

Novinky v psychofarmakoterapii – co by měl vědět farmaceut

Eva Češková^{1,2,3}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KPN LF Univerzity Ostrava

³Oddělení psychiatrie FN Ostrava

V úvodu jsou popsány obecné zásady farmakoterapie a možnosti optimalizace léčby. Dále práce shrnuje novinky v léčbě schizofrenní a depresivní poruchy, které jsou hlavními reprezentanty závažných psychických poruch, a uvádí nové přístupy, které jsou již dostupné (nová antipsychotika druhé generace, augmentace). Závěrem jsou zmíněny látky s jiným mechanismem účinku než běžně užívaná antipsychotika a antidepresiva.

Klíčová slova: terapeutické monitorování léku, farmakogenomické testování, schizofrenie, depresivní porucha, nová antipsychotika druhé generace, multimodální antidepresiva.

Latest advances in psychopharmacotherapy: what a pharmacist should know

The introduction section deals with the general principles of pharmacotherapy and possible ways of treatment optimization. Furthermore, the paper summarizes the latest developments in treating schizophrenic and depressive disorders, the major examples of serious psychiatric disorders, and presents new approaches that are already available (novel second-generation antipsychotics, augmentation). In the final section, agents with a mechanism of action other than the commonly used antipsychotic drugs and antidepressants are mentioned.

Key words: therapeutic drug monitoring, pharmacogenomic testing, schizophrenia, depressive disorder, novel second-generation antipsychotics, multimodal antidepressants.

Úvod

Léčbu v psychiatrii volíme na základě diagnózy stanovené dle platné fenomenologické klasifikace psychických chorob v rámci Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN 10 a inovované MKN 11). Strategie léčby spočívá v dodržování obecných zásad farmakoterapie. Řadíme k nim preferenci léčby, jejíž efekt je založen na důkazech, je komplexní (zahrnuje kromě farmakoterapie také psychosociální intervence) a individualizovaná (optimální léčba pro konkrétního nemocného) (1).

Současná situace, kdy volíme lék dle diagnózy, tj. psychózy léčíme antipsychotiky (AP) a deprese antidepresivy (AD), se postupně mění vzhledem k rozšiřujícím se indikacím hlavně AD. Byla vyvinuta nová klasifikace psychotrop-

ních látek (Neuroscience-based Nomenclature, NbN). Klasifikátorem jsou farmakologické cíle a mechanismy účinku, klasifikace je soustavně revidována a doplňována na základě nových údajů a je volně dostupná ke stažení (2). Např. specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) dle klasifikace založené na indikacích (ATC, Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny definované Světovou zdravotnickou organizací) jsou klasifikovány jako AD, dle NbN (založené na farmakologii) jako látky používané v léčbě deprese, jejich hlavní farmakologická doména je serotoninová a modus/mechanismus působení inhibice zpětného vychytávání (3).

Závažné psychické poruchy (schizofrenie, depresivní a bipolární poruchy) postihují

jedince všech věkových kategorií, významně narušují kvalitu života a představují vysokou ekonomickou zátěž pro společnost. Jejich léčba však není optimální. Přibližně 20–30 % nemocných se stává farmakorezistentními a přechází do chronicity. V medicíně včetně psychiatrie máme dvě hlavní metody, jak zlepšit efekt léčby, tj. optimalizaci stávající léčby a hledání nových léčebných přístupů. V psychiatrii zahrnuje optimalizace léčby terapeutické monitorování léku (TDM) a farmakogenetické/farmakogenomické testování.

TDM

Zahrnuje měření koncentrace (hladin) léku v plazmě, séru nebo krvi a umožňuje podle jejich

hodnot upravit dávku léku za předpokladu, že klinický efekt u reagujících na léčbu koreluje lépe s hladinou léku v krvi než dávkou. Optimální rozmezí hladin na periférii pro dosažení efektu, tzv. referenční terapeutické rozmezí, je pro většinu psychofarmak známo. Kapitalka doporučené postupy TDM v psychiatrii byla poprvé v ČR zařazena do diagnostických a léčebných postupů v psychiatrii (4). Psychiatrii používají TDM (pokud je dostupné) nejčastěji v situaci, kdy pacient nereaguje při aplikaci standardních dávek. Přibližně u poloviny nereagujících nemocných se závažnými psychickými poruchami jsou hladiny mimo terapeutické referenční rozmezí. Nejčastějšími důvody jsou problematická adherence, poddávkování, individuální odchylky v metabolismu léku a lékové interakce. Všechny uvedené příčiny lze odstranit a jedná se spíše o pseudorezistenci než farmakorezistenci v pravém slova smyslu (5).

