

Léčba farmakorezistentních stavů – 2. část: Farmakorezistentní deprese

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

KPN LF Ostravská univerzita

Odd. psychiatrie FN Ostrava

Článek se soustředí na farmakorezistentní depresi a uvádí možnosti léčby, tj. záměnu stávajícího antidepresiva za jiné, augmentaci a kombinaci antidepresiv. Detailněji je popsána augmentace první (ketamin, esketamin) a druhou generací (esmetadon) nekompetitivních antagonistů NMDA receptorů s rychlým nástupem antidepresivního efektu. Dále jsou zmíněny některé látky, které byly užívány před nástupem psychofarmakologické éry (opioidy, psilocybin) a alternativní přístupy (nutraceutika, probiotika), které mají určitý potenciál závažné depresivní příznaky zmírnit.

Klíčová slova: farmakorezistentní deprese, změna antidepresiva, augmentace, kombinace antidepresiv, antagonisté NMDA receptorů, psilocybin, opioidy, nutraceutika.

Treatment of pharmacoresistant states in psychiatry. Part 2:

Treatment-resistant depression

The paper is focused on pharmacotherapy of treatment-resistant depression and presents the treatment possibilities, e.g. switch to another antidepressant, augmentation and combination of antidepressants. In more details the augmentation with the first (ketamine, esketamine) and the second generation (esmethadone) of uncompetitive NMDA receptors antagonists, so called rapid acting antidepressants is described. Further, there are mentioned some substances used before psychopharmacological era (opioids, psilocybin) and alternative approaches (nutraceuticals, probiotics), which have certain potential to reduce severe depressive symptoms.

Key words: treatment-resistant depression, switch of antidepressants, augmentation, combination of antidepressants, antagonists of NMDA receptors, psilocybin, opioids, nutraceuticals.

Definice

FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) přijaly nejčastěji užívanou definici farmakorezistentní (treatment-resistant depression, TRD) deprese, tj. nedostatečná odpověď na minimálně dvě antidepresiva (AD) rozdílných skupin, přes adekvátní kůru a adherenci k léčbě. V současnosti je odhadováno, že přibližně 30 % jedinců s depresí splňuje tuto definici (1). Hlavními kritérii adekvátní kůry je dávka a doba podávání. Standardní rozmezí dávek je uvedeno v příbalovém letáku (SPC).

Problematictější je doba nutná pro dosažení lékové odpovědi. V systematickém přehledu dlouhodobých, placebem kontrolovaných studií u jedinců nereagujících po 4 týdnech, bylo zjištěno, že přibližně 20 % pacientů odpovídá na léčbu v průběhu 5–8 týdnů, 10 % do 9–12 týdnů. Bohužel není předem známo, zda prodloužení doby podávání AD u konkrétního nemocného bude mít pozitivní efekt. Většinou nemocní vyžadují rychlý efekt a prodloužení léčebné kůry o další jeden až dva měsíce není často pro nemocné akceptovatelné (2). Z klinické praxe je

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena výzkumnými projekty MZ ČR - RVO VFN64165 a programem Cooperatio (vědní oblast Neuroscience).

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(2):83-86

<https://doi.org/10.36290/psy.2025.015>

Článek přijat redakcí: 27. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 24. 3. 2025

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

eva.ceskova@gmail.com

však známo, že včasné zlepšení depresivních příznaků během léčby predikuje s vysokou pravděpodobností dosažení symptomatické a funkční úzdravy (3). Nadnárodní evropské výzkumné konsorcium (Group for the Study of Resistant Depression, GSRD) se dlouhodobě snaží identifikovat dostupné klinické prediktory. Opakovaně bylo potvrzeno, že závažnost příznaků, suicidální riziko, větší počet prodělaných epizod a komorbidní úzkostné poruchy jsou spolehlivými prediktory farmakorezistence (4). Nonadherence u nemocných s depresivní poruchou je vysoká (5) a zvláště při ambulantní léčbě bychom měli adherenci pacienta pravidelně hodnotit. Je řada způsobů, jak stanovit adherenci, nejpřesnější jsou objektivní metody včetně stanovení plazmatických hladin léku.

Významnou, zatím však zcela neobjasněnou roli, může hrát při rozvoji TRD tachyfyaxe (oslabení nebo ztráta farmakologické odpovědi při opakovaném nebo kontinuálním podávání léku). Někteří autoři zastávají názor, že se jedná o snížení receptorové senzitivity způsobené konzistentní stimulací lékovým agonistou a s tímto souvisí i návrh nahradit název TRD termínem desenzitizační deprese. Jiní autoři spíše poukazují na rozvoj tolerance spojené se zvyšováním dávek a následném snížení vazebné afinity redukci počtu příslušných receptorů (6, 7).

