účinky souvisejí s blokací sodíkového kanálu způsobenou TCA, což může vést k narušení membránového potenciálu buněk a kardiotoxickým účinkům, zácpám a zadržování moči (Kasper et al., 1994; Lopez-Munoz & Alamo, 2009).

SSRI

Výzkum antidepresivního účinku MAOI a TCA a formulace monoaminové hypotézy umožnily zaměřit nová psychofarmaka na konkrétní cíl – ovlivnění serotonergní dráhy. Prvním syntetizovaným léčivem ze skupiny SSRI zaměřené na inhibici vychytávání 5-HT tak byl roku 1974 fluoxetin (Wong et al., 1974), uvedený do komerční sféry v dalším desetiletí pod jménem Prozac. Aktivitou SSRI dochází k dlouhodobému ovlivnění 5-HT_{1A} autoreceptorů, a to k jejich desenzitivizaci a snížené expresi (Stahl, 1998). Mechanismus inhibice vychytávání 5-HT však u SSRI pravděpodobně spočívá také v negativní alosterické modulaci serotoninového transportéru (SERT) na presynaptických axonech a tělech neuronů,

kteřá zcela zastaví přenos 5-HT a Na⁺/Cl⁻ do buňky a K⁺ z nervové buňky ven v poměru 1:1:1:1 (Stahl, 1998). Byla pozorována také přímá interakce fluoxetinu s tyrosin receptorem kinázy B (TrkB), receptorem pro BDNF, který má vliv na neuroplasticitu, což může být další z příčin antidepresivních účinků tohoto psychofarmaka (Casarotto et al., 2021).

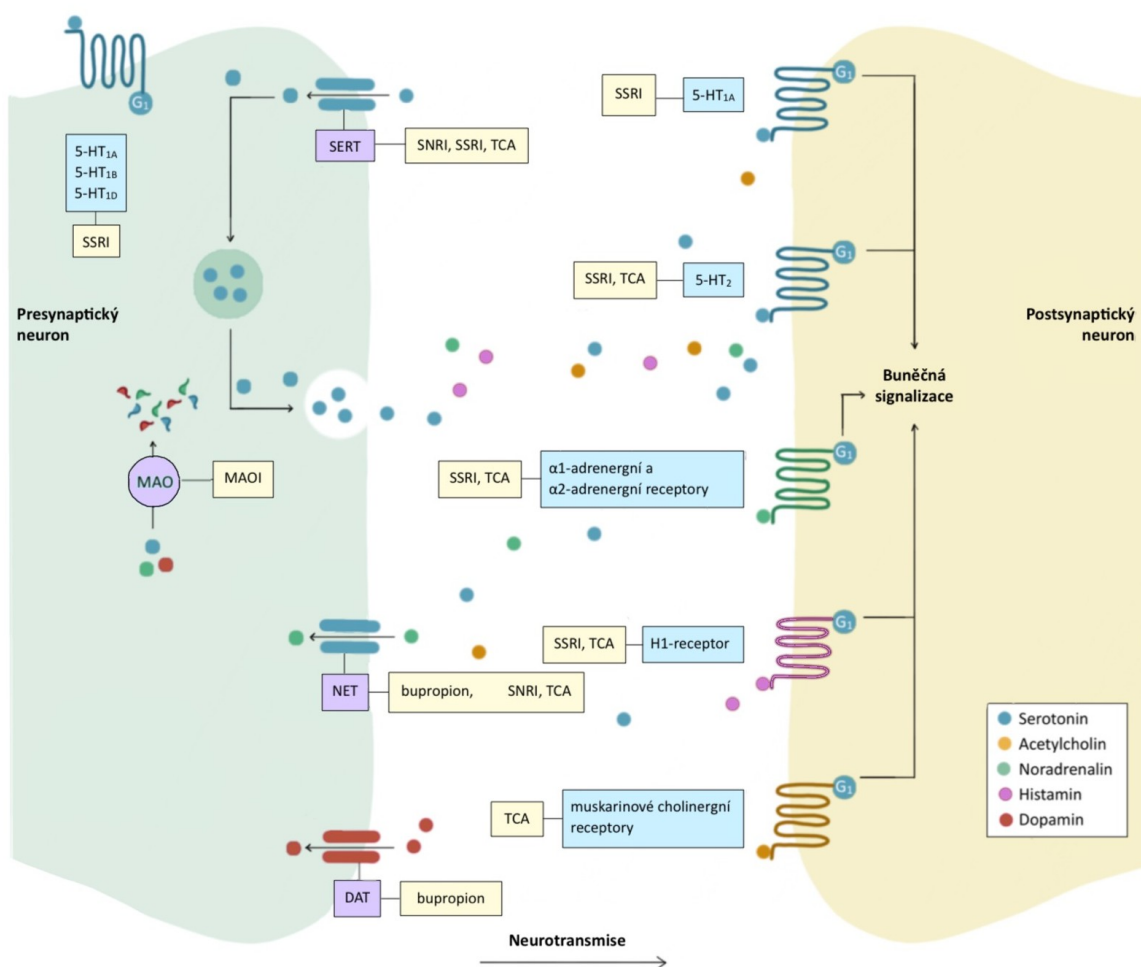
Nevýhodou SSRI je především nástup negativních účinků jako jsou zvýšená únava, malátnost a sexuální dysfunkce, ke kterým dochází ještě před projevením antidepresivního efektu (*Kasper et al., 1994). Tyto vedlejší účinky jsou však méně závažné než u TCA a také je u SSRI výrazně větší rozdíl mezi terapeutickou a letální dávkou, díky čemuž hrozí menší nebezpečí předávkování než u TCA (*Kasper et al., 1994). Se SSRI je rovněž spojován tzv. serotoninový syndrom způsobený reakcí organismu na vysokou hladinu 5-HT v CNS, který se projevuje zmateností, dysartrií, tremorem, agitovaností a mánií. Rizikem pro jeho rozvinutí je především kombinace léčiv založených na zvyšování koncentrace 5-HT. K rozvoji syndromu může přispět i snížená metabolizace serotonergních léčiv cytochromem P450, který je pomocí SSRI inhibován (*Scotton et al., 2019).

SNRI

Léčiva této skupiny jsou založena na stejném principu jako přechází dvě uvedené (TCA a SSRI), z každé z nich si vypůjčuje zásadní vlastnosti – stejně jako TCA vykazují vyšší afinitu mimo složek serotonergního systému současně také k NE transportérům a receptorům, a zároveň, jako příbuzná skupina SSRI, je nedoprovází tak silné vedlejší účinky jako TCA (*Stahl et al., 2005). Jejich efektivita je srovnatelná s SSRI, snášenlivost se u jednotlivých sloučenin liší, tendence k vyrovnanému poměru afinity k 5-HT a NE však může vést k lepšímu přijetí pacienty v praxi (*Stahl et al., 2005).

Bupropion

Bupropion nepatří do žádné ze zmiňovaných skupin antidepresiv, a tak bývá označován jako atypické antidepresivum. Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici vychytávání NE a DA bez ovlivnění 5-HT systému (Feighner et al., 1984). Díky tomu bývá využíván především jako komplementární antidepresivum v případě nedostatečného zmírnění depresivních příznaků u monoterapie farmakorezistentní deprese (TRD). Účinnost bupropionu je srovnatelná s SSRI, mezi vedlejší účinky patří suchost v ústech, malátnost a insomnie. Jeho nevýhodou je nutnost užívání léku 3× denně, což zvyšuje pravděpodobnost neadherence k léčebnému plánu (Feighner et al., 1984).