Úroveň indikace TDM není u dostupných psychofarmak stejná. Nejvyšší je z AP u amisulpridu (s terapeutickým rozmezím 100–320 ng/ml), flufenazinu (1–10), haloperidolu (1–10), klozapinu (350–600) a olanzapinu (20–80), z AD u amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu (80–200), citalopramu (50–110), nortriptylinu (70–170), dále imipraminu (175–300) a klomipraminu včetně jejich aktivních metabolitů (230–450) ng/ml. Ze skupiny stabilizátorů nálady je TDM lithia prováděno rutinně. U anxiolytik, kognitiv a látek používaných v léčbě závislosti je úroveň nižší a jejich hladiny stanovujeme výjimečně (4, 5).

Farmakogenetické/genomické testování

Farmakogenetické testy zahrnují jeden nebo několik kandidátních genů, farmakogenomické testování zohledňuje celý lidský genom. Farmakogenetické/genomické testování zkoumá genetickou variabilitu ovlivňující metabolismus a působení léku.

U dvou třetin léčiv, která jsou metabolizována, probíhá metabolizace prostřednictvím cytochromu P450, který je lokalizován především v játrech a ve střevě. K nejdůležitějším enzymům patří CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19. Jejich genotyp ovlivňuje aktuální aktivitu enzymu (metabolizační fenotyp). U extrémních metabolizátorů s extrémně zvýšenou nebo sníženou až nulovou enzymovou aktivitou lze provést úpravu dávek léčiva s cílem zajistit jeho

účinek a dobrou snášenlivost (6). V informacích o léku (SPC) u několika psychofarmak je doporučeno dávkování zohledňující stav metabolizace. Aktuálně se využívá převážně při studiu farmakokinetiky nových léčiv, před zahájením terapie vybranými léčivy u predisponovaných pacientů a individualizaci léčby. ISPG (International Society of Psychiatric Genetics) doporučuje stanovování genotypu, resp. fenotypu dvou genů CYP450 – CYP2D6 a CYP2C19 (7).

Farmaka jsou nejen substrátem enzymatického systému CYP450, ale mohou také současně inhibovat nebo indukovat jednotlivé enzymy. Při kombinaci farmaka, které je substrátem, s látkou, která je silným inhibítozem nebo induktorem příslušného enzymu, může dojít k interakci, kdy jeden lék mění účinky druhého. Výsledkem jejich vzájemného působení může být zvýšení účinku a zvýšení výskytu a intenzity nežádoucích účinků (NÚ) nebo snížení účinku vedoucí k neúspěchu léčby. Lékové interakce jsou jedním z důležitých lékových problémů v moderní medicíně. Nejvíce farmakokinetických interakcí v psychiatrii souvisí s metabolizací CYP2D6. Řada léčiv je substrátem CYP2D6, z psychofarmak například některá AD, AP, opioidní analgetika, beta-blokátory a další léky.

Silným inhibítozem CYP2D6 je antiarytmikum dronedaron, z AD fluoxetin, paroxetin a bupropion, antimykotikum terbinafin. K silným inhibítozům CYP1A2 je řazen fluvoxamin a ciprofloxacin, k významným inhibítozům CYP3A4 klarithromycin, ketokonazol, itraconazol, dále například grapefruitová šťáva a omeprazol.

Kromě inhibítozů existují i induktory jednotlivých izoenzymů, které zvyšují rychlost metabolizace. Za klinicky relevantní induktor CYP2D6 je považován rifampicin. Do induktorů CYP1A2 je řazen fenytoin, karbamazepin, omeprazol. Významným induktorem je také kouření, které hraje klinicky relevantní roli při léčbě klopazinem. Silným induktorem CYP3A4 je karbamazepin, rifampicin, fenytoin a fenobarbital, dále je uváděn omeprazol a třezalka (6). Problematické kombinace jsou uváděny v SPC.

