

Farmakorezistentní deprese – jak dál?

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KIO LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Farmakorezistentní deprese (treatment resistant depression, TRD) je spojena s vyšším rizikem suicidia a špatnou prognózou. Léčba je problematická. Než sáhneme k doporučeným postupům, tj. změně antidepresiva, augmentaci a kombinaci antidepresiv, měli bychom zhodnotit diagnostické aspekty, hlavně komorbiditu a adekvátnost dosavadní léčby včetně adherence. Často používané kombinace antidepresiv a augmentace antipsychotiky 2. generace nesou s sebou všechny nevýhody polyterapie. Další možnost nabízí monoterapie multimodálními/multifunkčními antidepresivy, která postihují více molekulárních cílů různými mechanismy. Studie v tomto směru zatím chybí.

Klíčová slova: farmakorezistentní deprese, kombinace antidepresiv, augmentace, multimodální/multifunkční antidepresiva.

Pharmacoresistant depression – what is the next step?

Pharmacoresistant depression (treatment resistant depression, TRD) is associated with a higher suicidal risk of suicides and poor prognosis. Its management is a challenge. Before using the recommended strategies for TRD i.e. switch to another antidepressant, augmentation and combination of antidepressant, we should evaluate the diagnosis, mainly comorbidity and adequacy of previous treatment including adherence. Frequently used strategies such as augmentation and combinations have all disadvantages of polytherapy. An interesting option for TRD is monotherapy with multimodal/multifunctional antidepressants, aiming at several molecular targets with different mechanism of action. Clinical studies in this indication have not been done.

Key words: pharmacoresistant depression, combination of antidepressants, augmentation, multimodal/multifunctional antidepressants.

Definice farmakorezistentní deprese

V běžné klinické praxi je farmakorezistence definována jako neúspěch dvou adekvátních léčebných kúr antidepresiv (AD) různých tříd. Tato nejrozšířenější definice byla nyní přehodnocena v tom smyslu, že vypadává podmínka neúspěchu AD z rozdílných tříd, protože nejnovější poznatky ukazují, že tato změna není účinnější než změna v rámci stejné skupiny (1). Pro výzkumné účely se používají sofistikovanější definice, zahrnující např. počet předcházejících, neúspěšných, jasně definovaných kúr (2). Dle epidemiologických údajů 10–15 % léčených neodpovídá na adekvátní farma-

koterapii a dalších 30–40 % dosáhne pouze neúplné remise (3).

Je obecná shoda v tom, že před změnou léčebné strategie je nutné zvážit faktory, které mohou přispívat k nedostatečné lékové odpovědi. V praxi to znamená, že u nemocných, kteří nedosáhnou remise po dostatečně dlouhé době (6 týdnů) při podávání doporučených (včetně maximálních) dávek, by měl lékař znovu provést diagnostické zhodnocení, pátrat po komorbiditě psychickými i tělesnými poruchami a ověřit adherenci k léčbě (4, 5). Teprve po jejich vyloučení lze depresi označit za farmakorezistentní (treatment-resistant depression, TRD).

V nedávno publikované studii bylo zjištěno, zda léčba před změnou léčebné strategie byla adekvátní. Bylo zahrnuto celkem 3 910 léčených. Většina měla adekvátní dávky. Avšak 28 % pacientů mělo trvání léčby kratší než 4 týdny a jenom 60 % absolvovalo léčbu 2 AD před tím, než se přistoupilo k augmentaci nebo kombinaci AD (6). Výskyt problematické adherence k AD se ve světové literatuře udává kolem 50 % (7). 25–42 % pacientů vysadí léčbu v průběhu 1 měsíce a až 72 % vysadí léčbu do 3 měsíců (8).

Problematika TRD je závažná již vzhledem k tomu, že je spojena se zvýšeným rizikem suicidálního jednání, špatnou prognózou, snížením

pracovního výkonu, narušením sociálního a rodinného života, zhoršeným zdravotním stavem a zvýšenou utilizací zdravotní péče (9, 10).