Obrázek 1: Mechanismy účinku používaných běžných antidepresiv. Znázornění mechanismů účinku skupin antidepresiv SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu), TCA (tricyklická antidepresiva), MAOI (monoaminoxidázy) na serotoninové receptory (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂), α-adrenergní receptory, muskarinové cholenrgní receptory, histaminový receptor (H₁ receptor), monoaminoxidázu (MAO) a monoaminové transportéry serotoninu (SERT), norepinefrinu (NET) a dopaminu (DAT). (Upraveno podle *Otte et al., 2016*)

Ketamin

Spojení depresivní poruchy se změnami v glutamátérní dráze bylo podkladem pro výzkum možností modifikace této dráhy. Ta zahrnuje tři hlavní aktéry – presynaptický neuron uvolňující neurotransmitter, postsynaptický neuron přijímající chemický signál pomocí receptorů a astrocyty, které slouží pro vychytávání glutamátu ze synapse, transformují glutamát na glutamin a v této podobě jej navrací zpět do presynaptického neuronu pro opětovné využití. Zmiňované glutamátové receptory lze rozdělit na ionotropní, kam patří NMDA-R propouštějící Na⁺ a Ca²⁺ ionty, receptor α-amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny AMPA-R a kainátový, propouštějící Na⁺ ionty, a na

metabotropní glutamátové receptory (mGlu-R) spřažené s G-proteiny zahrnující 8 podtypů. Ketamin funguje jako nekompetitivní antagonist NMDA-R na postsynaptickém neuronu, kde se váže uvnitř receptorového kanálu (Garcia et al., 2008). Tím působí antidepresivně snížením aktivace receptoru glutamátem a také skrz aktivaci BDNF a mTOR dráh (*Ignácio et al., 2016). Další možnou příčinou antidepresivního účinku ketaminu je vazba a aktivace AMPA-R, čímž se zvyšuje hladina BDNF a aktivace mTOR dráhy souvisejících s neuronální plasticitou.(N. Li et al., 2010; Zhou et al., 2014). Ketamin také vykazuje slabou afinitu k dalším receptorům, jako jsou např. receptory pro 5-HT, NE, DA, muskarinový receptor, κ a δ opioidní receptory.

Ketamin byl využíván v klinické praxi jako anestetikum a pro své psychomimetické účinky jako rekreační droga. První výzkum antidepresivního efektu subanesteziologických koncentrací ketaminu vykázal vysokou účinnost a v porovnání s jinými skupinami antidepresiv velmi rychlý nástup antidepresivního účinku – do čtyř hodin od podání (Berman et al., 2000). Tento účinek byl naměřen ještě po 72 hodinách, nebyla ale měřena maximální délka tohoto efektu. Následně provedená studie prokázala antidepresivní účinek ještě sedm dní od aplikace a poukázala na účinnost ketaminu i u pacientů s rezistentní formou deprese (Zarate et al., 2006). Aplikace ketaminu probíhala intravenózní cestou, což je omezující pro jeho dostupnost, jsou proto prováděny výzkumy alternativního orálního podání ketaminu, které vykazuje srovnatelné účinky (Daly et al., 2019). Kromě formy podání doprovází užívání ketaminu také nežádoucí účinky, z nejzávažnějších již zmíněné halucinogenní účinky, dále potom bolesti a motání hlavy, zmatenost, krátkodobé zrychlení tepu a zvýšení krevního tlaku, obtíže při dýchání, jejich závažnost ale byla reportována jako mírná a všechny byly reversibilní. Vzhledem k negativním vedlejším účinkům ketaminu a jeho možnému zneužití jako rekreační drogy je využití ketaminu velmi limitováno, v současné době je schváleno použití esketaminu ve formě nasálního spreje, a to pouze pod dohledem lékaře ve zdravotnickém zařízení.

2.4.3 Další způsoby léčby

Mezi další možné formy terapie patří elektrokonvulzivní terapie (ECT), transkraniální magnetická stimulace či stimulace bloudivého nervu. ECT má historii užití delší než psychofarmaka, princip je založen na vyvolání krátkých epileptiformních paroxysmů (záchvatů). Doporučuje se u pacientů s relapsy a těžší formou deprese, má lepší výsledky u

starších pacientů. Je však nutné ji provádět v celkové anestezii a hrozí zvýšení krevního tlaku, srdeční arytmie, bolesti hlavy a kognitivní disfunkce, jako jsou poruchy vědomí a paměti (Dominiak et al., 2021). Mechanismus popisující účinnost ECT není objasněn, možná součástí efektu je zvýšená koncentrace GABA (Sanacora et al., 2003) nebo zvýšení počtu 5-HT_{1A} receptorů (Hayakawa et al., 1994). Efektivita zákroku také záleží na konkrétním provedení – síle proudu, počtu elektrod. ECT je v Česku relativně běžnou metodou, zkušenost s ní má 10 ze 100 000 obyvatel, což je o něco méně než evropský průměr 16,9 z 100 000 obyvatel s velkými mezistátními rozdíly (Kalisova et al., 2018).

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní stimulační metodou, která pravděpodobně působí skrz podporu neuroplasticity a změny v neuronálním zapojení (*Ali & Viqar, 2024). Může také ovlivnit hladiny neurotransmiterů 5-HT a NE. Byla pozorována efektivita i u pacientů s TRD, pro široké využití je však potřeba stanovit konkrétní parametry zákroku jako je intenzita a délka stimulace a vhodný počet opakování a frekvence návštěv.

Terapie pomocí stimulace bloudivého nervu nemá přesně vysvětlený mechanismus účinku, studie ukazují vliv na uvolňování GABA, glutamátu, BDNF i monoaminových neurotransmiterů 5-HT, NE a DA a potlačování prozánětlivých faktorů (Aaronson et al., 2017; *Kajumba et al., 2024).

3 Farmakorezistentní deprese

3.1 Charakteristika a epidemiologie

Farmakorezistentní deprese (TRD, z anglického názvu treatment-resistant depression) je forma depresivní poruchy charakterizovaná nedostatečnou odpovědí jedince na adekvátně předepsaná a užívaná psychofarmaka. Kritéria pro definici TRD se však napříč institucemi a publikovanými příručkami liší – v počtu vyzkoušených terapií bez výsledku, délce užívání antidepresiva, míře potřebného projevu antidepresivních účinků, komorbidit nebo v předpokládané posloupnosti jednotlivých antidepresiv a terapií. Tato nesjednocenost následně vede k odlišným doporučením pro terapii a klinický zásah v praxi, ale i různorodosti skupin mezi jednotlivými klinickými studii (*McIntyre et al., 2023). Nejčastěji je TRD ve studiích specifikována jako selhání nejméně dvou druhů adekvátních konvenčních antidepresiv s optimální adherencí a trváním léčby, u nichž nedojde ani k 50% zmírnění

příznaků podle škály HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) depresivních příznaků (Hamilton, 1960; *Kajumba et al., 2024). Dále je často rozlišována skupina pacientů zcela rezistentní, s poklesem symptomů o 0– 25 %, a částečně rezistentní s poklesem 25– 50 %.

Z důvodu nejednotné definice TRD se výrazně liší i data o její prevalenci, která se dle studií pohybuje mezi 6 a 55 % všech diagnostikovaných depresivních poruch (*McIntyre et al., 2023; Sharman Moser et al., 2022; Thomas et al., 2013). Ve vědeckých studiích je běžně předpokládaná prevalence TRD uváděna jako třetina diagnostikovaných depresivních poruch, což zhruba odpovídá střední hodnotě naměřených prevalencí.

