

Možnosti léčby farmakorezistentní deprese v běžné klinické praxi

Eva Češková^{1,2}, Petr Šilhán^{2,3}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²KNP LF Ostravské univerzity

³Oddělení psychiatrické FN Ostrava

Většina psychiatrů považuje za farmakorezistentní depresi při nedostatečné odpovědi na dvě adekvátní antidepresivní kúry. Pro účely výzkumné a testování různých farmakoterapeutických postupů bylo navrženo několik modelů zahrnujících více stupňů farmakorezistence. Tento článek se zabývá možnostmi léčby farmakorezistentní deprese v běžné klinické praxi. Patří k nim změna antidepresiva, augmentace a kombinace antidepresiv. U nemocných se závažnou depresí a suicidalitou přichází v úvahu rychle účinkující antidepresiva. Z augmentačních metod je nejvíce rozšířená augmentace antipsychotiky druhé generace. U části nemocných se zánětlivými markery se jeví vhodné protizánětlivé látky. Opomíjenou a dostupnou augmentací i u farmakorezistentní deprese je zdravý životní styl, hlavně tělesná aktivita a zdravá výživa. Běžná je také kombinace antidepresiv cílená nejčastěji na přetrvávající a převažující příznaky.

Klíčová slova: farmakorezistentní deprese, změna antidepresiva, multimodální antidepresiva, rychle účinkující antidepresiva, augmentace, protizánětlivé látky, zdravý životní styl, kombinace antidepresiv.

Treatment options for pharmacoresistant depression in routine clinical practice

Most psychiatrists consider depression to be pharmacoresistant in the setting of an inadequate response to two adequate antidepressant courses. For research purposes and for the testing of various pharmacotherapeutic strategies, several models involving more degrees of pharmacoresistance have been proposed. The present article deals with the treatment options for pharmacoresistant depression in routine clinical practice. They include antidepressant switching, augmentation, and combinations. In patients with severe depression and suicidality, fast-acting antidepressants are an option. The most widespread method of augmentation is that with second-generation antipsychotics. In a proportion of patients with inflammatory markers, anti-inflammatory agents appear to be suitable. Even in pharmacoresistant depression, healthy lifestyle, particularly physical activity and healthy diet, is a neglected and available augmentation option. A combination of antidepressants typically aimed at persisting and predominant symptoms is also common.

Key words: pharmacoresistant depression, antidepressant switch, multimodal antidepressant, fast-acting antidepressant, augmentation, anti-inflammatory agents, healthy lifestyle, antidepressant combination.

Úvod

Problematika farmakorezistentní deprese (treatment resistant depression, TRD) a její léčby byla opakovaně v naší odborné literatuře zpracována (1,2). Vývoj v této oblasti jde ale velmi rychle dopředu. Některé látky jsou zajímavé hlavně z hlediska teoretického, některé mají v sobě potenciál pro využití v běžné klinické praxi.

Za TRD považujeme depresi, u které není dosaženo klinicky relevantního efektu na základě dvou adekvátních léčebných kúr, to znamená podávání léku po dostatečnou dobu a v dostatečné dávce při dobré adherenci k léčbě. Konzervativnější přístup doporučuje změnu strategie po 4 týdnech obvyklých účinných dávek a dalších 1–2 týdnech maxi-

málních, ještě tolerovaných dávek (u absence jakékoliv reakce dříve). Pro výzkumné účely je k dispozici řada exaktnějších definic. Původní model zahrnoval několik úrovní rezistence, od neúspěchu jedné léčebné kúry po neúspěch elektrokonvulzivní terapie (3). Další model staví na optimalizaci léčby a počtu neúspěšných pokusů (4). Souery definuje TRD jako jaký-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.cesкова@gmail.com

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Psychiatr. praxi 2020; 21(3): 124–127

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2020

koliv terapeutický neúspěch adekvátní kúry a Fekadu používá multidimenzionální přístup zahrnující léčbu, závažnost onemocnění a trvání epizody (5, 6). Jednotlivé modely popsal recentně Voineskos (7). Důležité je i v běžné klinické praxi vyloučit pseudorezistenci, která může být dle ostravských zkušeností překvapivě vysoká. U hospitalizovaných pacientů ve FN Ostrava, předtím neúspěšně ambulantně léčených antidepresivy (AD), mělo 43 % z nich plazmatické koncentrace AD pod terapeutickým referenčním rozmezím a v 37 % byla zjištěna nedostatečná adherence (8).