Farmakogenomické testy na základě screeningu známých polymorfismů farmakokinetických a farmakodynamických genů stanoví z dostupných AD optimální pro konkrétního pacienta. Několik publikací prokázalo lepší účinnost léčby řízené farmakogenomickými testy, které využívaly kombinaci genů pro farmakokinetiku

i farmakodynamiku než léčby standardní u deprese, farmakorezistentní deprese a úzkosti (8).

Novinky v léčbě schizofrenie

V současnosti jsou preferována atypická AP, také nazývaná AP 2. generace (AP2G), která jsou dále dělena do 4 podskupin dle farmakologického profilu. V minulé dekádě jsme dostali do rukou nová AP2G, konkrétně lurasidon, kariprazin, brexpiprazol. Tato nová AP2G byla vyvíjena s cílem zlepšit účinnost v ovlivnění nejen pozitivních, ale také negativních, kognitivních a depresivních příznaků a ve snížení výskytu metabolických NÚ ve srovnání s dříve dostupnými AP2G při nízkém riziku rozvoje extrapyramidových příznaků (9). Kariprazin a brexpiprazol náleží do skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů. První zástupce této skupiny aripiprazol byl schválen pro léčbu schizofrenie v USA již v r. 2002, záhy poté v Evropě včetně ČR. Kariprazin je parciálním agonistou D3/D2 receptorů s preferenční aktivitou na D3. Tento jedinečný profil může být spojen s prokognitivním a antidepresivním účinkem a hlavně se zlepšením negativních příznaků. Kariprazin byl účinný na negativní příznaky v klinických studiích a v mezinárodních doporučených postupech pro léčbu primárních negativních příznaků se dostal na první místo volby (10). Brexpiprazol na základě farmakologického profilu by mohl mít prokognitivní efekt, klinické studie zatím chybí. Brexpiprazol vykazuje dobrý bezpečnostní profil a je dobře snášen. Má nižší vnitřní agonistickou aktivitu na receptoru D2 než aripiprazol, z toho lze usuzovat na menší tendenci k D2 parciálním agonismem navozenými NÚ, jako je akatie, insomnie, nauzea nebo neklid (9).

K posledním AP2G registrovaným v ČR řadíme zástupce skupiny serotoninových a dopaminových agonistů lurasidon. V kontrolovaných studiích byl úspěšný při přetrvávajících/problematických depresivních a kognitivních příznacích. Lurasidon je nejméně rizikové AP2G z hlediska metabolických nežádoucích účinků.

Tato nově registrovaná AP2G jsou obecně dobře snášena z hlediska metabolických NÚ. Jsou hrazena pojišťovnou při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma AP2G a/nebo u léčených AP2G s prokázanou obezitou (BMI ≥ 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulinové rezistence, diabetu či dyslipidemie, při přetrvávajících a/nebo problematických negativních

příznacích (kariprazin), při přetrvávajících a/nebo problematických depresivních a kognitivních příznacích (lurasidon).

Vzhledem k vysokému výskytu problematické adherence je věnována velká pozornost dlouhodobě působícím injekcím antipsychotik (LAI AP), tj. depotním AP. Dostupné přípravky kontrolují a zlepšují adherenci, odhalí pseudorezistenci, vedou ke snížení relapsů, hospitalizace, utilizace zdravotní péče a rizika mortality. Jsou výhodou pro pečovatele, poskytují pacientovi vyšší autonomii. Postupně se prodlužuje doba trvání účinnosti depotní AP. V ČR je registrován paliperidon s frekvencí podávání jedenkrát za 3 měsíce, záhy budou dostupné depotní přípravky s ještě delší frekvencí podávání. Ke stanovení adherence se využívají nové technologie, např. Medication Event Monitoring System (MEMS) – monitoruje otevření lékové krabičky. Do hry vstupují digitální medicínské systémy (DMS). Příkladem jsou tablety obsahující senzor, který je aktivován žaludeční kyselinou a signál je předán přenosnému zařízení. První DMS bylo schváleno FDA v r. 2017 a bylo aplikováno u aripiprazolu (Abilify MyCite) (11).

