

SOUČASNÉ A BUDOUCÍ TRENDY VE FARMAKOTERAPII REZISTENTNÍ DEPRESE

souborný článek

Eva Češková

¹CEITEC-MU

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KNP LF University Ostrava

⁴Odd. psychiatrie FN Ostrava

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno-Bohunice
e-mail: eva.ceskova@gmail.com

Podpořeno projektem CEITEC
(CZ.1.05/1. 1. 00/02.0068) z Evropského
fondu regionálního rozvoje.

SOUHRN

**Češková E. Současné a budoucí trendy
ve farmakoterapii rezistentní deprese**

Nové poznatky o depresi potvrzují dřívější prognózu, že depresivní porucha bude představovat v budoucnosti jednu z nejtěžších ekonomických zátěží lidstva. Proto je nutné, abychom se více soustředili na její diagnostiku a optimální léčbu. K tomu patří i snaha zabránit rozvoji rezistence na léčbu. V současné době je doporučováno několik strategií léčby farmakorezistentní deprese, stále však nedokážeme řadě nemocných pomoci. Deprese je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní onemocnění. S pokrokem znalostí o neurobiologii depresivní poruchy jsou cíleně zkoušeny starší (opioidy, nutraceutika, protizánětlivé látky) i nové léčebné strategie (stimulační metody).

Klíčová slova: depresivní porucha, farmakorezistentní deprese, augmentace, neurostimulace.

SUMMARY

**Češková E. Current and future trends
in the pharmacotherapy of treatment-
resistant depression**

New knowledge about depression confirms the earlier prognosis that the depression will in the future one of the most severe economic burden of mankind. Therefore it is necessary to focus on diagnosis and optimal therapy including the effort to prevent the development of treatment resistance. Nowadays several treatment strategies for resistant depression are recommended, however we are not able to help a number of patients. As for etiopathogenesis the depression is a very heterogeneous disorder. With the progress of understanding of neurobiology some old (opioids, nutraceuticals, anti-inflammatory agents) and new treatment strategies (neurostimulation) are specifically tested.

Key words: depressive disorder, treatment-resistant depression, augmentation, neurostimulation.

ÚVOD

Depresivní porucha (DP) představuje důležitý problém veřejného zdravotnictví a je jednou z vedoucích příčin závažné nemoci celosvětově.¹ Často se vyskytuje jako komor-

bidní onemocnění s ostatními chronickými nemocemi a může zhoršovat jejich prognózu.² Málo studií zkoumalo vliv DP samotné, nebo jako přídatného onemocnění na

celkový zdravotní stav. DP relativně více ovlivňuje zdravotní stav jedince než chronická onemocnění, jako jsou kardiovaskulární choroba, artritida, astma a diabetes. Komorbidní DP zhoršuje zdraví více než základní onemocnění nebo DP samostatně. Dosavadní údaje ukazují na nutnost zabývat se DP jako prioritou veřejného zdravotnictví.³ Předpověď mortality a zátěže depresí pro léta 2000, 2010 a 2030 byla publikována v r. 1996 jako součást projektu zabývajícího se globální zátěží nemocemi.⁴ Tyto prognózy, spočívající na datech z roku 1990, jsou stále často citovány, i když jsou zastaralé; zvláště podcenily rozšíření viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV, Human Immunodeficiency Virus) a syndromu získaného selhání imunity (AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome). Byla vyvíjena snaha informovat veřejnost o budoucích trendech v oblasti globálního zdraví s cílem přizpůsobit těmto trendům zdravotní politiku a stanovení priorit. Byly vypracovány nové predikce (projekce) mortality a zátěže nemocí do r. 2030, vycházející z údajů Světové zdravotnické organizace pro rok 2002. Tři vedoucí příčiny v r. 2030 zahrnují HIV/AIDS, unipolární depresi a ischemickou chorobu srdeční. Ve třech vypracovaných scénářích (od optimistického po pesimistický) dochází k dramatickému posunu distribuce úmrtí z mladšího do staršího věku a z oblasti přenosných, perinatálních a nutričních příčin k nepřenositelným chorobám.⁵