Depresivní porucha je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní. Podílejí se na ní biologické faktory zahrnující poruchu neurochemismu, narušení imunity a zánětlivé projevy, alteraci stresové HPA (hypofýza – hypotalamus – nadledvinky) osy, poruchu cirkadiálních rytmů, dále socioekonomické a psychologické faktory.

Obecně terapeutické možnosti u TRD zahrnují záměnu, augmentaci a kombinaci AD. Tyto postupy jsou také zahrnuty v aktualizovaných doporučených postupech léčby depresivní poruchy v kapitole léčba TRD. Toto sdělení se zabývá problematikou detailněji a uvádí i perspektivní možnosti, o kterých máme málo informací a nejsou v doporučených postupech zmiňovány (8).

Léčba farmakorezistentní deprese

V dalším textu jsou uváděny převážně léčebné přístupy, u kterých byly provedeny randomizované kontrolované studie (RCT) s pozitivními výsledky a jsou nadějně pro použití v klinické praxi.

Změna

U TRD nám údaje o úspěšnosti změny nedostatečně účinné léčby na jinou konkrétní skupinu či jednotlivá AD chybí. Orientačně lze vycházet u výsledků sítové metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných (RCT) studií zahrnujících i přímá srovnání některých AD (9). Dostupná multimodální AD, agomelatin, vortioxetin a trazodon v nové formě s pozvolným uvolňováním, cíleně u TRD zkoušena nebyla (10).

Augmentace

Nedávno byl publikován systematický přehled a sítová metaanalýza srovnávající účinnost augmentace a jejího vysazení u pacientů s TRD. Byly zahrnuty RCT (65 studií, $n = 12\,415$) srovnávající augmentaci aktivními látkami s placebem. Zahrnuta byla přímá i nepřímá srovnání 19 aktivních látek: stimulancií, AP 2. generace (AP2G), tyreoidálních hormonů, kombinace AD a stabilizátorů nálady. Autoři dochází k závěru, že analýza potvrzuje superioritu regulatorně schválené přídatné léčby AP2G, tyreoidálními hormony, dopaminovými látkami (modafinil a lisdexamfetamin) a lithiem (11).

Klasická augmentace lithiem a tyreoidálními hormony je dnes využívána v klinické praxi relativně málo. Ve snaze o individualizovaný přístup je lithium doporučováno u útlumové formy a nemocným s vysokým rizikem suicidality (12). Nejčastější užívanou augmentaci představují AP2G. Nejvíce studován a v řadě zemí schválen je aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin, kvetiapiin v prolongované formě (extended-release) a olanzapin (v klasické formě s fluoxetinem). Výhody by měly být zvažovány vzhledem k nežádoucím účinkům (NÚ) jako váhový přírůstek, akatieze a tardivní dyskineze (13). Kvetiapiin je schválen pro monoterapii i augmentaci (FDA 2009, EMA, ČR).

Augmentace rychle účinkujícími látkami

Novější hypotézy předpokládají, že v patogenezi depresivní poruchy hraje roli porucha neuronální plasticity na úrovni glutamatergických N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR) (14). Nekompetitivní NMDAR antagonisté představují relativně nové molekuly, které mají rychlý nástup antidepresivního účinku. Mechanismus není zatím zcela jasný a u jednotlivých látek se může lišit. Ketamin (i. v.) a esketamin (intranasální sprej) jsou první nonaminergní látky s prokaza-