Blízká budoucnost, perspektiva

V poslední době byly vyvinuty další látky slibné z hlediska lepší účinnosti a snášenlivosti, každá s jinými mechanismy účinku. Lumateperon ovlivňuje současně více neurotransmiterových systémů, které hrají roli v etiopatogenezi schizofrenie. Moduluje současně serotonin, dopamin a glutamát, byl schválen v USA pro léčbu akutní schizofrenie. Pimavanserin neblokuje postsynaptické dopaminové receptory, působí převážně na serotonergní systém a byl schválen pro léčbu psychózy u Parkinsonovy choroby. Jeho postavení v léčbě schizofrenní poruchy zatím není ujasněno. Ularont je agonista tzv. trace-amine associated receptorů typu 1 (TAAR1) a představuje první léčbu na presynaptické úrovni. To znamená ovlivnění základní patofyziologie schizofrenie (nadměrná produkce dopaminu) na rozdíl od ostatních AP působících na postsynaptických dopaminových receptorech. Dále jsou nadějně cholinergní látky účinkující na muskarinových receptorech typu M1/M4. Ve fázi 2 klinického zkoušení prokázala kombinace agonisty muskarinových receptorů xanomelinu a anticholinergika tropia signifikantní antipsychotický efekt (9).

Novinky v léčbě depresivní poruchy

Z hlediska etiopatogeneze je depresivní porucha značně heterogenní. Roli hrají biologické (porucha neurochemismu, narušení imunity a zánětlivé projevy, alterace HPA osy, cirkadiálních rytmtů), socioekonomické a psychologické faktory (12). Z novějších možností máme k dispozici multimodální AD, která působí současně více mechanismy (inhibice zpětného vychytávání a působení na receptorech) a lze předpokládat efekt tam, kde nejvíce předepisovaná AD typu SSRI (jejichž hlavní mechanismus účinku je inhibice zpětného vychytávání serotoninu s výsledkem jeho vyšší dostupnosti) nejsou účinná. Studie cílené na tuto specifickou subpopulaci nemocných s dostupnými multimodálními AD však provedeny nebyly. Náleží k nim agomelatin a vortioxetin, u kterých je preskripce omezena na psychiatry, neurology a sexuology a jsou hrazena při nedostatečné léčebné odpovědi a/nebo při výskytu NÚ, které vedou k přerušení léčby předchozím AD. Dále sem řadíme trazodon, který je bez preskripčního omezení. Trazodon je zajímavý tím, že multimodálním AD se stává při vyšších dávkách, kdy k jeho působení na receptorech přistupuje zpětné vychytávání serotoninu (13).

Další perspektivní možností jsou některá AP2G. U nás je registrován pro léčbu farmakorezistentní deprese kvetiapin, patřící do skupiny multireceptorových AP. V uvedené indikaci je registrován jako monoterapie i augmentace léčby AD. Nadějný je již zmíněný brexpiprazol, nový parciální dopaminový agonista, který byl schválen v USA kromě schizofrenní poruchy pro augmentaci u depresivní poruchy. Antidepresivní potenciál má také lurasidon. V mechanismu účinku zřejmě hraje podstatnou roli antagonismus serotoninových receptorů typu 5-HT₂. Augmentační strategie mohou být rizikové z hlediska lékových interakcí (13).

Poslední novinkou je esketamin (intra-nazální sprej), který je u nás registrován pro přídatnou léčbu k AD u farmakorezistentní deprese. Ketamin je první nonaminergní látka s prokazatelným rychlým nástupem antidepresivního účinku včetně ovlivnění suicidálních myšlenek u depresivní poruchy v nižších než v anestezii používaných dávkách. Za nejdůležitější mechanismus účinku je považován antagonismus N-methyl-D-aspartátových (NMDA)

glutamatergních receptorů s následným zvýšením růstového faktoru a facilitací synaptogeneze. Zatím nedošlo k jeho širšímu užívání v klinické praxi, protože může vést k NÚ psychickým, neurologickým a hemodynamickým, a proto je doporučováno určitou dobu po aplikaci monitorování. Zatím není shoda o nutném vybavení a personálním zabezpečení zařízení, které léčbu nabízí (14).