Přes velký pokrok v oblasti psychofarmakoterapie u řady nemocných s DP není léčba antidepressiv (AD) dostatečně účinná. Významnou příčinou je nepochybně skutečnost, že z hlediska etiopatogeneze je DP v současném pojetí velmi heterogenní skupinou. K etiopatogenetickým faktorům patří porucha chemismu mozku a stresové osy, psychosociální faktory, zánětlivé a imunologické změny, narušená celulární plasticita. Tyto změny mají své koreláty. U deprese nacházíme změny monoaminů a následné molekulární kaskády vedoucí k syntéze proteinů, neuroendokrinní změny, poruchy cytokinů, funkční a strukturální změny některých oblastí CNS.⁶

Nejvíce propracovaná je monoaminová hypotéza deprese. Základem je dysbalance monoaminergní neurotransmise a s ní související klinické rysy deprese. Některé symptomy jsou více či méně spojovány se základními neurotransmitery, serotoninem (5-HT), dopaminem (DA) a noradrenalinem (NA), které vznikají v jádrech raphae mozkového kmene. Tato jádra mají vzájemné spojení s řadou oblastí centrální nervové soustavy (CNS). Symptomy deprese jsou tak spojovány nejen s jednotlivými neurotransmitery, ale také s oblastmi CNS.⁶

Nejvíce pozornosti bylo věnováno 5-HT. Postupně byla identifikována řada 5-HT receptorů a jejich podtypů, jejichž aktivita mění serotoninový systém v komplex ovlivňující různé neurotransmitery v různých oblastech mozku. Liší se v umístění vzhledem k synaptické šterbině, v anatomické lokalizaci a funkci.⁷

Vazba 5-HT na 5-HT_{1A} autoreceptory v oblasti raphae kmene vede ke zvýšenému uvolňování DA a snížení 5-HT transmise. Během času dochází k jejich desenzitaci, což vede naopak ke zvýšení 5-HT. Tímto se vysvětluje opožděný nástup účinku AD. V terapii mají svoje místo agonisté 5-HT_{1A}, ke kterým kromě známého buspironu patří z nových AD vilazidon a z antipsychotik druhé generace

(AP2G) např. quetiapin a klozapin. Některé údaje napovídají, že by 5-HT_{1A} receptory mohly hrát roli v etiopatogenezi deprese a úzkosti (snížení jejich vazebné kapacity). Velká pozornost byla věnována 5-HT_{2A/C} receptorům. 5-HT_{2A} receptory jsou lokalizovány hlavně v neokortexu, mimo CNS v krevních destičkách. Snižují aktivitu DA a NA neuronů a přispívají k agregaci krevních destiček. Terapeuticky u DP jsou využívány 5-HT_{2A} antagonisté, ke kterým patří trazodon, mirtazapin, AP2G. HT_{2C} receptory inhibují DA a NA. K jejich antagonistům patří trazodon a mirtazapin. V této souvislosti je zajímavé, že trazodon patří k AD označovaným za desinhibitory NA a DA (NDDI, norepinephrine and dopamine disinhibition).⁸ O mirtazapinu je známo, že v animálních studiích zvyšoval DA v prefrontálním kortexu,⁹ a byla publikována pozitivní studie s mirtazapinem v ovlivnění negativních příznaků při jeho užití jako augmentace antipsychotické léčby.¹⁰ V poslední době je pozornost věnována hlavně 5-HT₆ a 5-HT₇ receptorům vzhledem k novým AD a možnosti ovlivnění kognitivní dysfunkce. Antagonisté 5-HT₆ potencují inhibici acetylcholinesterázy, patří k nim např. klozapin, olanzapin či asenapin. 5-HT₇ jsou zajímavé svou preferenční lokalizací (thalamus, hypotalamus, hipokampus). Jejich aktivace snižuje uvolňování 5-HT. Antagonisté zahrnují lurasidon, quetiapin, asenapin, klozapin, amisulprid, vortioxetin, fluoxetin. Zřejmě zprostředkují negativní zpětnou vazbu a hrají roli v termoregulaci, circadiálních rytmech, učení, paměti a spánku.⁷