telným rychlým nástupem antidepresivního účinku včetně ovlivnění suicidálních myšlenek. V březnu 2019 byl esketamin schválen FDA jako komedikace k AD pro léčbu TRD, v prosinci 2019 ho ve stejné indikaci schválila EMA a v r. 2020 FDA doplnila indikaci pro nemocné se suicidálními myšlenkami a chováním. Akutní, krátkodobé RCT prokázaly, že ketamin i. v. jako monoterapie či přídatná léčba a esketamin jako přídatná léčba mají antidepresivní a antisuicidální efekt. Dlouhodobé RCT prokázaly preventivní efekt esketaminu (snížení relapsů) při opakovaném podávání. Hlavní mechanismus účinku zřejmě spočívá v antagonismu NMDAR, které představují jeden ze tří typů ionotropních glutamátových receptorů. Jejich antagonismus vede ke zvýšení mozkového neurotrofického faktoru (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), který usnadňuje synaptogenezi. Není zcela jasný důsledek vlivu na opioidní receptory, má také protizánětlivé působení. Vzhledem k možným NÚ zahrnujícím psychiatrické disociační (abnormní pocity, derealizace, depersonalizace), psychotomimetické (indukce psychózy) a hemodynamické (kardiostimulační efekt, zvýšení pulsu a TK) účinky, je žádoucí monitorovat nemocného určitou dobu po podání. Na nezbytném zázemí a personálním zabezpečení zařízení poskytujících tuto léčbu zatím není všeobecná shoda (15). Američtí autoři upozorňují, že esketamin je pod přísnou kontrolou na rozdíl od ketaminu. Aniž byl ketamin oficiálně schválen, řada lékařů nabízela subanestetické dávky ketaminu depresivním jedincům. Ketamin jde relativně lacino vyrábět laboratorně v práškové formě. Zvláště v době covidu byl doporučován perorální ketamin ve formě pastilek, které si mohli brát pacienti doma. Ketamin je v USA používán stále častěji a byly zaznamenány otravy s úmrtím u mladých zdravých jedinců po současném požití alkoholu a ketaminu (16).

Kopeček M. (2024) uvádí kazuistiku o prolomení TRD infuzí ketaminu ve formě udržovací léčby (17). Aplikace off-label ketaminu i. v. je teoreticky zajímavý přístup, ale nelze očekávat, že by měl tento způsob širší uplatnění.

Augmentace opioidy

Užití opioidních agonistů v léčbě deprese má dlouhou historii (Hippokrates, Galen, „opiové kúry“ často užívané v druhé polovině 19. století). Syntetický opioid metadon kromě toho, že půso-

bí jako agonista mí typu opioidních receptorů, je také antagonist NMDAR. Esmetadon je z hlediska opioidních receptorů inaktivní (S)-enantiomer racemického metadonu. Nový nekompetitivní antagonist NMDR esmetadon by mohl být potenciálně prvním zástupcem druhé generace (po první generaci zastupované ketaminem) perorálních nekompetitivních antagonistů NMDR s rychlým nástupem antidepresivního efektu. Jeho farmakokinetický profil dovoluje podávání jedenkrát denně. Nebyl také prokázán potenciál k abúzu. Ve druhé fázi klinického zkoušení jednotýdenní RCT u pacientů s TRD byl efekt esmetadonu signifikantně lepší než placebo a přetrvával 7 dní po poslední dávce (18).

Dextrometorfan je syntetický opioid užívaný jako aktivní látka mnoha léčiv. Dextrometorfanu je přičítána multimodální aktivita – kromě antagonismu NMDR je také sigma-1 agonista a neselektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu. V RCT byla kombinace dextrometorfanu s bupropionem úspěšnější než monoterapie bupropionem (19). FDA schválila dextrometorfan s pozvolným uvolňováním s bupropionem (Auvelity®) pro léčbu velké deprese, u TRD cíleně testován nebyl.

Augmentace protizánětlivě působícími látkami

Tento přístup má výhodu v tom, že máme snadno dostupné markery zánětu s možností sledovat jejich dynamiku při léčbě protizánětlivě působícími látkami (C reaktivní protein, CRP $\geq$ 3 mg/L). Poslední publikovaná metaanalýza zaměřená na léčbu protizánětlivými látkami u velké deprese zahrnovala 48 RCT publikovaných v rozmezí r. 1995–2022 s 3 394 účastníky. Pokud byly protizánětlivé látky použity jako adjuvantní léčba, měly signifikantně lepší antidepresivní efekt ve srovnání s placebem. Z řady testovaných protizánětlivých látek byl nejúspěšnější N-acetyl-L-cystein (NAC), jehož hlavním mechanismem účinku je zřejmě ochrana proti oxidativnímu stresu a statiny. Nesteroidní antiflogistika vykazovala inkonzistentní výsledky. V podskupině nemocných s TRD se efekt nelišil od placeba, bylo však realizováno pouze 5 RCT s relativně malými soubory (20).

Zajímavou perspektivní léčbu představují monoklonální protilátky cílené na specifické cytokiny vzhledem k tomu, že zvýšení zánětlivých cytokinů je spojováno nejen s akutní depresí, ale také rezistencí na monoaminergní léčbu (21).

Kombinace AD

Kombinace AD s rozdílnými mechanismy účinku jsou v klinické praxi časté, přes některé jejich nevýhody (22). Z hlediska TRD je zajímavá nedávno publikovaná metaanalýza (39 studií, $n = 6\,751$), ve které kombinace specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a antagonistů presynaptických α_2 -autoreceptorů (mianserin, mirtazapin, trazodon) byla signifikantně lepší než monoterapie. Autoři tuto kombinaci považují za vhodnou alternativu u pacientů nereagujících na monoterapii a potenciální první volbu u závažných depresí (23).