Možnosti léčby TRD

Zvládání TRD zůstává výzvou. Studií, zabývajících se touto problematikou, je relativně málo, jsou zatížené metodologickými problémy a výsledky jsou inkonzistentní. Rozdíly mezi doporučenými farmakoterapeutickými postupy jsou relativně malé a jejich přímá srovnání chybí. Patří k nim změna AD, kombinace a augmentace stávající léčby. V naší odborné literatuře byla publikována řada převážně přehledových prací, které se jednotlivými možnostmi detailněji zabývaly (11, 12, 13, 14).

Změna AD

Tato strategie spočívá ve změně z neúčinného AD na jiné. Starší metaanalýza 4 studií zahrnující 1 496 nonresponderů na specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) srovnávala změnu za jiné SSRI a záměnu za AD jiné skupiny. Výsledky ukázaly, že remise byly méně časté při změně v rámci SSRI (23 vs. 28 %) (15). Novější přehledové práce signifikantní rozdíly v obou uvedených strategiích v retrospektivních i prospektivních studiích nenacházejí (16, 17). V prospektivní studii dokonce změna na jinou třídu vedla k horším výsledkům než setrvání na stejném AD (18, 17). Také ve studii STAR*-D nebyl pozorován rozdíl mezi změnou v rámci SSRI a změnou na AD jiné skupiny (3).

Pro klinickou praxi z dostupných údajů vyplývá, že změna v rámci SSRI by měla být rezervována spíše pro případy intolerance prvního SSRI. Změna SSRI za AD s jiným, obvykle širším mechanismem účinku (venlafaxin) bývá účinná u pacientů, kteří nezareagovali na první AD a nelze je ještě považovat za farmakorezistentní v plném slova smyslu. Autoři recentního přehledu doporučují u nonresponderů na SSRI, bupropion nebo mirtazapin změnu na venlafaxin, u nonresponderů na venlafaxin změnu na bicyklické AD. Vhodná je zkřížená titrace, kdy dočasně (1 týden) dochází k překrývání, kdy postupně snižujeme dávku stávajícího AD a zvyšujeme dávku nového AD s cílem snížit riziko příznaků z vysazení a zachování benefitu předchozí léčby. Během tohoto období je žádoucí monitorovat pacienta z hlediska potenciálních farmakokinetických nebo farmakodynamických interakcí (19).

Kombinace AD

Tato strategie spočívá v přidání druhého AD, obvykle z jiné skupiny, v optimální dávce po dostatečně dlouhou dobu.

Kombinace AD jsou v klinické praxi velmi časté, i když randomizovaných, dvojitě slepých studií je málo (14). Ve všech publikovaných studiích byly použity kombinace AD s rozdílnými mechanismy účinku. Otázkou je, kdy začít s kombinacemi. Někteří autoři preferují podávání kombinace komplementárně působících AD od samého počátku, podobně jak je tomu v současné době u řady somatických onemocnění. Avšak výsledky studií srovnávajících efekt kombinace AD od začátku s monoterapií dávají inkonzistentní výsledky (20, 21). Zdá se proto smysluplné začínat monoterapií, která má řadu výhod včetně jednoduchosti podávání. Kombinace AD se však stává běžnou praxí u pacientů, kde předchozí léčba nefunguje. Lze říci, že v průměru není žádné AD účinnější v iniciační fázi léčby deprese a žádný lék nefunguje po více neúspěšných pokusech.

Ve srovnání se změnou AD tato strategie nevyžaduje titraci, je zachován efekt předchozí léčby a dosažení odpovědi je rychlejší. Nevýhodou jsou nežádoucí účinky obvykle vyplývající z lékových interakcí, proto je nutné důsledné monitorování.

Augmentace

Augmentace zahrnuje přidání druhé látky, která není primárně AD, ke stávajícímu režimu s cílem zlepšit účinnost.