Vyšší riziko rozvoje TRD je spojeno s demografickými a sociálními parametry pacientů, jako je vyšší věk a současně diagnostikovaná porucha osobnosti (Sharman Moser et al., 2022). Další faktory identifikované v této studii jako asociované s TRD byly uzavřené manželství, delší trvání současné depresivní epizody, vyšší předepsané dávky antidepresiv, úzkostlivost, vyšší riziko sebevraždy a časté hospitalizace.

Při diagnóze TRD je také potřeba přihlédnout k faktorům, které mohou účinnost antidepresiv ovlivnit jinak než molekulárními mechanismy. Některé skutečnosti totiž mohou vyvolat zdání farmakorezistentní deprese, přestože na neurobiologické úrovni tomu tak být nemusí. Především je potřeba přihlédnout k adekvátnosti předepsané léčby – konkrétně vybranému léčivu, dávce, době užívání a v neposlední řadě adherenci (*McIntyre et al., 2023). Situaci komplikuje také chybná diagnóza depresivní poruchy u pacientů ve skutečnosti trpících bipolární poruchou (C. T. Li et al., 2012).

3.2 Neurobiologické mechanismy důležité pro TRD

Samotná depresivní porucha nemá zcela objasněné mechanismy etiologie a projevu na molekulární úrovni, u rezistence vůči antidepresivním léčivům dosud také nebyla popsána její příčina. Výzkum TRD se proto zaměřuje na odhalení těchto mechanismů, aby bylo možné pacientům s TRD nasadit adekvátní léčbu a dospět k plné remisi depresivních symptomů.

3.2.1 Vliv monoaminergních systémů

Jak bylo popsáno výše, role monoaminů je zjevnou součástí depresivní poruchy. Systémy jednotlivých neurotransmiterů – 5-HT, NE a DA – jsou však provázané a dochází k jejich vzájemnému ovlivňování, což může vést k narušení antidepresivních účinků léčiv. Útlé propojení DA a NE souvisí se syntézou – DA je prekurzor pro tvorbu NE. Díky tomu se vyskytují společně a v mozkové kůře bývají sekretovány stejnými NE neurony (Guiard et al., 2008).

Koncentrace DA je ale propojená i se serotonergním systémem. Při zvýšené hladině 5-HT způsobené antidepresivou je nadměrně stimulováno několik podtypů 5-HT receptorů (5-HT_{1A}R, 5-HT_{1B}R, 5-HT_{2A}R, 5-HT₃R, and 5-HT₄R) a to zvyšuje uvolňování DA (*Alex & Pehek, 2007). Dopaminergní dráha je déle tonicky inhibována 5-HT_{2C}R (Di Giovanni et al., 1999), již při nezvýšených koncentracích 5-HT tedy dochází k utlumení uvolňování DA. Pro rezistenci je důležitá především nadměrná aktivace těchto 5-HT_{2C}R receptorů a jimi způsobené snížení hladiny NE a DA, které může vést ke zhoršení depresivních symptomů a anhedonii. Tento jev byl pozorován především u SSRI před nastoupením jejich antidepresivního účinku (Hoehn-Saric et al., 1990).

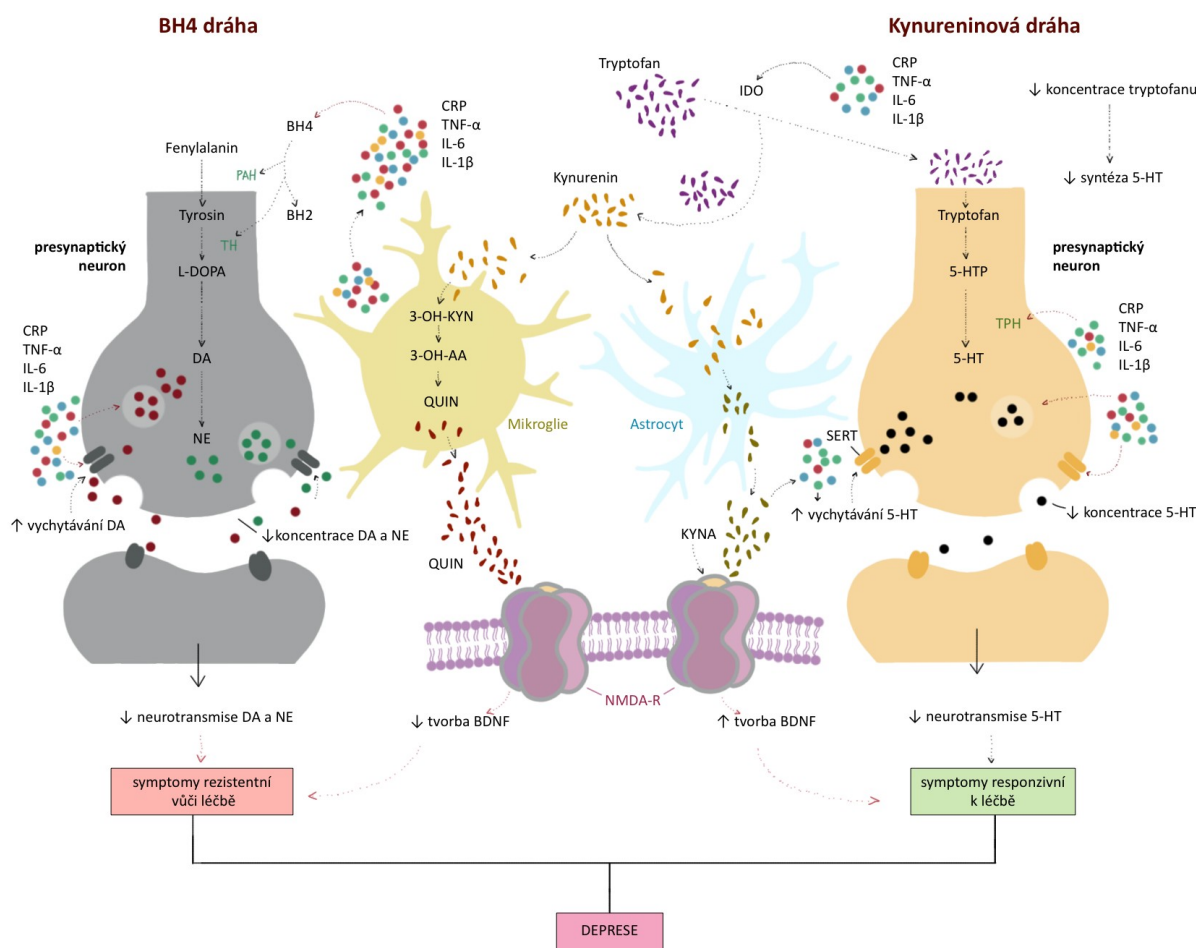
3.2.2 Neuroinflamace

Pro rezistenci vůči léčbě antidepresivou je velmi důležitá neuroinflamace a výskyt prozánětlivých cytokinů. S neuroinflamací souvisí i zmiňované monoaminové systémy – receptory a transportéry pro DA se vyskytují také na povrchu imunitních buněk a DA tak může být zprostředkovatelem komunikace mezi imunitním a nervovým systémem (Kawano et al., 2018). DA receptory jsou také na povrchu mikroglíí, které v závislosti na koncentraci DA sekretují protizánětlivé (vysoká koncentrace DA) nebo prozánětlivé faktory (Pacheco, 2017). Citlivost transportérů neurotransmiterů 5-HT, NE a DA je zvýšena prozánětlivými faktory (Zhu et al., 2006), čímž potenciálně snižují antidepresivní účinky použitých léčiv. Mezi prozánětlivé cytokiny ovlivňující neurobiologické mechanismy u pacientů s TRD patří IL-6, IL-1 β , TNF- α a IFN- γ .

