

Upotreba esketamina u psihijatriji

Halilović, Emio

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:792357>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Emio Halilović
Upotreba esketamina u psihijatriji
Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu (abecednim redoslijedom):

5-HIAA – engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*; 5-hidroksiindol-octena kiselina

5-HT – engl. *5-hydroxytryptamine*; 5-hidroksitriptamin/serotonin

ACTH – engl. *adrenocorticotropic hormone*; adrenokortikotropni hormon

AMPA – engl. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*; α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

BDI – *Beck's Depression Inventory*; Beckov inventar depresije

BDNF – engl. *brain-derived neurotrophic factor*; moždani neurotrofni čimbenik

BPD – engl. *borderline personality disorder*; granični poremećaj ličnosti

CGI-SS-r – *Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised*; Revidirana skala Kliničkog globalnog utiska – Intenzitet suicidalnosti

COMT – engl. *catechol-O-methyltransferase*; katekol-O-metiltransferaza

CRF - engl. *corticotropin-releasing factor*; kortikotropin-oslobađajući čimbenik

CRP – engl. *C-reactive protein*; C-reaktivni protein

DA – dopamin

DAT – engl. *dopamine transporter*; dopaminski prijenosnik

DALY – engl. *disability-adjuster life year*; godina života prilagođena na onesposobljenost

DOPA – engl. *dihydroxyphenylalanine*; dihidroksifenilalanin

DSEA – dualni serotoniniski antidepresivi

DSM-5 – *Diagonostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*; Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje

EKT – engl. *electroconvulsive therapy*; elektrokonvulzivna terapija

EPDS – *Edinburgh Postnatal Depression Scale*; Edinburška postnatalna skala depresije

ERK – engl. *extracellular signal-regulated kinases*; ekstracelularnim signalom-regulirana kinaza

FDA – *Food and Drug Administration*; Uprava za hranu i lijekove

fMRI – engl. *functional magnetic resonance imaging*; funkcionalna magnetna rezonancija

GABA – engl. *gamma-aminobutyric acid*; gama-aminomaslačna kiselina

GBD – *Global Burden of Disease*; Globalno opterećenje bolešću

GSK-3 – engl. *glycogen synthase kynase-3*; glikogen sintaza kinaza 3

HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*; Hamiltonova skala za depresiju

HPA – engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*; hipotalamo-hipofizna-adrenalna os

IFN – engl. *interferon*; interferon

IL – engl. *interleukin*; interleukin

IPPMA – inhibitori ponovnog unosa monoamina

IPPNADA – inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamina

IPPSENA - selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

LSD – engl. *lysergic acid diethylamide*; dietilamid lizergne kiseline

MADRS – *Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale*; Montgomery- Åsberg skala za depresiju

MAO – engl. *monoamine oxidase*; monoaminooksidaza

MAO I – engl. *monoamine oxidase inhibitors*; inhibitori monoaminooksidaze

MAPK – engl. *mitogen-activated protein kinase* mitogen-aktivirana protein kinaza

MDD – engl. *major depressive disorder*; veliki depresivni poremećaj

MHPG – engl. *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol*; 3-metoksi-4-hidroksifeniglikol

MKB-10 – 10. Međunarodna klasifikacija bolesti

MKB-11 – 11. Međunarodna klasifikacija bolesti

MR – engl. *magnetic resonance*; magnetska rezonancija

MSM – *Maudsley Staging Method*; Maudsleyjeva metoda stupnjevanja

mTORC1 – engl. *mammalian target of rapamycin complex 1*; sisavski cilj za rapamicin kompleks 1

NA – noradrenalin

NASSA – noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi

NDRI – engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*; inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamina

NET – engl. *norepinephrine transporter*; noradrenalinski prijenosnik

NMDA – engl. *N-methyl-D-aspartate*; N-metil-D-aspartat

PET – engl. *positron emission tomography*; pozitronska emisijska tomografija

PPPSE – pojačivači ponovnog unosa serotonina

SARI – serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog unosa serotonina