Dělení antidepresiv

Dnes máme k dispozici řadu AD s individuálními farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi. Se vzrůstajícím počtem AD vznikla nutnost jejich klasifikace. Máme více parametrů, dle kterých je můžeme dělit: dle generací (vyšší generace jsou specifitější, lépe snášené), doby uvedení do praxe (klasická, novější), chemické struktury, dle mechanismu účinku (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu – SNRI apod.), počtu mechanismů účinku (uni-/multimodální), rychlosti nástupu účinku (rychle účinkující) a dle farmakologických cílů (transmitery, receptory, enzymy) – nová nomenklatura na bázi neurovědních poznatků. Informace o této nové klasifikaci shrnul v naší odborné literatuře nedávno Ustohal (9).

Přístupy v léčbě TRD

Podobně jako u jiných farmakorezistentních onemocnění lze sáhnout 1. ke změně stávající léčby, konkrétně změně AD; 2. k augmentaci; 3. ke kombinaci AD.

Změna AD

V této souvislosti si lze položit otázku, zda jsou některá AD v průměru účinnější. Síťová metaanalýza dvojité slepých studií, provedených od nástupu AD do r. 2016 v akutní léčbě, zahrnovala 522 studií, 116 477 jedinců a 21 AD. AD byla účinnější než placebo. Přímá srovnání ukázala, že agomelatin, amitriptylin, escitalopram, mirtazapin, paroxetin, venlafaxin a vortioxetin byly účinnější než ostatní AD (odds ratio, OR, poměr šancí se pohyboval od 1,19–1,96), zatímco fluoxetin, fluvoxamin,

reboxetin a trazodon byly nejméně účinné (OR 0,51–0,84). Pro klinickou interpretaci lze zjednodušeně považovat obě srovnávané skupiny při hodnotě OR = 1 za shodné v hodnoceném parametru, skupinu s hodnotou > 1 za účinnější a naopak. Z této studie vyplývá, že lze zvážit v rámci personalizovaného přístupu změnu za některé relativně účinnější AD (10). Detailní komentář k této studii byl publikován v r. 2019 (11).

Multimodální/multifunkční AD

Z AD, která jsou považována a někdy také klasifikována jako multimodální, je u nás dostupný vortioxetin a trazodon, přestože při volnějším přístupu by jako multimodální mohla být řazena i některá další antidepresiva, např. agomelatin. Vzhledem k faktu, že v jedné molekule příslušného AD jsou zahrnuty minimálně dva předpokládané mechanismy účinku, nabízí se možnost jejich aplikace u TRD. Bohužel však studie cílené na tuto specifickou subpopulaci nemocných s dostupnými multifunkčními AD provedeny nebyly. Volbu mezi nimi může ovlivnit řada aspektů. Vortioxetin výrazněji ovlivňuje kognitivní dysfunkci, trazodon působí výrazně anxiolyticky a agomelatin je vhodný u poruch spánku. U agomelatinu a vortioxetinu je preskripce omezena na obor psychiatrie, neurologie a sexuologie a léčba je hrazena při nedostatečné léčebné odpovědi a/nebo při výskytu nežádoucích účinků, které vedou k přerušení předchozí léčby. Trazodon včetně jeho nové formy s pozvolným uvolňováním je bez preskripčního omezení. Výhody monoterapie spočívají v jednoduchém dávkování spojeném s lepší adherencí. Na rozdíl od nejvíce používaných SSRI nesnižují multifunkční AD hedonii a emoční reaktivitu (nesnižují noradrenalinovou a dopaminovou transmissi s klinickými následky) (12).