FARMAKOREZISTENCE

Někteří nemocní s DP nereagují od počátku na farmakologickou léčbu AD, 10–30 % vykazuje částečnou odpověď. K příčinám individuálních rozdílů v účinku léku patří genetická výbava (rozdíly ve farmakokinetice a/nebo farmakokinetice léku) a řada zevních faktorů, zahrnujících interakce s jinými farmaky či dietou, věk, hmotnost, jiná onemocnění a další. Rozvoj tolerance k účinkům farmaka se může vyvinout v průběhu času. Při opakovaném podávání dochází v organismu k adaptaci na lék, ke změnám farmakokinetiky (rychlá deaktivace farmaka indukci metabolizačních enzymů) a farmakodynamiky (downregulace specifických receptorů, snížení jejich afinity k léku). Ukazuje se, že počet depresivních epizod je spojen s biologickými změnami. Tyto zahrnují strukturální a funkční změny oblastí CNS podstatných při zpracování emocí (hipokampus, prefrontální kortex včetně cingula, limbický systém, amygdala), imunologické abnormality, snížení neurotrofních faktorů a neurogeneze, zřejmě vlivem hormonálních/zánětlivých změn a oxidačního stresu.^{11,12} Ve srovnání se schizofrenií, která je považována za neurovývojovou záležitost a u níž změny CNS předcházejí i více let první psychotickou epizodu, u DP vedou ke změnám až opakované epizody a chronicita. Nicméně z obojího vyplývá snaha maximálně zvládnout první epizody vzhledem k možnému dopadu na další průběh onemocnění.

ZHODNOCENÍ FARMAKOREZISTENCE

Před změnou strategie léčby pro farmakorezistenci je nutné zhodnotit adekvátnost dosavadní léčby. Nedávná studie zaměřená na tuto problematiku zjistila, že většina léčených dosáhla doporučených dávek AD, avšak pouze 28 % bylo léčeno 4 týdny a 50 % léčených bylo nonadherentních.¹³ Výskyt nedostačující adherence je v dostupné literatuře udáván v rozmezí 25–50 %, ještě problematičtější je setrvávání na léčbě: 25–42 % léčených vysadí AD do 1 měsíce, 72 % do 3 měsíců.¹⁴ Bylo prokázáno spojení nedostačující adherence s klinickým zhoršením, ekonomickými ztrátami, zvýšeným rizikem mortality. Příčiny problematické adherence k léčbě AD byly dříve přičítány hlavně nežádoucím účinkům a chybění terapeutické odpovědi.¹⁵ Dnes se ukazuje, že jde o multifaktoriální fenomén (souvisící s pacientem, jeho vírou, postoji, nemocí, lékařem, zdravotnickým systémem, cenou). Recentní práce se soustředí na specifikaci pacientů rizikových z hlediska adherence.¹⁶ Dle vyzvedání receptů v primární péči v průběhu prvních 30 dnů léčby (n = 12 000) bylo zjištěno, že předpis vyzvedlo 85 % nemocných, častěji ve věkové kategorii 64–79 let než 25–44 let. Nižší adherence byla zjištěna u imigrantů a rozvedených.¹⁷ Pomocí stejné metody v průběhu 4 let léčby AD (n = 300 000) byla lepší adherence udávána ve věkové kategorii 20–40 let u mužů než u žen; ve věkové kategorii 50–67 let tomu bylo naopak, tj. ženy měly vyšší adherenci. Obecně adherence klesala až do 5. dekády věku. Autoři docházejí k závěru, že adherence je fenomén závislý na věku a do menší míry na pohlaví.¹⁸ Podobné hodnocení za stejné časové období ukázalo, že u léčených s úzkostnou a depresivní poruchou bylo adherentních 22 % nemocných (DP 28 %, úzkostné poruchy 21 %, ženy 22,4 %, 21,4 % muži), lepší adherence byla zaznamenána u nemocných s polyfarmacií.¹⁹

LÉČBA

Pro optimalizaci léčby přichází v úvahu u nedostatečné reakce změna, augmentace či kombinace AD. V běžné klinické praxi je obvykle za farmakorezistentního považován nemocný, který nedostatečně reaguje na dvě adekvátní kúry různými AD.

V realitě všedního dne se setkáváme velmi často s nemocnými, kteří nereagují na jedno, respektive ani na druhé AD ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Problematice farmakorezistence na SSRI byl nedávno věnován podrobný přehledový článek. Při podání SSRI dochází k iniciálnímu vzestupu extracelulárního 5-HT v oblasti raphae s následným snížením aktivity 5-HT neuronů zpětně vazebním mechanismem (zprostředkovaným 5-HT_{1A} autoreceptory). U nereagujících na SSRI zřejmě dochází k poruše regionální distribuce 5-HT (nadbytek v oblasti raphae na 5-HT_{1A} autoreceptorech a následný postsynaptický deficit v klíčových místech fronto-limbické projekce). Tato situace může souviset s poruchou glutamatergní transmise.²⁰ U některých nonreaktorů na SSRI dochází po jejich po-