Vývoj nového léčiva je v současné době dlouhý, drahý a v případě látek ovlivňujících CNS často ve fázi klinického zkoušení neúspěšný. Z toho důvodu se snažíme maximálně využít stávající medikace. Jednu z možností nabízí aktivní stereoizomery. Řada nově vyvíjených léčiv je uváděna do praxe přímo ve formě účinných enantiomerů. Lze tak snížit dávku oproti racemické směsi a snížit metabolickou zátěž druhým, zpravidla neúčinným enantiomerem. Příkladem tohoto přístupu v psychofarmakoterapii je escitalopram a esketamin. Další možností je vývoj nových lékových forem. U perorálně podávaných psychofarmak to jsou převážně formy s pozvolným uvolňováním aktivní látky, které zajišťují terapeuticky účinné hladiny bez výkyvů při minimální frekvenci podávání a snižují tak výskyt NÚ. Příkladem je nová OAD (once-a-day) forma trazodonu. V popředí zájmu jsou některé další formy, např. náplastová forma kognitiva rivastigminu.

V poslední době došlo také k oživení zájmu o látky, které byly používány před psychofarmakologickou érou, tj. opioidů a psychedelik. Lze předpokládat, že v budoucnosti bude jejich aplikace omezena na velmi specifické populace nemocných (13).

Perspektivní augmentační strategie u závažných psychických poruch

Augmentace protizánětlivě působícími látkami

Bylo prokázáno, že poruchy imunity včetně zánětlivých procesů hrají roli u depresivní i schizofrenní poruchy. Klinické studie prokázaly efekt protizánětlivých látek hlavně u nemocných s přítomností zánětlivých markerů (jako slibný marker se jeví hodnota C reaktivního proteinu, CRP). Bylo zkoušeno široké spektrum protizánětlivě působících látek, zatím však tato léčba není zabudována do léčebných postupů. Doposud

byla nejvíce zkoumána úloha zánětu u deprese. U somatických zánětlivých onemocnění (infekce, autoimunní choroby) je vyšší riziko rozvoje deprese, depresivní porucha spojená se zánětlivými projevy nereaguje dobře na monoterapii AD, zvýšení prozánětlivých markerů je spojeno s vyšší závažností deprese a neurovegetativními příznaky (porucha spánku, chuti k jídlu). Historicky byla zkoušena nejprve nesteroidní antiflogistika inhibující cyklooxygenázu, pak látky modulující cytokiny (15, 16). Nejnovější přehled identifikoval 53 randomizovaných, kontrolovaných studií, zaměřených na tuto problematiku u depresivní bipolární a schizofrenní a somatoformní poruchy. U depresivní a bipolární poruchy bylo nejúčinnější nesteroidní antiflogistikum celecoxib, antidiabetikum pro léčbu diabetu 2. typu pioglitazon a statiny, u schizofrenie tetra-cyklinové antibiotikum minocyklin a kyselina acetylsalicylová. Lze tedy předpokládat rozdílné mechanismy této augmentace (17). Na význam zánětlivých procesů u deprese poukázaly také zkušenosti s pandemií koronavirového onemocnění (covid-19) způsobené virem SARS-CoV-2. Po proděláním onemocnění byl pozorován vysoký výskyt deprese. Dle předběžných studií jsou v této situaci úspěšná SSRI, zřejmě přímo působící na zánětlivé projevy CNS způsobené SARS-CoV-2 (18).