V ČR byla provedena první observační prospektivní neintervennční studie s novou formou trazodonu s pozvolným uvolňováním zaměřená na zhodnocení jeho účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti u pacientů se středně těžkou a těžkou depresí v rutinní klinické praxi. Zapojeno bylo 8 center. Akutní léčba trvala 5 týdnů, další sledování bylo prováděno po 1 a 3 měsících. Trazodon by účinný jak u nemocných s neúspěšnou předchozí léčbou, tak jako první volba u aktuální epizody. Byl zjištěn

rychlý nástup účinku, překvapivě dobrá snášenlivost a významná redukce přídatné medikace anxiolytiky a hypnotiky (13). Trazodon je v této souvislosti zajímavý tím, že multimodálním AD se stává v závislosti na dávce a jeho nová forma s pozvolným uvolňováním dává možnost plně profitovat z jeho antidepresivního účinku, což může vysvětlovat jeho nižší účinnost ve výše uváděné síťové metaanalýze.

Rychle účinkující AD

První AD s rychlým nástupem účinku a antisuicidálním efektem u depresivních poruch včetně TRD byl ketamin. Ketamin je mj. antagonist NMDA (N-metyl-D-aspartát) glutamatergních receptorů a jeho antidepresivní efekt akceleroval zájem o glutamatergní systém. Přehled a metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s monoterapií intravenózní infuzí ketaminu (9 studií) ukázala, že při dávkách 0,2–0,5 mg/kg do týdne zareagovala pozitivně 1/5 léčených. Aplikace ketaminu s SSRI byla signifikantně účinnější než placebo, k významnému snížení suicidálních myšlenek došlo již do 24 hodin (14). Překážkou pro jeho rutinní aplikaci představovala nutnost intravenózní aplikace, proto začaly být zkoušeny jiné formy ketaminu, včetně intranazálního a sublingválního esketaminu. Intranazální forma prokázala signifikantní účinnost jako přídatná léčba k AD vůči placebo nejen v akutní studii u TRD, ale také signifikantně oddálila relaps v pokračovací studii. V úvodu léčby je doporučeno podávání 56 nebo 84 mg 2× týdně, při udržovací léčbě stejná dávka 1× týdně, pak 1× za 2 týdny. Z nežádoucích účinků bylo pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku a mírné disociační příznaky. Tato forma má vysokou biologickou dostupnost a pacient si může aplikovat sprej případně i sám (15).

V současnosti existuje více hypotéz antidepresivního působení ketaminu. Nejčastěji se předpokládá antagonizace NMDA receptorů na inhibičních interneuronech, což má za následek disinhibici glutamatergních pyramidových neuronů a zvýšení extracelulárního glutamátu v prefrontálním kortexu. Ta vede na molekulární úrovni k aktivaci glutamatergních receptorů α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové kyseliny (AMPA) a uvolnění BDNF (brain-derived neurotrophic factor),

mozkového neurotrofního faktoru důležitého pro neuroplasticitu. Zatím není zcela jasné, které další mechanismy se podílí na účinku ketaminu. Ketamin je také agonistou opioidních a dopaminových receptorů typu D_2 , inhibitorem serotoninového, dopaminového a noradrenergického transportéru, inhibitorem acetylcholinesterázy a antagonistou alfa7 nikotinových acetylcholinergních receptorů a muskarinových acetylcholinergních receptorů typu $M_{1,2,3}$. Nejvíce se diskutuje o jejich působení na opioidních receptorech (16). V tomto kontextu je zajímavé, že antidepresivní efekt mají také opioidy, které byly užívány už před příchodem monoaminergních AD. Existují také recentní práce s nízkými dávkami buprenorfinu u TRD, které ukazují na jeho možné antidepresivní působení samostatně či v rámci augmentace (17). Tyto výsledky je však třeba ještě potvrdit.

Augmentace

Efekt klasické augmentace lithiem a hormonů štítné žlázy je udáván u 50 % léčených, nicméně v poslední době nejsou tyto přístupy příliš používané. Nejčastější augmentační strategie v klinické praxi představuje přídatná léčba antipsychotiky druhé generace (AP2G).

