

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-