Psychedelika

Po několika dekádách trvání psychofarmakologické éry se v případě neúspěchu psychofarmak vracíme k látkám, které byly používány před jejím nástupem. V poslední době se opět zvýšil zájem o užití psychedelik, hlavně psilocybinu, pro terapeutické účely. Psilocybin dle recentních údajů zvyšuje funkční konektivitu. Jeho účinnost byla zkoumána v otevřených studiích u TRD, rezistentní obsedantně kompulzivní poruchy a závislosti. V první studii cílené na TRD byla použita v otevřené studii psilocybinem asistovaná terapie (psilocybin-assisted therapy, PAP). Zahrnovala 20 účastníků, kteří absolvovali 2 sezení PAP, dávka psilocybinu byla 10 a 25 mg, s odstupem 7 dní. Jeden týden po podání psilocybinu 67 % účastníků dosáhlo remise a 58 % vykazovalo vyšší než 50% redukci depresivních příznaků po 3 měsíce (24). Na základě těchto výsledků byl proveden RCT, ve kterém 79 pacientů s TRD dostalo vysokou jednorázovou dávku psilocybinu, tj. 25 mg, 75 střední dávku (10 mg) a 79 účastníků 1 mg jako placebo. Po 3 týdnech vedla dávka 25 mg u 37 % k vyšší než 50% redukci depresivních příznaků ve srovnání s 19 % a 18 % na dávkách 10 a 1 mg. Běžné a očekávané NÚ byly pozorovány u 77 % a nejčastěji zahrnovaly bolesti hlavy a závratě. Suicidální myšlenky a chování včetně sebepoškození se vyskytly ve všech třech skupinách (25). Psilocybin je relativně kontraindikován u jedinců s kardiálními problémy (včetně vysokého krevního tlaku) a jedinců s rodinou nebo osobní anamnézou psychických problémů (bipolární a psychotické poruchy).

Doplňky stravy

Doplňky stravy jsou složky potravin s biologickými účinky a příznivým působením na

lidský organismus (nazývaná také nutraceutika). Často se používají jako doplněk běžné stravy. Lze k nim řadit také probiotika (látky obsahující živé mikrobiální kultury, hlavně laktobacily a bifidobakterie). WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) a CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Taskforce) aktualizovaly doporučené postupy pro léčbu psychických poruch nutraceutiky a fytoceutiky (26) a poukázaly na pozitivní efekt hlavně u velké deprese. Doplnky stravy nemají žádné farmakokinetické interakce a jsou spojeny s minimem NÚ a velmi dobrou adherencí. Lze očekávat, že jako augmentace klasické léčby antidepresivy mohou zmírnit depresivní příznaky a zlepšit kvalitu života u problematicky léčitelných chronických depresí.

V posledních letech je velmi intenzivně studována interakce mezi střevním mikrobiomem, mozgovými strukturami a různými komponentami imunitního systému. Možné mechanismy působení zahrnují serotonergní efekt, modulaci imunitní odpovědi, působení na nervus vagus, metabolické změny. U TRD byla provedena 8týdenní otevřená randomizovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost probiotika *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM588) v kombinaci s AD. CBM588 (60 mg/d) v kombinaci s AD (fluvoxaminem, paroxetinem, escitalopramem, duloxetinem a sertralinem) vedlo k signifikantnímu zlepšení. Žádné závažné NÚ nebyly popsány. Autoři doporučují na základě nadějných výsledků provést RCT studie s většími soubory (27).

Budoucnost – precizní medicína

Lze očekávat, že identifikace dostupných markerů (objektivně měřitelných a hodnotitelných indikátorů normálních a patogenních procesů) společně s klinickými údaji umožní přesnou diagnostiku (ne fenomenologickou, ale na bázi sdílených patofyziologických procesů), predikci rozvoje onemocnění a predikci efektu léčby. V posledních letech bylo největšího pokroku dosaženo v oblasti genetiky a mozek zobrazovacích technik. Paralelně s tímto vývojem byla vyvinuta nová klasifikace psychotropních látek (Neuroscience-based Nomenclature, NbN). Tato je založená na farmakologických cílech a mechanismech jednotlivých psychofarmak a je soustavně revidována a aktualizována (28).