Antipsychotika druhé generace

Již před 20 lety začala být používána v některých zemích fixní kombinace olanzapinu a fluoxetinu. Její efekt u TRD byl potvrzen v nedávno publikované metaanalýze (18). U nás je augmentace AP2G častá, i když v ČR je v této indikaci registrován pouze kvetiapin (jako augmentace i monoterapie). Jedním z důvodů jsou některé specifické vlastnosti AP2G. U obtížně ovlivnitelné úzkosti a poruch spánku volíme hlavně kvetiapin, resp. malé dávky olanzapinu, protože na rozdíl od benzodiazepinů nevedou k rozvoji závislosti. U únavy a ztráty motivace je vhodný aripiprazol, pokud se nezvolí bupropion nebo pokud tento není účinný. Tato rozhodnutí jsou podpořena otevřenými studiemi. Chybí dlouhodobé studie a problematické mohou být nežádoucí účinky, proto bývá augmentace AP2G preferována spíše krátkodobě. S antidepresivním působením AP2G je spojována jejich afinita k serotoninovým receptorům (19).

Augmentace antikonvulziv

Řada antikonvulziv byla u TRD studována, nejnadějnější se jeví lamotrigin. Provedené výsledky v této indikaci nejsou zcela konzistentní.

Augmentace protizánětlivými látkami

Deprese je z hlediska etiopatogeneze velmi heterogenní onemocnění a její teorie jsou odvozovány od různých úrovní rozvoje patologického procesu (genetické dispozice na jedné straně a farmakodynamiky úspěšné léčby na straně druhé), které samostatně nedokáží vysvětlit celkový obraz onemocnění. Zahrnuje mimo (epi)genetických teorií poruchy na neurotransmiterově-receptorové úrovni, alteraci HPA (hypothalamus-hypofýza-nadledvinky) osy či cirkadiálních rytmtů, zánětlivé procesy, poruchy neuroplasticity a neurogeneze, psychosociální faktory, ale třeba i změny mikrobiomu. Řada dat ukazuje právě na úlohu 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) (20).

Historicky byla zkoušena nejprve nesteroidní antiflogistika inhibující cyklooxygenázu, pak látky modulující cytokiny zahrnující antagonisty, inhibitory a monoklonální protilátky prozánětlivých cytokinů. Nedávná metaanalýza prokázala efekt modulátorů cytokinů u pacientů s depresí a chronickými zánětlivými projevy (21). Přehled 36 randomizovaných kontrolovaných studií s 10 000 léčenými zahrnoval 6 protizánětlivých látek s různými mechanismy protizánětlivého účinku. Nejvíce studií, celkem 13, bylo provedeno s nesteroidními antiflogistiky ($n = 4214$), 9 s inhibitory cytokinů ($n = 3345$), 7 se statiny ($n = 1576$), 3 s minocyklinem ($n = 151$), 2 s pioglitazonem ($n = 77$) a 2 s glukokortikoidy ($n = 59$). Tyto látky jako přídatná léčba i monoterapie byly signifikantně účinnější než placebo s výjimkou pioglitazonu. Jako přídatná léčba vedly častěji k lékové odpovědi a remisi. Zvláště nesteroidní antiflogistika, statiny a glukokor-

tikoidy jako přídatná léčba měly výrazný efekt a v krátkodobých studiích nedošlo k nárůstu nežádoucích účinků. Uvedené látky mají různé mechanismy účinku: inhibici cyklooxygenázy 2 (nesteroidní antiflogistika), inhibici prozánětlivých cytokinů a HPA osy (glukokortikoidy). Více mechanismů (pleiotropní efekt) mají např. statiny. Vzhledem k tomuto rozšiřují možnosti personalizovaného přístupu. U nemocného s TRD a kardiovaskulárním rizikem by mohla být vhodná augmentace statiny, s bolestivými stavy nesteroidními antiflogistiky (20). I když nejsou tyto látky zahrnuty do doporučených postupů, nabízí alternativní přístup u TRD s laboratorně stanoveným zvýšením prozánětlivých markerů.