LITERATURA

1. Ceskova E. The need to improve current psychopharmacotherapy before developing new drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1969-73.
2. Frazer A, Blier P. A neuroscience-based nomenclature (NbN) for psychotropic agents. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;12:yw066.
3. Ustohal L. Nová nomenklatura psychofarmak. *Psychiatr. praxi* 2016;17:98-102.
4. Češková E, Šilhán P, Kacířová I et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii, <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba>
5. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
6. Prokeš M, Suchoň J. Lékové interakce v psychiatrii – teorie a praxe *Psychiatr. praxi.* 2015;16:51-55.
7. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2021;54:5-17.
8. Bradley P, Shiekh M, Mehra V et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res.* 2018;96:100-107.
9. Corponi F, Fabbri C, Bitter I et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29:971-985.

Zdravý životní styl

Zahrnuje správnou výživu, tělesnou aktivitu, redukci stresu, organizaci volného času, sociální podporu. V popředí zájmu je zdravá výživa a tělesná aktivita. Provedené studie prokázaly, že obojí zvyšují efekt farmakoterapie na depresivní a schizofrenní příznaky. Omega 3 mastné kyseliny s dlouhým řetězcem jsou klíčové pro normální strukturu a fungování CNS. Jejich nízký příjem a nízké hladiny jsou spojeny s depresivní, bipolární a schizofrenní poruchou a s hyperkinetickým syndromem. Pravidelná tělesná aktivita zlepšila depresivní a schizofrenní příznaky, antropometrické parametry a aerobní kapacitu. Jejich cílené využití u nemocných se závažnými psychickými poruchami je malé (19).

Významnou komponentou zdravé výživy jsou také nutraceutika. Jsou to složky potravin s biologickými účinky a příznivým působením na lidský organismus, používají se jako doplněk běžné výživy. Nedávno byly vydány mezinárodní doporučené postupy pro užití nutraceutik (a fytoceutik) v psychiatrii. Z nutraceutik byl u omega 3 mastných kyselin, vitaminu D, probiotik, zinku, metylfolátu a s-adenyl methioninu prokázán augmentační efekt u léčených AD pro depresivní poruchu (20). Probiotika obsahují živé mikrobiální kultury, převážně laktobacily a bifidobakterie. Modulují pozitivně imunitní

odpověď. Intenzivně je studována interakce mezi střevním mikrobiomem, mozkovými strukturami a různými komponentami imunitního systému. Jejich výhodou je, že nevedou k farmakokinetickým interakcím a mají minimum NÚ (21). Střevní mikrobiom lze ovlivnit relativně snadno dietou, již zmíněnými doplňky stravy nebo také transplantací fekálního materiálu. Nedáno publikovaný přehled a metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií cílených na efekt probiotik prokázaly efekt přidatné léčby probiotiky na snížení depresivních příznaků (22).

Závěr

Počet jedinců, kterým jsou podávána psychofarmaka, hlavně AD, se neustále zvyšuje, zvyšuje se také počet nemocných vyšší věkové kategorie, u kterých je častá multimorbidita a polyterapie. V častém a dlouhodobém kontaktu jsou s nimi kromě jiných zdravotnických profesionálů zvláště lékárníci. Vzhledem k uvedeným trendům je nezbytné, aby měli základní znalosti o farmakologickém profilu základních léčiv, včetně farmakokinetiky, a mohli poskytnout základní informace s cílem „primum non nocere“.

macol. 2019;29:971-985.

10. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1525-1535.
11. Freudenreich O. What is the role of digital medicine for adherence monitoring in patients with serious mental illness? *J Clin Psychiatry.* 2022;83:22com14443.
12. Dodd S, Bauer M, Carvalho AF et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry.* 2021;22:483-494.
13. Ceskova E, Šilhán P. Novel treatment options in depression and psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:741-747.
14. McIntyre RS, Rosenblatt 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;178:383-399.
15. Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139:404-419.
16. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2020;11:160.
17. Fitton R, Sweetman J, Heseltine-Carp W, van der Feltz-

- Cornelis. Ch Anti-inflammatory medications for the treatment of mental disorders: A scoping review. *Brain Behav Immun Health.* 2022;26:100518.
18. Mazza MG, Raffaella Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;54:1-6.
19. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of „lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry.* 2020;19:360-380.
20. 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;23:424-455.
21. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A Review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78:1343-1354.
22. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: Adjunctive vs. stand-alone treatment. *J Clin Med.* 2021;10:647.