Novější údaje ukazují, že nejvíce důkazů účinnosti je pro augmentaci atypickými antipsychotiky, lithiem a hormony štítné žlázy. Nedávno publikovaná práce zahrnovala randomizované kontrolované studie s 11 augmentačními postupy u TRD, které byly srovnány vzájemně nebo vůči placebo (aripirazol, bupropion, buspiron, lamotrigin, lithium, metylfenidát, olanzapin, pindolol, quetiapin, risperidon, hormony štítné žlázy). Celkem bylo zařazeno 48 studií s 6 654 účastníky. Quetiapin, aripirazol, lithium a hormony štítné žlázy byly signifikantně účinnější než placebo. Quetiapin olanzapin, aripirazol a lithium hůře snášeny než placebo (22). Augmentace lithiem (při plazmatických hladinách >40 mEq/L) a tyreoidálními hormony (T3, obvykle v dávce 50 µg denně) jsou prokazatelně účinné, pokud jsou augmentována tricyklická AD, zatímco s augmentací SSRI těmito látkami nejsou výsledky jednoznačné (19).

Z možností, u kterých zatím nebyla účinnost přesvědčivě prokázána, jsou zajímavé omega 3 mastné kyseliny již vzhledem časté komorbiditě kardiovaskulárním onemocněním. Dále nedávná meta-analýza ukázala, že nenasyčené mastné kyseliny, zahrnující omega 3 mastné kyseliny, jsou nižší u nemocných s depresí (23). Zajímavá je také možnost augmentace protizánětlivými látkami (24), avšak bylo by vhodné sáhnout k této strategii na základě stanovení imunitního profilu nemocného. I když nejde o farmakoterapii, neměli bychom zapomínat na tělesnou aktivitu. Systematický přehled 12 studií ukázal, že individuálně přizpůsobená tělesná aktivita, trvající alespoň 30 minut minimálně 3× týdně, je účinná. Preferována je aerobní fyzická aktivita, způsob (chůze, jogging, cyklistika) není důležitý pro efekt (25).

Studovány jsou dopaminoví agonisté, antagonisté glutamátových receptorů (např. ketamin), látky ovlivňující acetylcholinergní receptorový systém a další, ale pro rutinní použití v klinické praxi je nelze doporučit. Vždy nám zbývá možnost elektrokonvulzivní terapie (19).

Augmentace nevyžaduje titraci, udrží se již dosažený efekt a zlepšení se může dostavit rychle. Z druhé strany vyžaduje pečlivé monitorování nežádoucích účinků.

Neurobiologii mozku je možné zkoumat na více úrovních. V současné době je pohlíženo na psychické poruchy jako na poruchy neurálních okruhů, respektive neurálních sítí. Toto vedlo k rozvoji technologií, které umožňují modulaci klíčových struktur a jejich propojení. Používány jsou jak metody neinvazivní, např. elektrokonvulzivní terapie, která stále zůstává neúčinnější stimulační metodou, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, či transkraniální stimulace stejnosměrným proudem, tak metody invazivní, např. vagová stimulace nebo hluboká mozková stimulace. Tato nefarmakologická augmentace je intenzivně zkoumána hlavně u TRD.

Dostupná AD

V současné době máme k dispozici širokou paletu AD, více či méně specifických, s různými mechanismy účinku (viz tab. 1). V tabulce 1 jsou uvedeny dostupné skupiny AD s jejich mechanismy. K těmto lze přiřadit inhibitory monoaminoxidázy a z nových, u nás dostupných, AD agomelatin a vortioxetin. Agomelatin, který je agonistou melatoninových receptorů a antagonistou

Tab. 1. Dělení nejčastěji užívaných AD dle mechanismu účinku

	Blokáda zpětného vychytávání			Blokáda receptorů					
	NA	5-HT	DA	Ach	H ₁	Alfa ₁	Alfa ₂	5-HT ₁	5-HT ₂
TCA	++/++	++/+++	0	++	+	+	0	0	0
SSRI	0	+++	0	0	0	0	0	0	0
SARI	0	1	0	0	+	++	0	0	++
NRI	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
SNRI	+	++	1/0	0	0	0	0	0	0
NDRI	+/-	0	++	0	0	0	0	0	0
NaSSA	+/-	0	0	0	++	0	+	0	+

TCA – tricyklická antidepresiva, SSRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, NRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, SNRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, NDRI – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu, NaSSA – noradrenergní a specifické serotonergní antidepresivum, NA – noradrenalin, 5-HT – serotonin, DA – dopamin, Ach – acetylcholinový receptor, H₁ – histaminový receptor typu 1

serotoninových receptorů typu 2 (5-HT₂), přispívá nepřímo k zvýšení noradrenalinu a dopaminu. Nejnovější u nás dostupné AD vortioxetin kromě inhibice zpětného vychytávání 5-HT účinkuje na řadě 5-HT receptorů ve smyslu agonismu i antagonismu.