Genetická predispozice hraje důležitou roli při rozvoji, průběhu a prognóze většiny psy-

chických poruch. Pokrok v této oblasti přispěl k zavedení tzv. polygenního rizikového skóre (polygenic (risk) score, PGS), které měří genetické riziko na základě běžných genetických variant identifikovaných pomocí celogenomových asociačních studií. Je vypočítáváno jako vážená suma rizikových alel u konkrétního jedince. Z výzkumu vyplývá, že psychické poruchy jsou vysoce polygenní a geneticky heterogenní (29). V recentně publikované genetické studii TRD se heritabilita pohybo-

vala v rozmezí 2–4,2 %, a bylo pozorováno signifikantní překrývání genetických variant s kognicí, hyperaktivní poruchou, schizofrenií, tendencí k abúzu návykových látek a BMI (body mass index) (30). Sdílená biologie má potenciál vývoje nových farmakologických přístupů.

Závěr

V celé medicíně se snažíme o individualizovanou léčbu. V psychiatrii vycházíme při

volbě léčby ze znalosti současných možností psychofarmakoterapie, pečlivé anamnézy a zhodnocení psychického stavu včetně klinického obrazu. Zatím nemáme v běžné klinické praxi markery, které by nám v rozhodovacím procesu pomohly. Proto bychom od počátku měli usilovat o optimalizaci stávající léčby (využití terapeutického monitorování léku, farmakogenetického testování metabolizujících enzymů) a včasné stanovení farmakorezistence.

LITERATURA

- McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
- Henssler J, Kurschus M, Franklin J, et al. 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. *J Clin Psychiatry*. 2018;79:17r11470.
- Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ, et al. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimized treatment. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(5).
- Kautzky A, Dold M, Bartova L, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(1):78-88.
- Silhan P, Urinovska R, Kacirova I, et al. What does antidepressant drug level monitoring reveal about outpatient treatment and patient adherence? *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(2):78-83.
- Skaaf R. Tachyphylaxis and desensitization depression. *CNS Spectr*. 2021;26(3):191-192.
- Thase ME. Response to the letter entitled „Tachyphylaxis and desensitization depression” by Richard Skaaf. *CNS Spectr*. 2021;26(3):193-194.
- <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/speciální-psychiatrie/f3-depresivní-poruchy/deprese-u-dospělých/postup-v-lečbě-rezistentní-deprese>.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. 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. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(4):420-429.
- Češková E, Sedová M, Kellnerová R, Starobová O. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology*. 2018;102(3-4):206-212.
- Núñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;302:385-400.
- Ercis M, Ozerdem A, Singh B. When and how to use lithium augmentation for treating major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2):23ac14813.
- Vas C, Jain A, Trivedi M, et al. Pharmacotherapy for treatment-resistant depression: Antidepressants and atypical antipsychotics. *Psychiatr Clin North Am*. 2023;46(2):261-275.
- Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72:3-12.
- McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-399.
- Wilkinson ST, Palamar JJ, Sanacora G. The rapidly shifting ketamine landscape in the US. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(3):221-222.
- Kopeček M, Andrashko V, Renka J. Průlomová a udržovací léčba rezistentní depresivní poruchy racemickým ketaminem – kazuistická studie. *Psychiatrie*. 2024;1(1):16-19.
- Fava M, Stahl S, Pani L, et al. REL-1017 (Esmethadone) as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: A phase 2 a randomized double-blind trial. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):122-131.
- Muzyk A, Syed FZ, Zhou H, et al. Real-world treatment patterns of patients in patients with major depression, dextromethorphan-bupropion (AXS-05) significantly improved depressive symptoms compared with bupropion and was generally well tolerated. with major depressive disorder treated with avelity® in the United States. *J Med Econ*. 2024;23:1-12.
- Du Y, Dou Y, Wang M, et al. Efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2024;15:1407529.
- Kappelman N, Lewis G, Dantzer R, et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):335-343.
- Češková E. Kombinace antidepresiv v léčbě deprese: Doporučení a klinická praxe. *Čes a slov Psychiat*. 2015;11:33-36.
- Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(4):300-312.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-627.
- Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord*. 2023;327:120-127.
- Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry*. 2022;23(6):424-455.
- Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(5):151-155.
- <https://www.cin.org/nomenclature>
- Scott K, Alda M. Integrating polygenic scores and phenotypic data to understand psychiatric outcomes. *Am J Psychiatry*. 2024;181(7):572-574.
- Kang J, Castro VM, Ripberger M, et al. Genome-wide association study of treatment-resistant depression: Shared biology with metabolic traits. *Am J Psychiatry*. 2024;181(7):608-619.