Nefarmakologické přístupy

Z neurostimulačních metod je prokazatelně účinná u TRD elektrokonvulzivní léčba (považovaná za standard), repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a stimulace nervus vagus, jako augmentace i monoterapie. Aplikace rTMS je vázána na dostupnost přístroje, který mají k dispozici pouze některá psychiatrická zařízení. Lze ji provádět ambulantně, její efekt je relativně menší než elektrokonvulzivní terapie. Stimulace nervus vagus u nás pro použití v běžné klinické praxi dostupná není (22). Chronoterapie (léčba jasným světlem, spánková deprivace) je limítována krátkodobým účinkem.

Poměrně významnou roli hraje v léčbě depresivní poruchy také zdravý životní styl, jehož součástí jsou tělesná aktivita, správná výživa, sociální aktivity a schopnost redukovat stres.

Nutraceutika jsou běžně dostupná, nemocnými oblíbená a dobře snášená. Nutraceutika působí synergisticky s AD a mají vliv na mnoho biologických aktivit (23). Nejvíce pozornosti bylo věnováno omega-3 mastným kyselinám, které jsou již součástí řady zahraničních doporučených postupů (American Psychiatric Association, APA, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) a u nás součástí aktualizované verze Doporučených diagnostických a terapeutických postupů pro všeobecné praktické lékaře. Pro dobrou toleranci a dostupnost jsou omega-3 mastné kyseliny vhodné také u TRD, i když studií v této indikaci je málo.

Cvičení je prokazatelně účinná augmentace u závažných psychických poruch včetně deprese (24). I když u TRD studie chybí, má řadu výhod a může mít pozitivní efekt. Cvičení má minimum nežádoucích účinků, je laciné a široce dostupné. Snadno ho lze přizpůsobit individuální situaci.

Kombinace AD

Zpočátku psychofarmakologické éry byly kombinace AD málo časté. Starší AD měla podobný mechanismus účinku, některé kombinace nebyly bezpečné (inhibitory monoaminoxidázy a tricyklická AD). S dostupností specifických AD se staly kombinace AD častější a bezpečnější. Obvykle kombinujeme AD s rozdílnými mechanismy účinku. Randomizovaných kontrolovaných studií je však málo a výsledky jsou inkonzistentní. K výhodám této strategie patří, že nevyžaduje titraci, je zachován efekt předchozí léčby, a nástup účinku může být rychlý. Nevýhody zahrnují nežádoucí účinky, riziko lékových interakcí a z toho vyplývající nutnost pečlivého sledování (25). V nedávno publikované naturalistické studii pacienti s TRD dostávali po dobu 3 měsíců kombinaci dvou AD nebo AD augmentaci AP2G. Hodnocení bylo prováděno klasickými standardizovanými škálami. Z analýz výsledků vyplynulo, že u nemocných léčených augmentací AP2G bylo vyšší procentuální zastoupení nemocných s depresí s psychotickými rysy, komorbidní poruchou osobnosti a abúzem návykových látek a většího počtu neúspěšných antidepresivních kúr. Oba postupy vedly k signifikantní redukci depresivních příznaků dle použitých škál, avšak augmentace byla účinnější. Z toho opět vy-

plývá možnost cílené indikace augmentace AP2G (26).

Kombinace AD a psychoterapie

Kombinace farmakoterapie a psychoterapie může být účinná u řady nemocných s TRD. K nejvíce studovaným a doporučovaným patří kognitivně behaviorální terapie včetně jejích sofistikovanějších novějších modifikací (kognitivní terapie založená na všímavosti, „mindfulness-based cognitive therapy“) a interpersonální terapie. Kvalitních studií zabývajících se jejich účinností u TRD je málo. V nedávno publikované metaanalýze zaměřené na tuto problematiku nezjistili autoři signifikantní rozdíl psychoterapie oproti farmakoterapii, zjistili však mírný pozitivní efekt kombinace obou přístupů bez rozdílů mezi nejčastěji používanými psychoterapeutickými přístupy (27).