dání k hypo-/mánii (přičítané nedostatečné glutamatergní inhibici raphae), jitterness syndromu a tachyfyaxi. Tito nemocní také nereagují na zvýšení dávky SSRI. Možné řešení nabízí přidání lamotriginu či riluzolu (inhibují uvolňování glutamátu), subanestetické dávky ketaminu (antagonista NMDA podtypu glutamátových receptorů), aripiprazolu (parciální agonista 5-HT_{1A}, snižuje negativní zpětnou vazbu), vilazidonu, většiny AP2G (snižují glutamát v raphae dorsalis) nebo quetiapinu (působí cestou antagonismu histaminových receptorů typu H₁).²⁰ V realitě všedního dne z těchto možností využíváme nejvíce augmentaci AP2G.

I když nejčastěji při nedostatečné reakci na některé z SSRI měníme na duální AD typu inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), konkrétně venlafaxinu,²⁰ nabízí se dnes jako zajímavá možnost záměny za multimodální/multifunkční AD. Výhodou je podávání jednoho léku se dvěma mechanismy účinku místo dvou léků a dále tato AD nesnižují hedonii a emoční reaktivitu (nesnižují NA a DA transmissi s klinickými následky), jak je tomu u některých léčených SSRI. K novým multimodálními AD patří agomelatin a vortioxetin. Jejich preskripce je omezena na psychiatrii, neurologii a sexuologii. Dále sem řadíme staronové AD, trazodon. Je bez preskripčního omezení a v jeho nejnovější lékové formě (trazodon s prodlouženým uvolňováním) je účinná dávka podávána 1× denně.²¹

Augmentace

Srovnání 11 augmentací vzájemně nebo vůči placebo, které zahrnovalo 48 studií a velký počet léčených (n = 6654) ukázalo, že quetiapin, aripiprazol, lithium a hormony štítné žlázy jsou signifikantně lepší než placebo. Augmentace lithiem (> 40 mEq/L) a hormony štítné žlázy (T350 µg/die) byly účinné hlavně u tricyklických AD.²²

K novým možnostem patří valproát. Již dříve byly publikovány pozitivní kazuistiky a otevřené studie. Zájem o něj vzbudily údaje, že hraje roli v epigenetických mechanismech.²³ Zajímavou možností jsou protizánětlivé látky (nesteroidní antiflogistika, omega-3 mastné kyseliny, antagonisté cytokinů), avšak efekt byl zaznamenán pouze u pacientů se zvýšenými markery zánětu.²⁴ Nutraceutika nabízejí další atraktivní alternativu. Analýza 40 studií prokázala pozitivní a replikované výsledky při aplikaci S-adenosyl-metioninu, metylfolátu, omega-3 a vitamínu D. Tyto látky jsou velmi dobře snášeny, vysazení pro nežádoucí účinky bylo zaznamenáno u méně než 2 % léčených. Nejčastější byly gastrointestinální příznaky. Nutraceutika obecně působí synergisticky s AD a/nebo ovlivňují přídatné biologické aktivity důležité u deprese.²⁵ Deficit omega-3 mastných kyselin byl identifikován jako faktor, který přispívá k rozvoji poruch nálady.²⁶ U nemocných s rekurentní depresí byly jejich hladiny signifikantně odlišné od přiřazených zdravých kontrol.²⁷ V této souvislosti je zajímavé, že depresivní nemocní s přítomností biochemických markerů zánětu ve dvojité slepé placebem kontrolované studii lépe reagovali na přídatnou léčbu omega-3 mastnými kyselinami než depresivní nemocní bez těchto ukazatelů.²⁸

Hodně diskutovanou možností je ketamin. V recentním přehledu, který zahrnoval randomizované, kontro-

lované studie publikované do r. 2014, bylo identifikováno 9 studií s 201 pacienty, z toho 6 studií se zabývalo nízkými dávkami ketaminu (0,5 mg/kg iv.) a 3 velmi nízkými dávkami. Bylo zjištěno, že 7. den vedla aplikace ketaminu u 24 % léčených k remisi, placebo u 6 %; autoři pak konstatovali, že do jednoho týdne reagovala jedna pětina léčených. Celkově byly nízké dávky účinnější.²⁹ Nově byly zkoušeny vysoké dávky ketaminu s klonidinem s cílem minimalizovat psychomimetický efekt vysokých dávek.³⁰ Přes rychlý, avšak přechodný antidepresivní efekt ketaminu se k jeho rutinnímu užití staví řada psychiatrů spíše kriticky. Jeho mechanismus účinku není zcela jasný a provedené studie mají metodické nedostatky, např. krátké trvání, kdy se jeho návykový potenciál nemohl plně projevit.³¹