SERT – engl. *serotonin transporter*; serotoninski prijenosnik

SIPPNA – selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina

SIPPS – selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina

SNRI – engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*; selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina

SPECT – engl. *single-photon emission computed tomography*; kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona

SSRI – engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*; selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina

STAR*D – *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*; Sekvencirane alternative liječenja za ublažavanje depresije

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – engl. *tricyclic antidepressant*; triciklički antidepresiv

TNF – engl. *tumor necrosis factor*; čimbenik tumorske nekroze

TRD – engl. *treatment-resistant depression*; terapijski rezistentna depresija

TRH – engl. *thyrotropin-releasing hormone*; tireotropin-oslobađajući hormon

TrkB – engl. *tropomyosin receptor kinase B*; tropomiozin receptor kinaza B

TSH – engl. *thyroid-stimulating hormone*; tiroidni stimulirajući hormon

YLD – engl. *years of healthy life lost due to disability*; godine zdravog života izgubljene zbog onesposobljenosti

Sadržaj

1.	Sažetak	
2.	Summary	
3.	Uvod	1
4.	Depresija	2
4.1.	Definicija i epidemiologija.....	2
4.2.	Etiologija – neurobiologija depresije.....	4
4.2.1.	Neuroanatomska teorija.....	4
4.2.2.	Neurotransmitska (monoaminska) teorija	5
4.2.3.	Neuroendokrinološka teorija	8
4.2.4.	Neuroimunološka teorija	9
4.2.5.	Genska predispozicija.....	10
4.3.	Klinička slika i dijagnostika.....	12
4.4.	Liječenje	14
4.4.1.	Farmakološko liječenje	14
4.4.2.	Psihoterapija.....	19
5.	Farmakološka svojstva esketamina	20
5.1.	Farmakodinamska svojstva esketamina	21
5.2.	Farmakokinetička svojstva esketamina.....	23
5.3.	Nuspojave i kontraindikacije upotrebe esketamina	25
6.	Pregled i opis upotrebe esketamina prema indikacijama u psihijatriji 27	
6.1.	Terapijski rezistentna depresija (TRD)	27
6.2.	Veliki depresivni poremećaj (MDD) s akutnim suicidalnim ideacijama i ponašanjem.....	30
7.	Primjena esketamina u budućnosti	31
8.	Zaključak	34
9.	Zahvale.....	35
10.	Literatura	37
11.	Životopis	52

1. Sažetak

Upotreba esketamina u psihijatriji

Emio Halilović

Depresija je poremećaj raspoloženja od kojeg u svijetu boluje više od 280 milijuna ljudi te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Karakterizira je sniženo raspoloženje, smanjenje energije i umor te nedostatak volje i zadovoljstva. Pacijenti koji boluju od depresije imaju smanjeno društveno i radno svakodnevno funkcioniranje. Temelj liječenja depresije čine antidepresivi. Zbog dostupnosti širokog spektra farmakoloških i nefarmakoloških opcija, između 70 i 90% pacijenata postiže zadovoljavajući terapijski odgovor, dok preostali pacijenti ispunjavaju kriterije za terapijski rezistentnu depresiju (TRD). TRD predstavlja veliki izazov za čitavo društvo te nemogućnost postizanja remisije uzrokuje veliku disfunkcionalnost pacijenata i njihovih obitelji, kao i velike financijske izdatke u zdravstvenom sustavu. U Republici Hrvatskoj odobren je brzodjelujući antidepresiv esketamin u intranazalnom spreju za liječenje TRD-a. Esketamin je S-enantiomer ketamina i nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartatnog receptora (NMDA) te ima veći afinitet za receptore od ketamina. Osim za TRD, esketamin je odobren za liječenje velikog depresivnog poremećaja sa suicidalnim ideacijama i ponašanjem. U liječenju se može davati u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI, SIPPS) ili selektivnim inhibitorima ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI). Najčešće nuspojave su vrtoglavica, disocijacija, mučnina, somnolencija i povišenje krvnog tlaka. Duljina trajanja nuspojava je najčešće do 2 sata nakon primjene esketamina. Trenutno se istražuje i za liječenje anksioznosti, bipolarnu depresiju, graničnog poremećaja ličnosti, postpartalne depresije i drugih psihičkih poremećaja. Iako je dokazano da je esketamin efikasan i siguran lijek, nužno je nastaviti istraživati kako bi se potpuno razjasnio njegov mehanizam djelovanja te umanjila moguća terapijska rezistencija kod pacijenata.