Závěry

Nejnovější České doporučené postupy diagnostiky a léčby, platné od června 2018, nejsou aktuálně pro depresivní poruchu včetně TRD na webových stránkách ČPS dostupné. Nejnovější mezinárodní doporučené postupy u TRD nejsou ve větší míře založeny na důkazech a jsou empirické (28, 29).

Na základě dostupné literatury, osobních zkušeností a situace v ČR lze doporučit při nedostatku jakékoliv reakce na nasazenou farmakoterapii změnu na AD s jinými nebo s více mechanismy účinku, při částečné reakci lze sáhnout k augmentaci. Konkrétní volba vychází z informací o nemocném, klinického obrazu, pacientových preferencí, dostupnosti léčby (včetně financí) a současných trendů. Depresivní porucha je z hlediska etiogeneze heterogenní. U TRD bychom měli na

základě klinických indicií zvážit, který z možných etiopatogenetických mechanismů hraje u konkrétního nemocného významnější roli a dle toho postupovat (u poruch cirkadiálních agomelatin, přes krátkodobý efekt i chronoterapeutické metody; u poruch osobnosti s úzkostnými rysy psychoterapeutický přístup; u komorbidit s bolestivými stavy protizánětlivé látky). Z farmakologických augmentačních metod jsou nejčastěji užívána atypická antipsychotika, i když některá z nich jsou zatížena nežádoucími metabolickými účinky zvláště při dlouhodobém podávání. Klasická augmentace lithiem je zvláště pro ambulantní praxi náročnější pro nutnost sledování hladin. Dostupnost a preference nemocného hrají roli hlavně u stimulačních metod. Naproti tomu zdravý životní styl má potenciál zlepšit TRD a kvalitu života nemocného a není problém s dostupností a finanční náročností. Z nejnovějších ověřených farmak je v popředí zájmu esketamin, jehož registraci lze v dohledné době očekávat i u nás. Řada farmak v doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu jednotlivých chorob včetně psychických je off-label, pokud však lékař má pro jejich volbu obhajitelné důvody, je akceptovatelná.

Obecně se ve farmakoterapii TRD pozornost přesouvá od monoaminergních látek ke glutamatergním, z patofyziologických procesů je v popředí zájmu zánět a jeho propojení s imunitou. Již dnes nám technický pokrok dává k dispozici množství měřitelných dat, která se učíme v rámci rozvíjející se precizní psychiatrie využívat pro exaktnější diagnostiku a hledání nových léčebných cílů. Využití těchto nových poznatků v praxi je zatím záležitostí budoucnosti.

LITERATURA

1. Bareš M, Novák T, Hejzlar M, et al. Rezistentní deprese II: základní principy a strategie léčba. *Psychiatrie* 2017; 21: 18–26.
2. Češková E. Současné a budoucí trendy ve farmakoterapii rezistentní deprese. *Čes slov Psychiatr* 2017; 113: 227–232.
3. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl 13): 23–29.
4. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 336–341.
5. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83–91.

6. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multi-dimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 177–184.
7. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 221–234.
8. Silhan P, Urinová R, Kacířová, et al. What does antidepressant drug level monitoring reveal about outpatient treatment and patient adherence? *Pharmacopsychiatry* 2019; 52: 78–83.
9. Ustohal L. Nomenklatura založená na neurověděch 2 (NbN-2). *Psychiatrie* 2018; 22: 204–208.
10. 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. *Lancet* 2018; 391(10128): 1357–1366.
11. Masopust J. Komentář ke studii. *Psychiatr praxis* 2019; 20: 32–33.
12. Culppepper L, Muskin PR, Stahl SM. Major depressive disorder: Understanding the significance of residual symptoms and balancing efficacy with tolerability. *Am J Med* 2015; 128 (Suppl 9): S1–S15.
13. Češková E, Sedova M, Kellnerová R, Starobova O. Once-a-day trazodone in the treatment of depression in routine clinical practice. *Pharmacology* 2018; 102: 206–212.

Další literatura u autorky a na www.praktickelekarenstvi.cz