Do popředí zájmu se opět dostávají opioidy. Byly užívány u rezistentních depresí ještě před nástupem AD. Recentní údaje ukazují na dysregulaci endogenního opioidního systému u deprese. V současnosti je zkoušen buprenorfin, parciální agonista μ opioidních receptorů, v kombinaci se samidorfanem nebo naloxonem (tito μ antagonisté mohou minimalizovat agonistický efekt buprenofinu, který je spojen s návykovým potenciálem).³² Buprenorfin se stal také důležitou substituční dlouhodobou léčbou u nemocných závislých na opioidech. Na rozdíl od ketaminu máme u buprenofinu dlouhodobá bezpečnostní data a je téměř nemožné ho předávkovat. Perspektivní by mohli být antagonisté k opioidním receptorům.³³

Nefarmakologická augmentace zahrnuje hlavně tělesnou aktivitu a stimulační metody. Tělesná aktivita zlepšuje náladu, je závislá na intenzitě. Na základě prospektivních studií bylo zjištěno, že fyzická aktivita je spojena s nižším rizikem rozvojem demence včetně Alzheimerovy choroby a obecně zlepšuje kognici.³⁴ Je účinná v monoterapii a jako augmentace u DP. Za účinnou augmentaci u DP je považováno aerobní cvičení 30 minut 3× týdně.³⁵ Byla také publikována studie, dle které lze efekt cvičení predikovat na základě pocitu (afektivní reakce) po první aplikaci.³⁶

Ze stimulačních metod zůstává nejúčinnější metodou elektrokonvulzivní terapie, postupně se začínají užívat

nové neuromodulační techniky (repetitivní transkraniální magnetická stimulace a další). Za stimulační lze považovat i nedávno publikovanou metodu spočívající v hypertermii celého těla (whole-body hyperthermia, WBH). Mechanismus účinku je zřejmě dán prostřednictvím projekce tepelných sensorů v kůži do specifických oblastí CNS, souvisejících s DP.³⁷

Kombinace AD

V běžné klinické praxi jsou časté kombinace AD. U farmakorezistentní deprese jsou doporučovány kombinace AD s rozdílnými mechanismy účinku. Stále však máme k dispozici relativně málo RCT. Srovnání efektu kombinace AD a monoterapie od začátku léčby udává inkonzistentní výsledky.

Tato strategie nevyžaduje titraci, je zachován efekt předchozí léčby a lze očekávat rychlejší nástup účinku. K nevýhodám patří vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků, lékových interakcí a z toho vyplývající nutnost pečlivějšího monitorování.²⁰

ZÁVĚR

V průběhu více než šedesátileté psychofarmakologické éry došlo k vývoji od obecné léčby (stejně pro všechny) k individualizované (identifikace specifických charakteristik jedince ovlivňující volbu AD) a personalizované léčbě dle genetické informace jedince. Postupně dostáváme do rukou nové aplikační formy s lepší biologickou dostupností (nanotechnologie).

V některých zemích jsou dnes dostupné komerčně vyráběné farmakogenetické testy, kdy na základě screeningu vybraných genových polymorfismů u pacientů je doporučen optimální lék. Vyvíjejí se již testy na bázi interakce genů kódujících jak farmakokinetiku, tak farmakodynamiku a prostředí (kombinatorní farmakogenomika).