Většina je považována za AD první volby. Jak jsme je postupně dostávali do klinické praxe, vznikala nutnost je nějakým způsobem klasifikovat. U nás se vžilo dělení na generace podle toho, kolik neurotransmiterových systémů je AD ovlivněno. Vyšší generace jsou specifitější a liší se od 1. generace, kam byla řazena klasická tricyklická AD, hlavně lepší snášenlivostí a bezpečností. Často je používáno také označení AD podle způsobu účinku, což má nepochybně didaktické výhody (např. SNRI, představuje inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). V klinicky orientované odborné literatuře se hovoří o starých a nových AD, k těm novým jsou počítána SSRI, která jsou na celém světě nejvíce předepisována, a AD, která po nich následovala. V současné době je užíváno dělení podle počtu mechanismů, kterými AD účinkují, tj. dělení na uni- a multimodální.

Nedávno byl prezentován návrh nové nomenklatury psychofarmak, založené na dostupných neurovědných poznatcích, na rozdíl od současné nomenklatury psychofarmak založené na indikacích (26, 27, 28). V nejnovější modifikaci jsou základním kritériem mechanismy účinku a farmakologické domény, na které primárně jsou cíleny. Nejčastějšími mechanismy působení většiny AD je inhibice neurotransmiterového transportéru a aktivita na receptorech spřažených s G-proteinem (antagonismus, resp. agonismus). Jedním mechanismem lze působit

na více molekulárních cílů (např. více receptorů) a tyto látky jsou označeny jako multifunkční.

Multimodální AD mají více než jeden mechanismus (modus) účinku, tj. inhibici zpětného vychytávání a aktivitu na receptorech vázaných na membránu. Pomocí multimodálních mechanismů dále ovlivňují vzájemně propojené neurotransmiterové systémy („downstream“ efekt). Multifunkční AD jsou aktivní stejným mechanismem na více místech (např. současně účinkují na řadě s proteinem spřažených receptorů). Rozdíl mezi jednotlivými multimodálními/multifunkčními AD je dán hlavně jejich aktivitou na různých podtypech receptorů (29).

Vzhledem k vzájemnému propojení jednotlivých monoaminů může vliv na serotonergní systém ovlivnit i další neurotransmiterové systémy.

Potenciál multimodálních/multifunkčních AD

V současné době jsou z multimodálních AD v ČR k dispozici vortioxetin (f.o. Brintellix), agomelatin (f.o. Valdoxan) a trazodon v nové formě s prodlouženým uvolňováním (f.o. trazodon XR/Prolong). Preskripce agomelatinu a vortioxetinu je omezena na specializaci psychiatrie, neurologie a sexuologie. Obě AD jsou plně hrazena při léčbě depresivní poruchy bez dostatečné léčebné odpovědi na optimalizované dávky AD a/nebo při výskytu takových nežádoucích účinků, které vedou k nutnosti přerušení léčby předchozím AD.

Trazodon XR/Prolong zůstává podobně jako předchozí forma (Trittico AC, tj. trazodon s řízeným uvolňováním) uvolněna pro preskripci praktickým lékařům. Je to nepochybná výhoda, vzhledem k tomu, že velká část pacientů s depresivní poruchou je diagnostikována a léčena

v ordinacích praktických lékařů. Trazodon je v podstatě staronový lék, na který nyní pohlížíme jako na multimodální AD vzhledem k tomu, že má dva mechanismy účinku, inhibici zpětného vychytávání serotoninu a antagonismus serotoninových receptorů typu 5-HT_{2A/C}. Inhibice reuptaku nastupuje až při dávce 150–300 mg denně, kdy má trazodon antidepresivní účinnost (30). Trazodon byl doposud předepisován převážně v nižších dávkách pro jeho hypnotický, sedativní a anxiolytický efekt v různých indikacích a jeho antidepresivní potenciál nebyl v běžné klinické praxi plně využit hlavně pro jeho farmakokinetické vlastnosti (podávání 2x denně, vysoké maximální hladiny zodpovědné za nežádoucí účinky). Jedna dávka nové galenické formy (150–300 mg) ve večerních hodinách dostahuje k udržení účinné hladiny po 24 hodin a maximální koncentrace je přibližně o 30 % nižší. Trazodon lze tak použít v různých indikacích v souvislosti s dávkou a lze ho považovat za víceúčelový, multifunkční lék, v pravém slova smyslu.