Prozánětlivé cytokiny dále ovlivňují skrz kynureninovou a tetrahydrobiopterinovou (BH4) dráhu (Obrázek 2) také syntézu monoaminových neurotransmiterů. Prozánětlivé cytokiny

podporují přeměnu tryptofanu v kynurenin namísto prekursoru 5-HT, 5-hydroxytryptofanu, a také snižují hladinu mRNA tryptofan hydroxylázy, enzymu potřebného pro tvorbu 5-HT, čímž omezí možnost syntézy tohoto neurotransmiteru (Y. Li et al., 2024).

Vzniklý kynurenin je v astrocytech transformován na kyselinu kynurenovou (KYNA), jež vykazuje neuroprotektivní účinky pomocí potlačení zánětlivých cytokinů, aktivace uvolňování glutamátu a podpory syntézy BDNF, a v mikroglíích na kyselinu quinolinovou, která je naopak neurotoxická aktivací NMDA receptorů, redukcí BDNF a indukcí apoptózy a oxidativního stresu (Savitz et al., 2014). Vzhledem ke sníženému množství astrocytů pozorovanému u pacientů trpících TRD tedy dochází k posunu směrem k neurotoxicitě (*Rajkowska & Stockmeier, 2013).



Obrázek 2: Mechanismus kynureninové a BH4 dráhy stimulovaných prozánětlivými faktory. Zvýšená koncentrace prozánětlivých cytokinů interleukinu 6 (IL-6), interleukinu 1 β (IL-1 β), faktoru nekrotizujícího nádory alfa (TNF- α) a interferonu gamma (IFN- γ) narušuje enzymatickou kynureninovou a tetrahydrobiopterinovou (BH4) dráhu, které jsou důležité pro syntézu serotoninu (5-HT). V kynureninové dráze je zvýšená produkce indolamin-2,3-dioxygenázy (IDO), což vede k posunu rovnováhy směrem k tvorbě kynureninu namísto 5-hydroxytryptofanu (5-HTP). Vzniklý

kynurenin je dále transformován na kyselinu kynureninovou (KYNA) v astrocytech a na kyselinu quinolinovou (QUIN) v mikroglíích. QUIN aktivuje NMDA-R (N-methyl-D-aspartatový receptor) a snižuje tak produkci abineurinu (BDNF). KYNA NMDA-R inhibuje a produkci BDNF podporuje. V BH4 dráze je účinkem prozánětlivých cytokinů snižená dostupnost BH4, což vede ke snížení produkce norepinefrinu (NE) a dopaminu (DA). Cytokiny podporují také odčerpávání monoaminů ze synapse pomocí serotoninového (SERT), norepinefrinového (NE) a dopaminového transportéru (DAT). Deplece NE a DA je spojována s resistantními a deplece 5-HT s rezpozivními symptomy. (upraveno podle Kajumba et al., 2024)

Prozánětlivými cytokiny ovlivňovaná BH4 dráha souvisí především se syntézou monoaminových neurotransmiterů. BH4 zde plní roli enzymového kofaktoru. Prozánětlivé cytokiny, jejichž koncentrace je při TRD zvýšená, mohou omezit funkci BH4 skrz oxidativní stres zprostředkovaný ROS (reaktivní formy kyslíku) a RNS (reaktivní formy dusíku), čímž dojde k omezení syntézy zmiňovaných neurotransmiterů (*Midhun T et al., 2022).

3.2.3 Neuroplasticita

S TRD je asociovaná disbalance GABA a glutamátu, kterou způsobuje omezení funkce astrocytů. Ty vykazují u TRD značný počet změn – sníženou produkci neuroplastických faktorů BDNF a gliového neurotrofického faktoru (GDNF), omezení vychytávání glutamátu ze synapse, snížení produkce glutamin syntetázy potřebné k metabolizaci glutamátu, v důsledku toho snížení syntézy GABA, dále také ovlivnění prozánětlivými cytokiny, a v neposlední řadě celkové snížení počtu astrocytových buněk (Rajkowska et al., 1999; Rajkowska & Stockmeier, 2013).

Nezpracovaný glutamát, který je výsledkem této disbalance u TRD, se může v synapsi navázat na různé receptory, včetně NMDA-R a AMPA-R ovlivňujících další signální mechanismy. Excesivní hladina glutamátu způsobuje nadměrnou aktivaci NMDA-R a tím potlačuje tvorbu BDNF a snižuje neuroplasticitu. Vyšší pokles hladiny BDNF byl pozorován u pacientů s TRD než u pacientů s nerezistentní formou deprese (Ghosh et al., 2015). Byla také identifikována mutace v GluN2B podjednotce NMDA-R, která přímo predikuje rozvoj TRD (C. Zhang et al., 2014).

Přebytek glutamátu u TRD se projevuje také zvýšenou frekvencí vazby glutamátu na AMPA receptor, který podporuje produkci BDNF a mTOR dráhu (N. Li et al., 2010; Zhou et al., 2014), což jsou dráhy důležité pro neuroplasticitu. AMPA-R je spojován s podporou neuroplasticity v oblasti hipokampu (Ma et al., 2021). Inhibice neuroplastických procesů

spojených s AMPA-R zprostředkovanou glutamatergní dráhou v hipokampu jsou také ovlivněny stresem (Kallarackal et al., 2013) a inflamací (M. X. Li et al., 2017). Zmenšený objem hipokampu pozorovaný u pacientů s depresivní poruchou podporuje sníženou inhibici HPA osy (Cole et al., 2022), která zprostředkovává stresovou odpověď.

Tvorba BDNF, jež může být zprostředkována AMPA-R, účinkuje na neurony také pomocí dlouhodobé potenciace (longterm potentiation, LTP) (Messaoudi et al., 2002). Interakce BDNF s jeho vysoce afinním receptorem TrkB je podmínkou pro antidepresivní účinek využívaných psychofarmak (Saarelainen et al., 2003). Narušení BDNF signalizace skrz epigenetický polymorfismus BDNF naopak může mít za následek rozvoj rezistentních příznaků (Anttila et al., 2007; Egan et al., 2003).

Zásadní roli v neuroplastické hypotéze má mTOR dráha, která ovlivňuje neurogenezi, růst axonů a dendritických zakončení, expresi iontových a receptorových kanálů, axonální regeneraci a myelinizaci. Na vyšší úrovni tak má vliv na neuronální excitabilitu a přežití, kognici, cirkadiánní rytmus a chování spojené se stravováním. Signální mTOR dráha je součástí regulace LTP a synaptické plasticity a paměti v hipokampu (Banko et al., 2005). Lidský gen pro mTOR kóduje 2 komplexy s odlišnými cílovými funkcemi – mTORC1 je senzorem pro metabolické parametry jako stav živin, energii a redoxní děje a kontroluje syntézu proteinů; mTORC2 je spojený s regulací cytoskeletu, aktivací funkce pyruvátdehydrogenázy PDK2 a proteinové kinázy Akt/PKB (*Abelaira et al., 2014). Studie ukazují na zvýšenou syntézu proteinů potřebných pro neurogenezi a elongaci dendritů pomocí mTOR skrz BDNF v hipokampu a primárních kortikálních neuronech (Manadas et al., 2009; Takei et al., 2009). Glutamatergní dráha souvisí s mTOR přes NMDA-R a AMPA-R, přičemž potlačení NMDA-R pomocí antagonistů vede k synaptogenezi a stejný efekt má i aktivace AMPA (*Ignácio et al., 2016). Současně využívaná antidepresiva ovlivňují mTOR dráhu přes tvorbu BDNF a aktivaci AMPA-R (Ignácio et al., 2016; Zhou et al., 2014). Látky přímo ovlivňující mTOR dráhu jsou další možnou cestou k nalezení efektivní léčby depresivní poruchy.