LITERATURA

- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; 10: e1001547.
- Panagioti M, Bower P, Kontopantelis E et al. Association Between Chronic Physical Conditions and the Effectiveness of Collaborative Care for Depression: An Individual Participant Data Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 978–989.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–858.
- Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740–743.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Stahl SM. The last Diagnostic and Statistical Manual (DSM): replacing our symptom-based diagnosis with a brain circuit-based classification of mental illness. *CNS Spectrum* 2013; 18: 65–68.
- Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, Aldi M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 13–22.
- Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 575–578.
- Nakayama K, Sakurai T, Katsu H. Mirtazapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT1A receptor activation. *Brain Res Bull* 2004; 63: 237–241.
- Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiappelli J, Himelhoch S. Meta-Analysis of efficacy of mirtazapine as an adjunctive treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015; 9: 88–95.
- Bauer M, Phennig A, Severus E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuati-

- on treatment of unipolar depressive disorders. *W J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334–385.
12. Zhang K, Zhu Y, Zhu Y et al. Molecular, Functional, and Structural Imaging of Major Depressive Disorder. *Neurosci Bull* 2016; 32: 273–285.
 13. Hassan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 3: Update 2015, management of special circumstances: Depression suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *W J Biol Psychiatry* 2015; 16: 142–170.
 14. 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.
 15. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2016; 193: 1–10.
 16. Freccero C, Sandquist K, Sundquist J, Ji J. Primary adherence to antidepressant prescriptions in primary healthcare: a population-based study in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2016; 34: 83–88.
 17. Krivoy A, Balicer RD, Feldman B et al. The impact of age and gender on adherence to antidepressants: a 4-year population-based cohort study. *Psychopharmacology* 2015; 232: 3385–3390.
 18. Serna CM, Real J, Cruz I, Galván L, Martin E. Monitoring patients on chronic treatment with antidepressants between 2003 and 2011: analysis of factors associated with compliance. *BMC Public Health* 2015; 15: 1184.
 19. Coplan JD, Aaronson CJ, Panthangi W, Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: psychosocial and pharmacological approaches. *World J Psychiatry* 2015; 5: 366–378.
 20. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experiences. *World J Psychiatry* 2015; 22: 330–341.
 21. Ceskova E. Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1835–1837.
 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. Ghabrash MF, Comai S, Tabaka J, Saint-Laurent M, Booij L, Gobbi G. Valproate augmentation in a subgroup of patients with treatment-resistant unipolar depression. *W J Biol Psych* 2016; 17: 165–170.
 24. Raison CL. The promise and limitations of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder. *Curr Top Behav Neurosci* 2016; PMID: 27278642 DOI: 10.1007/7854_2016_26.
 25. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–587.
 26. Parker G, Gibson NA, Brotchie H et al. Omega 3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 969–978.
 27. Assies J, Pouwer F, Lok A et al. Plasma and erythrocyte fatty acid patterns in patients with recurrent depression: a matched case-control study. *PLoS One* 2010; 5: e10635.
 28. Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 71–79.
 29. Xu Y, Hackett M, Carter G et al. Effect of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: 1–15.
 30. Lenze EJ, Farber NB, Kharasch E et al. Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: A pilot randomised controlled trial. *World J Biol Psychiatry* 2016; 17: 230–238.
 31. Zhang MW, Ho R. Critical appraisal of existing ketamine trials: Existing limitations and limited applicability of treatment. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 431 (letter).
 32. Fava M, Memisoglu A, Thase ME et al. Opioid modulation with buprenorphine/samidorphane as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 499–508.
 33. Kosten TR. An opioid for depression? *Am J Psychiatry* 2016; 173: 446–447.
 34. Biddle S. Physical activity and mental health: evidence is growing. *World Psychiatry* 2016; 15: 176–177.
 35. Nyström MT, Neely G, Hassmen P, Carlbring P. Treating major depression with physical activity: a systematic overview with recommendation. *Cognitive Behaviour Therapy* 2015; 44: 341–352.
 36. Suterwala AM, Rethorst ChD, Carmody TJ et al. Affect following first exercise session as a predictor of treatment response in depression. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1036–1042.
 37. Janssen, CW, Lowry Ch, Mehle MR et al. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depressive disorder. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 789–795.

OZNÁMENÍ

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

s potěšením Vám oznamujeme, že ve dnech **19.–21. dubna 2018 se v Psychiatrické nemocnici Jihlava bude konat tradiční sympozium biologické psychiatrie s názvem „Co říká psychopatologie o normě?“** Bude zaměřeno na biologické markery a psychofarmakoterapii duševních poruch.

Přednesena budou pouze vyžádaná sdělení. Přihlášku máte k dispozici ve svých počítačích na stránce <http://psych.lf1.cuni.cz/sbp/> v sekci Aktuality.

Na Vaši účast se těší

Výbor Společnosti pro biologickou psychiatrii
Výbor Sekce biologické psychiatrie PS ČLS JEP