Výhoda multimodálních AD spočívá v tom, že je možné podávat jeden lék zasahující více farmakologických cílů více mechanismy v monoterapii místo kombinace léků. Monoterapie je jednodušší, což může pozitivně ovlivnit adherenci, a bezpečnější. Další jejich výhodou je, což bylo detailně zkoumáno na preklinické úrovni hlavně u trazodonu, že nesnižují noradrenergní aktivitu, ale v spíše ji v dlouhodobém působení zvyšují (31). Proto by nemělo docházet k určitému snížení emoční reaktivity a hedonie, jak je popisováno u SSRI. Studie u TRD zatím chybí.

Perpektiva – personalizovaná volba AD

V posledních letech se v psychiatrii lékaři snaží, stejně jako v celé medicíně, o individualizovanou léčbu. Hledáme specifické charakteristiky nemocného (např. klinický obraz, psychosociální faktory) a markery (objektivně měřitelné ukazatele onemocnění), které by předvíдалy rozdíly a snášenlivost u konkrétního nemocného (32).

Rozdíly v reakci na léčbu jsou spojeny s genetickou variabilitou. Efekt léku a jeho snášenlivost u různých jedinců je různý a záleží na genetické výbavě. Polymorfismus enzymů CYP450, který se významně podílí na metabolismu léků včetně AD, ovlivňuje jejich plazmatické hladiny. Intenzivně zkoumána je řada dalších genetických polymorfismů genů souvisejících s farmakodynamikou

(neurotransmitterové transportéry, receptory). Ve velké studii byly sledovány genetické polymorfismy různých kandidátních genů vztahujících se k depresi a reaktivitě na léčbu. Bylo zjištěno, že samotný metabolický status není významný pro predikci lékové odpovědi na AD. Signifikantní spojení s lékovou odpovědí bylo zjištěno u genetického polymorfismu katechol-o-metyltransferázy (COMT), brain-derived neurotrophic faktoru (BDNF) a serotoninových receptorů typu 5HT_{2A} (12). Toto zjištění podporuje užití kombinace farmakokinetických a farmakodynamických genů pro predikci efektu léčby. Již dnes jsou dostupné komerčně vyráběné farmakogenetické testy, které na základě screeningu vybraných genových polymorfismů u konkrétního pacienta doporučí optimální léčbu z dostupných AD (33, 34). Je ne-

pochybné, že před širší implementací do klinické praxe bude nutné provést prospektivní studie, které by prokázaly klinický a ekonomický profit farmakogenetického testování.

Během psychofarmakologické éry jsme pokročili od obecné léčby, která byla stejná pro všechny nemocné, k léčbě individualizované. Nyní nastal čas personalizované léčby v psychiatrii zohledňující genetické informace jedince (34, 35). Farmakogenomika již dnes dokáže predikovat reakci na léčbu na personalizované bázi na základě interakce genů kódujících jak farmakokinetiku, tak farmakodynamiku a prostředí (kombinatorní farmakogenomika) (35). Deprese je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní skupinou, různé biologické systémy mohou hrát u jednotlivce rozdílnou úlohu.

Predikce reakce na antidepresivní léčbu je velmi komplexní záležitostí a budoucnost ukáže, zda dokážeme všechny tyto poznatky využít v reálné klinické praxi.

Závěr

TRD je spojena se špatnou prognózou a doporučené léčebné postupy nejsou vždy úspěšné. Nová multimodální/multifunkční AD v monoterapii představují možnost, jak zasáhnout více farmakologických cílů pomocí více mechanismů, a mohou představovat atraktivní alternativu léčby TRD.