3.3 Léčba

V současné době není jasně definovaný postup léčby TRD a v klinické praxi je zavádění antidepresiv často metodou pokus-omyl (*Kajumba et al., 2024; Rush et al., 2006; Wang et

al., 2020). Možnosti léčby TRD typicky zahrnují prodloužení současně probíhající léčby, optimalizaci dávky antidepresiva, změnu antidepresiva, augmentaci a poté také nefarmakologické přístupy jako ECT, stimulaci bloudivého nervu a v neposlední řadě psychoterapii. Specializované léčbě brání především dosud neobjasněný mechanismus rezistence k běžným antidepresivům.

Doba pro projevení antidepresivních účinků je dle doporučení STAR*D (Rush et al., 2004) stanovena na 6 týdnů. Ve studii zaměřené na potřebnou dobu měřitelného účinku antidepresiv však při prodloužení na 12 týdnů došlo k remisi u dalších 20 % z dříve neresponzivních pacientů (Henssler et al., 2018).

Dle studie (DiBello et al., 2025) byla nejčastěji předepisovanou skupinou léčiv SSRI. V případě nedostavení účinku je jedním z nejčastějších postupů pro změnu antidepresiv přechod na bupropion, který působí jako inhibitor vychytávání DA a NE. Zároveň bývá spolu s aripiprazolem, což je antipsychotikum působící jako částečný agonista DA, používán pro augmentaci. V praxi to tedy znamená užívání více různých léčiv současně. Vzhledem k variabilitě v míře rezistence může být u pacientů s neúplnou rezistencí kompletní výměna antidepresiva doprovázena odezněním částečných účinků dosud používaného léčiva, augmentace je proto preferovanou metodou (Bauer et al., 2013). Augmentace antipsychotiky byla pozorována jako účinná volba u pacientů s vysokou mírou rezistence.

Při kompletní změně antidepresiva, primárně doporučované u pacientů s poklesem depresivních příznaků na HDRS škále o 0–25 %, může docházet k mezi-lékové interakci s residui původního nahrazovaného antidepresiva, proto je jako první krok doporučováno snížení původního antidepresiva na minimální hladinu. Postup je v tomto případě pozvolné snižování dávky antidepresiva a následné období bez psychoterapeutického zásahu, v tomto několik týdnů trvajícím období však může dojít ke zhoršení depresivních symptomů. (*Sørensen et al., 2022). Byly provedeny studie zkoumající vliv změny skupiny antidepresiva oproti prvnímu nasazenému, nebyl však pozorován signifikantní rozdíl mezi efektivitou druhého předepsaného antidepresiva ze stejné, nebo z jiné skupiny antidepresiv (Souery et al., 2011).

U léčby TRD byla implementována současně široce přijímaná hypotéza neuronální plasticity, která nabízí nové možnosti zásahu do mechanismů desprese. Právě pro své neuroplastické

účinky se dostal do popředí ketamin. Na depresivní symptomy působí skrz glutamátergní dráhu interakcí s glutamátovými receptory NMDA-R a AMPA-R. Antagonistický účinek na NMDA-R má za následek zvýšení hladiny BDNF (Autry et al., 2011; Garcia et al., 2008; Zhou et al., 2014). Stejný efekt, tedy zvýšení produkce BDNF, má také aktivační účinek ketaminu na AMPA-R. AMPA-R je spojován s neuroplasticitou v oblasti hipokampu (Ma et al., 2021).

Účinkem ketaminu jsou zasaženy části mozku spojené s kognitivní, senzoričnou a emoční činností a s centry odměny. Konkrétně dochází k normalizaci dráhy mezi habenulou, thalamem a hipokampem, která je u depresivních pacientů narušená (Gass et al., 2019).

Velkou nevýhodou pro zavedení terapie TRD ketaminem v praxi jsou jeho vedlejší účinky, a to především halucinogenní. Při aplikaci ketaminu mohou být narušeny kognitivní funkce pacienta po dobu několika hodin od podání. Z tohoto důvodu dosud byl podmínkou pro aplikaci ketaminu lékařský dohled ve zdravotnickém zařízení. Ketamin je racemát dvou izomerů – R-ketaminu a S-ketaminu. Esketamin, S- izomer ketaminu, byl ve formě nasálního spreje v roce 2019 schválen pro klinickou léčbu TRD v USA skrz FDA (Federal Drug Administration), následně tak učinila i EMA (European Medicines Agency) v Evropě. Výhodou esketaminu je absence halucigenních účinků (Daly et al., 2019; Popova et al., 2019).

Nefarmakologická léčba TRD zahrnuje psychoterapie, ECT, TMS a stimulaci bloudivého nervu. Přínos psychoterapie není u TRD dobře zmapován a není proto zahrnut v doporučeních pro léčbu TRD. Bývá však využita jako podpůrná metoda. Při využití ECT u pacientů s TRD byla prokázána vysoká míra remise (50–70 %), vedlejší účinky této metody zahrnující narušení kognitivních funkcí jako je paměť a učení, které běžně odezní do 14 dní, v některých případech však mohou trvat i několik týdnů či měsíců, jsou však překážkou pro využití v běžné léčbě a přijetí této metody veřejností. TMS se jeví jako efektivní i u pacientů s TRD, nejsou však zatím konkrétně stanovené parametry pro využitelnou terapii (*Ali & Viqar, 2024). Stimulace bloudivého nervu vykazuje v dlouhodobé studii pozitivní účinky na pacienty s TRD. (Aaronson et al., 2017)

4 Závěr

Depresivní porucha představuje složité neuropsychiatrické onemocnění s vysokou prevalencí a značnou heterogenitou příčin i projevů. Přestože byly formulovány různé hypotézy její etiologie – zejména monoaminová hypotéza, hypotéza neuroplasticity, neuroinflamace a stres – komplexní pochopení patofyziologie zůstává neúplné. Významnou klinickou výzvu představuje TRD, při níž pacienti nedosahují dostatečné odpovědi na standardní antidepressivní léčbu. TRD je asociována s charakteristickými změnami na úrovni neurotransmiterových drah, neurotrofních aktorů a zánětlivých procesů, což odráží obšírnost biologických dysregulací spojených s rezistencí k farmakologické léčbě.

Standardní terapie založené na modulaci monoaminových neurotransmiterů selhávají u podstatné části pacientů, což vedlo k výzkumu alternativních terapeutických možností zaměřených na glutamátergní systém a podporu neuroplasticity. Významnou roli zde sehrává ketamin, antagonist NMDA-R, jehož rychlý nástup účinku a ovlivnění BDNF a mTOR dráhy představují nový přístup k léčbě TRD. Přes slibní výsledky je však jeho širší klinická aplikace limitována výskytem prychemimetických vedlejších účinků a nutností podávání pod lékařským dohledem. Zavedení esketaminu představuje krok směrem k bezpečnějšímu využití glutamátergní modulační v klinické praxi. Vedle farmakologických intervencí si své místo v léčbě TRD nacházejí i nefarmakologické přístupy, například elektrokonvulzivní terapie, transkraniální magnetická stimulace či stimulace bloudivého nervu. Každá z těchto metod je zatížena určitými limitacemi a další výzkum v této oblasti by měl přinést lepší pochopení mechanismů jejich fungování. Také sjednocená doporučení pro implementaci do praxe.

Budoucí výzkum se potýká s otázkami pochopení molekulárních mechanismů TRD, standardizací diagnostických kritérií a individualizací léčby na základě biomarkerů. Perspektivní oblastí je rovněž studium genetických determinant odpovědi na léčbu. Vývoj nových psychofarmak bude pravděpodobně zacílen na modulaci neuroplasticity prostřednictvím mTOR dráhy a BDNF signalizace s minimalizací psychických a somatických vedlejších účinků. V rámci klinických studií je žádoucí implementace biomarkerové stratifikace pacientů na základě parametrů neuroinflamace, neuroplasticity a stresových markerů.

Zajištění efektivní terapie pro pacienty s farmakorezistentní depresí je nezbytné jak pro zlepšení jejich kvality života, tak pro snížení celospolečenské zátěže spojené s tímto onemocněním.

5 Použitá literatura

Sekundární zdroje jsou vyznačeny hvězdičkou *

- Aaronson, S. T., Sears, P., Ruvuna, F., Bunker, M., Conway, C. R., Dougherty, D. D., Reimherr, F. W., Schwartz, T. L., & Zajecka, J. M. (2017). A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: Comparison of response, remission, and suicidality. *American Journal of Psychiatry*, *174*(7), 640–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16010034>.
- *Abelaira, H. M., Réus, G. Z., Neotti, M. V., & Quevedo, J. (2014). *The role of mTOR in depression and antidepressant responses. *Life Sciences*, *101*(1–2), 10–14. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2014.02.014>.
- *Alex, K. D., & Pehek, E. A. (2007). *Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacology & Therapeutics*, *113*(2), 296–320. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.08.004>.
- *Ali, M., & Viqar, U. (2024). *Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Insight of Ketamine Infusion Therapy, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), and Psychedelic-Assisted Psychotherapy: *Annals of Punjab Medical College*, *18*(4), 357–361. <https://doi.org/10.29054/APMC/2024.1658>.
- Anttila, S., Huuhka, K., Huuhka, M., Rontu, R., Hurme, M., Leinonen, E., & Lehtimäki, T. (2007). Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. *Journal of Neural Transmission*, *114*(8), 1065–1068. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0705-9>.
- Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., Cheng, P. F., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2011). NMDA Receptor Blockade at Rest Triggers Rapid Behavioural Antidepressant Responses. *Nature*, *475*(7354), 91. <https://doi.org/10.1038/nature10130>
- Banko, J. L., Poulin, F., Hou, L., DeMaria, C. T., Sonenberg, N., & Klann, E. (2005). The Translation Repressor 4E-BP2 Is Critical for eIF4F Complex Formation, Synaptic Plasticity, and Memory in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *25*(42), 9581–9590. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2423-05.2005>.
- Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., Adli, M., Benkert, O., Bschor, T., Tadić, A., Holsboer-Trachsler, E., Anderson, I., Baldwin, D., Cookson, J. C., Grunze, H., Katona, C., Paykel, E. S., Tylee, A., Ayuso-Gutierrez, J. L., ... Yamada, K. (2013). 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. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334–385.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2013.804195>
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Blaschko, H., Richter, D., & Schlossmann, H. (1937). The oxidation of adrenaline and other amines. *Biochemical Journal*, 31(12), 2187–2196. <https://doi.org/10.1042/BJ0312187>
- Bogucki, O. E., Craner, J. R., Berg, S. L., Miller, S. J., Wolsey, M. K., Smyth, K. T., Sedivy, S. J., Mack, J. D., Johnson, M. W., Burke, L. M., Williams, M. W., Katzelnick, D. J., & Sawchuk, C. N. (2021). Cognitive behavioral therapy for depressive disorders: Outcomes from a multi-state, multi-site primary care practice. *Journal of Affective Disorders*, 294, 745–752.
<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2021.07.061>
- *Bortolato, M., & Shih, J. C. (2011). *Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *International Review of Neurobiology*, 100, 13–42.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386467-3.00002-9>
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2003). Variations in Maternal Care Alter GABAA Receptor Subunit Expression in Brain Regions Associated with Fear. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1950–1959. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300237>
- Carlsson, A., Fuxe, K., & Ungerstedt, U. (1968). The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(2), 150–151.
<https://doi.org/10.1111/J.2042-7158.1968.TB09706.X>
- Casarotto, P. C., Girysh, M., Fred, S. M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., Biojone, C., Cannarozzo, C., Sahu, M. P., Kaurinkoski, K., Brunello, C. A., Steinzeig, A., Winkel, F., Patil, S., Vestring, S., Serchov, T., Diniz, C. R. A. F., Laukkanen, L., Cardon, I., ... Castrén, E. (2021). Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*, 184(5), 1299–1313.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.034>.
- Chen, K., & Shih, J. C. (1997). Monoamine Oxidase A and B: Structure, Function, and Behavior. *Advances in Pharmacology*, 42(C), 292–296. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)60747-4](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)60747-4)
- *Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

- Cole, A. B., Montgomery, K., Bale, T. L., & Thompson, S. M. (2022). What the hippocampus tells the HPA axis: Hippocampal output attenuates acute stress responses via disynaptic inhibition of CRF+ PVN neurons. *Neurobiology of Stress*, *20*, 100473.
<https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2022.100473>
- Cusack, B., Nelson, A., & Richelson, E. (1994). Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, *114*(4), 559–565.
<https://doi.org/10.1007/BF02244985>
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., ... Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *76*(9), 893.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>
- De Montigny, C., & Aghajanian, G. K. (1978). Tricyclic Antidepressants: Long-Term Treatment Increases Responsivity of Rat Forebrain Neurons to Serotonin. *Science*, *202*(4374), 1303–1306.
<https://doi.org/10.1126/science.725608>
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action: Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry*, *47*(5), 411–418. <https://doi.org/10.1001/archpsych.1990.01810170011002>
- Di Giovanni, G., De Deurwaerdère, P., Di Mascio, M., Di Matteo, V., Esposito, E., & Spampinato, U. (1999). Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Neuroscience*, *91*(2), 587–597. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00655-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00655-1)
- DiBello, J. R., Xiong, X., Liu, X., Zhong, W., Merola, A., Li, M., & Lu, Z. K. (2025). Trajectories of pharmacological therapies for treatment-resistant depression: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*, *25*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12888-025-06518-8/FIGURES/3>
- Dominiak, M., Antosik-Wójcińska, A. Z., Wojnar, M., & Mierzejewski, P. (2021). Electroconvulsive Therapy and Age: Effectiveness, Safety and Tolerability in the Treatment of Major Depression among Patients under and over 65 Years of Age. *Pharmaceuticals*, *14*(6), 582.
<https://doi.org/10.3390/PH14060582>
- *Duman, R. S., Malberg, J., & Thome, J. (1999). *Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, *46*(9), 1181–1191. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00177-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00177-8)

- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257–269. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7)
- Egede, L. E., Zheng, D., & Simpson, K. (2002). Comorbid Depression is Associated With Increased Health Care Use and Expenditures in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*, *25*(3), 464–470. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.464>
- Fava, G. A., Rafanelli, C., Grandi, S., Conti, S., & Belluardo, P. (1998). Prevention of Recurrent Depression With Cognitive Behavioral Therapy: Preliminary Findings. *Archives of General Psychiatry*, *55*(9), 816–820. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.55.9.816>
- Feighner, J. P., Meredith, C. H., Stern, W. C., Hendrickson, G., & Miller, L. L. (1984). A double-blind study of bupropion and placebo in depression. *The American Journal of Psychiatry*, *141*(4), 525–529. <https://doi.org/10.1176/AJP.141.4.525>
- Garcia, L. S. B., Comim, C. M., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Barbosa, L. M., Andreazza, A. C., Stertz, L., Fries, G. R., Gavioli, E. C., Kapczinski, F., & Quevedo, J. (2008). Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(1), 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.027>
- Gass, N., Becker, R., Reinwald, J., Cosa-Linan, A., Sack, M., Weber-Fahr, W., Vollmayr, B., & Sartorius, A. (2019). Differences between ketamine's short-term and long-term effects on brain circuitry in depression. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 172. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0506-6>
- Ghosh, R., Gupta, R., Bhatia, M. S., Tripathi, A. K., & Gupta, L. K. (2015). Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine. *Asian Journal of Psychiatry*, *18*, 37–41. <https://doi.org/10.1016/J.AJP.2015.10.006>
- Glowinski, J., & Axelrod, J. (1964). Inhibition of Uptake of Tritiated-noradrenaline in the Intact Rat Brain by Imipramine and Structurally Related Compounds. *Nature*, *204*:4965, *204*(4965), 1318–1319. <https://doi.org/10.1038/2041318a0>
- Guiard, B. P., El Mansari, M., Merali, Z., & Blier, P. (2008). Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(5), 625–639. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008383>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/JNNP.23.1.56>

- Hayakawa, H., Shimizu, M., Nishida, A., Motohashi, N., & Yamawaki, S. (1994). Increase in Serotonin 1A Receptors in the Dentate Gyrus as Revealed by Autoradiographic Analysis Following Repeated Electroconvulsive Shock But Not Imipramine Treatment. *Neuropsychobiology*, 30(2–3), 53–56. <https://doi.org/10.1159/000119413>
- Heninger, G. R., Delgado, P. L., & Charney, D. S. (1996). The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, 29(1), 2–11. <https://doi.org/10.1055/S-2007-979535/BIB>
- Hensler, J., Kurschus, M., Franklin, J., Bschor, T., & Baethge, C. (2018). Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(3). <https://doi.org/10.4088/jcp.17R11470>
- Hoehn-Saric, R., Lipsey, J. R., & McLeod, D. R. (1990). Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10(5), 343–345. <https://doi.org/10.1097/00004714-199010000-00007>
- *Ignácio, Z. M., Réus, G. Z., Arent, C. O., Abelaira, H. M., Pitcher, M. R., & Quevedo, J. (2016). *New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressant drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 82(5), 1280–1290. <https://doi.org/10.1111/BCP.12845>
- Job, E., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2019). Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Molecular Psychiatry* 2019 25:5, 25(5), 1130–1140. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0501-6>
- Ju, Y., Wang, M., Lu, X., Sun, J., Dong, Q., Zhang, L., Liu, B., Liu, J., Yan, D., Guo, H., Zhao, F., Liao, M., Zhang, X., Zhang, Y., & Li, L. (2020). The effects of childhood trauma on the onset, severity and improvement of depression: The role of dysfunctional attitudes and cortisol levels. *Journal of Affective Disorders*, 276, 402–410. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2020.07.023>
- *Kajumba, M. M., Kakooza-Mwesige, A., Nakasujja, N., Koltai, D., & Canli, T. (2024). *Treatment-resistant depression: molecular mechanisms and management. In *Molecular Biomedicine*, 5(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00205-y>
- Kalisova, L., Madlova, K., Albrecht, J., Michalec, J., Kubinova, M., & Raboch, J. (2018). Electroconvulsive Therapy in the Czech Republic. *Journal of ECT*, 34(2), 108–112. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000466>
- Kallarackal, A. J., Kvarata, M. D., Cammarata, E., Jaber, L., Cai, X., Bailey, A. M., & Thompson, S. M. (2013). Chronic Stress Induces a Selective Decrease in AMPA Receptor-Mediated Synaptic

- Excitation at Hippocampal Temporoammonic-CA1 Synapses. *Journal of Neuroscience*, 33(40), 15669–15674. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2588-13.2013>
- *Kasper, S., Lepine, J. P., Mendlewicz, J., Montgomery, S. A., & Rush, A. J. (1994). *Efficacy, safety, and indications for tricyclic and newer antidepressants. *Depression*, 2(3), 127–137. <https://doi.org/10.1002/DEPR.3050020304>
- Kawano, M., Takagi, R., Saika, K., Matsui, M., & Matsushita, S. (2018). Dopamine regulates cytokine secretion during innate and adaptive immune responses. *International Immunology*, 30(12), 591–606. <https://doi.org/10.1093/INTIMM/DXY057>
- Kessler, R. C., Sampson, N. A., Berglund, P., Gruber, M. J., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Bunting, B., Demyttenaere, K., Florescu, S., De Girolamo, G., Gureje, O., He, Y., Hu, C., Huang, Y., Karam, E., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., Medina Mora, M. E., ... Wilcox, M. A. (2015). Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 24(3), 210–226. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000189>
- Leone, T., Coast, E., Narayanan, S., & de Graft Aikins, A. (2012). Diabetes and depression comorbidity and socio-economic status in low and middle income countries (LMICs): a mapping of the evidence. *Globalization and Health*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-8-39/TABLES/1>
- Li, C. T., Bai, Y. M., Huang, Y. L., Chen, Y. S., Chen, T. J., Cheng, J. Y., & Su, T. P. (2012). Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 200(1), 45–51. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.110.086983>
- Li, M. X., Zheng, H. L., Luo, Y., He, J. G., Wang, W., Han, J., Zhang, L., Wang, X., Ni, L., Zhou, H. Y., Hu, Z. L., Wu, P. F., Jin, Y., Long, L. H., Zhang, H., Hu, G., Chen, J. G., & Wang, F. (2017). Gene deficiency and pharmacological inhibition of caspase-1 confers resilience to chronic social defeat stress via regulating the stability of surface AMPARs. *Molecular Psychiatry*, 23(3), 556–568. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.76>
- Li, N., Lee, B., Liu, R. J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., Li, X. Y., Aghajanian, G., & Duman, R. S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329(5994), 959–964. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1190287/SUPPL_FILE/LI.SOM.PDF
- Li, Y., Wang, L., Huang, J., Zhang, P., Zhou, Y., Tong, J., Chen, W., Gou, M., Tian, B., Li, W., Luo, X., Tian, L., Hong, L. E., Li, C. S. R., & Tan, Y. (2024). Serum neuroactive metabolites of the tryptophan pathway in patients with acute phase of affective disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1357293. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2024.1357293/BIBTEX>

- *Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2009). *Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, 15(14), 1563–1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Lu, A., Steiner, M. A., Whittle, N., Vogl, A. M., Walser, S. M., Ableitner, M., Refojo, D., Ekker, M., Rubenstein, J. L., Stalla, G. K., Singewald, N., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Wurst, W., & Deussing, J. M. (2008). Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. *Molecular Psychiatry* 2008 13:11, 13(11), 1028–1042. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.51>
- Ma, H., Li, C., Wang, J., Zhang, X., Li, M., Zhang, R., Huang, Z., & Zhang, Y. (2021). Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(6), e2019409118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019409118>
- Manadas, B., Santos, A. R., Szabadfi, K., Gomes, J. R., Garbis, S. D., Fountoulakis, M., & Duarte, C. B. (2009). BDNF-induced changes in the expression of the translation machinery in hippocampal neurons: Protein levels and dendritic mRNA. *Journal of Proteome Research*, 8(10), 4536–4552. <https://doi.org/10.1021/pr900366x>.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D’Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342–348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- *McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., ... Maj, M. (2023). *Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394–412. <https://doi.org/10.1002/WPS.21120>
- Messaoudi, E., Ying, S. W., Kanhema, T., Croll, S. D., & Bramham, C. R. (2002). Brain-derived neurotrophic factor triggers transcription-dependent, late phase long-term potentiation in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(17), 7453–7461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-17-07453.2002>
- *Midhun T, Krishna, S. S., & Wilson, S. K. (2022). *Tetrahydrobiopterin and Its Multiple Roles in Neuropsychological Disorders. *Neurochemical Research*, 47(5), 1202–1211. <https://doi.org/10.1007/S11064-022-03543-X/FIGURES/2>
- Moitra, M., Santomauro, D., Degenhardt, L., Collins, P. Y., Whiteford, H., Vos, T., & Ferrari, A. (2021). Estimating the risk of suicide associated with mental disorders: A systematic review and

- meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 242–249.
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2021.02.053>
- O'Brien, S. M., Scully, P., Fitzgerald, P., Scott, L. V., & Dinan, T. G. (2007). Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 41(3–4), 326–331.
<https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2006.05.013>
- *Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). *Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Patwardhan, V., Gil, G. F., Arrieta, A., Cagney, J., DeGraw, E., Herbert, M. E., Khalil, M., Mullany, E. C., O'Connell, E. M., Spencer, C. N., Stein, C., Valikhanova, A., Gakidou, E., & Flor, L. S. (2024). Differences across the lifespan between females and males in the top 20 causes of disease burden globally: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Public Health*, 9(5), e282–e294. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00053-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00053-7)
- Piirtola, M., Haravuori, H., Kiviruusu, O., Viertiö, S., Suvisaari, J., Marttunen, M., Kaprio, J., & Korhonen, T. (2025). Traumatic life events as predictors for depression in middle-aged men and women: A Finnish twin study. *Journal of Affective Disorders*, 370, 470–480.
<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2024.11.011>
- Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428–438.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Roth, B. L., & Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1085–1098.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00041-4)
- *Rajkowska, G., & Stockmeier, C. A. (2013). *Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Current Drug Targets*, 14(11), 1225.
<https://doi.org/10.2174/13894501113149990156>
- Rowan, M. J., & Anwyl, R. (1985). The effect of prolonged treatment with tricyclic antidepressants on the actions of 5-hydroxytryptamine in the hippocampal slice of the rat. *Neuropharmacology*, 24(2), 131–137. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(85\)90172-8](https://doi.org/10.1016/0028-3908(85)90172-8)

- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Quitkin, F. M., Kashner, T. M., Kupfer, D. J., Rosenbaum, J. F., Alpert, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Lebowitz, B. D., Ritz, L., & Niederehe, G. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 25(1), 119–142. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(03\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00112-0)
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
- Saarelainen, T., Hendolin, P., Lucas, G., Koponen, E., Sairanen, M., MacDonald, E., Agerman, K., Haapasalo, A., Nawa, H., Aloyz, R., Ernfors, P., & Castrén, E. (2003). Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(1), 349–357. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-01-00349.2003>
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F., Petroff, O. A. C., Berman, R. M., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (1999). Reduced Cortical γ -Aminobutyric Acid Levels in Depressed Patients Determined by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 56(11), 1043–1047. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.56.11.1043>
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Hyder, F., Ciarcia, J. J., Ostroff, R. B., Berman, R. M., & Krystal, J. H. (2003). Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 577–579. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.577>
- *Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). *Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63–77. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2011.07.036>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Savitz, J., Drevets, W. C., Smith, C. M., Victor, T. A., Wurfel, B. E., Bellgowan, P. S. F., Bodurka, J., Teague, T. K., & Dantzer, R. (2014). Putative Neuroprotective and Neurotoxic Kynurenine

Pathway Metabolites Are Associated with Hippocampal and Amygdalar Volumes in Subjects with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 463.

<https://doi.org/10.1038/NPP.2014.194>

*Scotton, W. J., Hill, L. J., Williams, A. C., & Barnes, N. M. (2019). *Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research : IJTR*, 12, 1178646919873925.

<https://doi.org/10.1177/1178646919873925>

Sharman Moser, S., Chodick, G., Gelerstein, S., Barit Ben David, N., Shalev, V., & Stein-Reisner, O. (2022). Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry*, 22(1), 541. <https://doi.org/10.1186/S12888-022-04184-8>

Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(9), 3908–3913. <https://doi.org/10.1073/PNAS.93.9.3908>

*Sørensen, A., Juhl Jørgensen, K., & Munkholm, K. (2022). *Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 12, 20451253211067656. <https://doi.org/10.1177/20451253211067656>

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. (2011). Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 512–516.

<https://doi.org/10.1097/JCP.0B013E3182228619>

Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, 51(3), 215–235. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3)

*Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., & Briley, M. (2005). *SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. *CNS Spectrums*, 10(9), 732–747. <https://doi.org/10.1017/S1092852900019726>

Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, 73(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0B013E31820AD12B>

Takei, N., Kawamura, M., Ishizuka, Y., Kakiya, N., Inamura, N., Namba, H., & Nawa, H. (2009). Brain-derived Neurotrophic Factor Enhances the Basal Rate of Protein Synthesis by Increasing Active Eukaryotic Elongation Factor 2 Levels and Promoting Translation Elongation in Cortical

- Neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(39), 26340.
<https://doi.org/10.1074/JBC.M109.023010>
- Thomas, L., Kessler, D., Campbell, J., Morrison, J., Peters, T. J., Williams, C., Lewis, G., & Wiles, N. (2013). Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 63(617), e852–e858. <https://doi.org/10.3399/bjgp13X675430>.
- Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European Journal of Pharmacology*, 185(1), 1–10.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90204-J](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90204-J)
- Wang, G., Han, C., Liu, C. Y., Chan, S., Kato, T., Tan, W., Zhang, L., Feng, Y., & Ng, C. H. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression in Real-World Clinical Practice Settings Across Asia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 2943–2959.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S264813>
- Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, F. P., Hauser, K. L., & Molloy, B. B. (1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-Trifluoromethylphenoxy)-n-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sciences*, 15(3), 471–479. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(74\)90345-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(74)90345-2)
- Young, E. A., Haskett, R. F., Murphy Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (1991). Loss of Glucocorticoid Fast Feedback in Depression. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 693–699.
<https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1991.01810320017003>
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864.
<https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.63.8.856>
- Zhang, C., Li, Z., Wu, Z., Chen, J., Wang, Z., Peng, D., Hong, W., Yuan, C., Wang, Z., Yu, S., Xu, Y., Xu, L., Xiao, Z., & Fang, Y. (2014). A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology*, 231(4), 685–693. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3297-0>.
- Zhang, Z., Jackson, S. L., Gillespie, C., Merritt, R., & Yang, Q. (2023). Depressive Symptoms and Mortality Among US Adults. *JAMA Network Open*, 6(10), e2337011.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37011>.
- Zhou, W., Wang, N., Yang, C., Li, X. M., Zhou, Z. Q., & Yang, J. J. (2014). Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *European Psychiatry*, 29(7), 419–423.
<https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2013.10.005>

Zhu, C. Bin, Blakely, R. D., & Hewlett, W. A. (2006). The Proinflammatory Cytokines Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-Alpha Activate Serotonin Transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006 31:10, 31(10), 2121–2131.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301029>

Internetové zdroje

(1) Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Retrieved March 24,. 2025 from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

(2) *U.S. Depression Rates Reach New Highs*, Retrieved March 30, 2025 from <https://news.gallup.com/poll/505745/depression-rates-reach-new-highs.aspx>

(3) 2021 NSDUH Annual National Report | CBHSQ Data. Retrieved March 30, 2025 from <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-nsduh-annual-national-report>