Podpora projektem CEITEC

(CZ.1.05/1. 1.00/02.0068)

z Evropského fondu regionálního rozvoje

LITERATURA

1. Souery D, Calati RF, Papageorgiou K, et al. What to expect from a third step in treatment resistant depression: A prospective open study on escitalopram World J Biol Psychiatry 2015; 16: 472–482.
2. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 2003; 15: 649–659.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163: 1905–1917.
4. Bauer M, Phennig A, Severus E, et al. Word 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. W J Biol Psychiatry 2013; 14: 334–385.
5. Raboch J, Anders M, Sekot M. Deprese u dospělých. V: Psychiatrie, Doporučené postupy psychiatrické péče IV (ed. Uhliková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M) Česká psychiatrická společnost 2014: 58–76.
6. Hassan AK, Farmer KC, Brahm NC, Naes BR. Evaluating antidepressant treatment prior to adding second-line therapies among patients with treatment-resistant depression. Int J Clin Pharm 2016; 38: 429–437.
7. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? Innov Clin Neurosci 2012; 9: 41–46.
8. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. Am J Psychiatry 2006; 163: 101–108.
9. Papakostas GI, Petersen T, Fava J, et al. Hopelessness and suicidal ideation in outpatients with treatment-resistant depression: prevalence and impact on treatment outcome. J Nerv Ment Dis 2003; 191: 444–449.
10. Schlaepfer TE, Agren H, Monteleone P, et al. The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. J Psychopharmacol 2012; 26: 587–602.
11. Bareš M, Novák T. Kombinace antidepresiv v akutní léčbě

- rezistentní depresivní poruchy: přehled randomizovaných studií. Psychiatrie 2010; 14: 27–33.
12. Česková E. Augmentace antidepresiv atypickými antipsychotiky v léčbě farmakorezistentní deprese. Čes a slov Psychiat 2011; 107: 216–219.
13. Bareš M, Novák T, Kopeček M, et al. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: A randomized, open-label study. Int J Psychiatr Clin Pract 2013; 17: 35–43.
14. Česková E. Kombinace antidepresiv v léčbě deprese: Doporučení a klinická praxe. Čes a slov Psychiat 2015; 111: 33–36.
15. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. Biol Psychiatry 2008; 63: 699–704.
16. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. Acta Psychiatr Scand 2010; 121: 174–179.
17. Schosser A, Serretti A, Souery D, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22: 453–468.
18. Souery D, Serretti A, Calami R, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacology 2011; 31: 512–516.
19. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. World J Psychiatry 2015; 22: 330–341.
20. Blier P. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. Am J Psychiatry 2010; 167: 281–288.
21. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED). Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. Am J Psychiatry 2011; 168: 689–701.
22. Zhou X, Ravindran AV, Qui B, et al. Comparative efficacy,

- acceptability, and tolerability of augmentative agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. J Clin Psychiatry 2015; 76: e487–e498.
23. Freeman MP. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2009; 70 (Suppl 5): 7–11.
24. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Psychiatry 2014; 71: 1381–1391.
25. Nyström MBT, Neely G, Hassmén P, Carlbring P. Treating major depression with physical activity: a systematic overview with recommendation. Cognitive Behaviour Therapy 2015; 44: 341–352.
26. Stahl SM. Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder. CNS Spectrums 2013; 18: 113–117.
27. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25: 2318–2325.
28. Ustohal L. Nová nomenklatura psychofarmak. Psychiatr. praxi 2016 – v tisku.
29. Stahl SM. Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder. CNS Spectrum 2013; 18: 113–117.
30. Fagioli A, Comandini A. Trazodone a multifunctional drug. Focus on depression. Ed. Lingo, 2014 p.
31. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological impact of trazodone on the dopamine and norepinephrine systems in the rat brain. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22: 518–526.
32. <https://raboch.mzf.cz/aktuality/perzonalizovana-lecba-deprese>.
33. <https://genesight.com>.
34. <https://biotics.neurofarmagen.com>.
35. Cesková E. Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. Expert Opin Pharmacother 2016 [Epub ahead of print] DOI:10.1080/14656566.2016.1219340.