Ključne riječi: Esketamin; Liječenje; Psihijatrija

2. Summary

The use of esketamine in psychiatry

Emio Halilović

Depression is a mood disorder from which more than 280 million people worldwide suffer and represents a major public health problem. It is characterized by lowered mood, reduced energy, and fatigue, as well as a lack of will and pleasure. Patients suffering from depression have reduced social and occupational daily functioning. The cornerstone of treatment are antidepressants. Given the availability of a wide range of pharmacological and non-pharmacological treatments, 70 to 90 % of patients achieve a satisfactory therapeutic response, while the remaining patients meet the criteria for treatment-resistant depression (TRD). TRD presents a major challenge for the entire society, and the inability to achieve remission causes significant dysfunction for patients, and their families, as well as large financial expenses in the healthcare system. In the Republic of Croatia, a fast-acting antidepressant, esketamine, in a nasal spray, has been approved for the treatment of TRD. Esketamine is the S-enantiomer of ketamine and a non-competitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) and has a higher affinity for the receptors than ketamine. Besides TRD, esketamine is approved for the treatment of major depressive disorder with suicidal ideation and behavior. In treatment, it can be given in combination with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). The most common side effects are dizziness, dissociation, nausea, somnolence, and increased blood pressure. The duration of side effects is usually up to 2 hours after the administration of esketamine. It is currently being investigated for the treatment of anxiety, bipolar depression, borderline personality disorder, postpartum depression, and other psychiatric disorders. Although it has been proven that esketamine is an effective and safe drug, it is necessary to continue research to clarify its mechanism of action fully and to reduce possible therapeutic resistance in patients.

Keywords: Esketamine; Treatment; Psychiatry

3. Uvod

Depresija je poremećaj raspoloženja koji se smatra jednim od najčešćih psihičkih poremećaja u 21. stoljeću te predstavlja iznimno kompleksan javnozdravstveni problem. Definira se kao stanje sniženog raspoloženja, gubitka zadovoljstva i interesa za svakodnevne aktivnosti, smanjenja energije i povećanog zamaranja, praćeno promjenama kognitivnih i vegetativnih funkcija (1). Posljedica depresije je smanjena mogućnost ili nemogućnost svakodnevnog funkcioniranja u svakom aspektu – obiteljskom, radnom, socijalnom i emocionalnom. Depresija je prepoznata i opisana još u antičkoj Grčkoj kao „melankolija“ te su zabilježeni najraniji pokušaji njenog liječenja poput terapije glazbom, različitim biljkama i grupnim ili individualnim razgovorima. Tijekom idućih 2000 godina su se definiranje depresije, njenih uzroka i pokušaji liječenja mijenjali uslijed nedostatnog razumijevanja funkcioniranja mozga. Pedesetih godina 20. stoljeća kliničkim opservacijama prepoznato je da lijekovi iproniazid i rezerpin imaju utjecaj na raspoloženje pacijenata, što je bio uvod u monoaminsku teoriju depresije (2). Daljnjim razvojem tehnologije i neuroznanosti postignut je napredak u razumijevanju etiologije i liječenju depresije.

Antidepresivi su postali temeljna terapija srednje teške i teške depresivne epizode. Iako treba uzeti u obzir da se njihov učinak može razlikovati na individualnoj razini, sve studije su pokazale da su oni učinkovitiji od placeba. U literaturi postoje različite klasifikacije antidepresiva prema mehanizmu djelovanja, a u ovom preglednom radu će se opisati 14 grupa antidepresiva (3). Usprkos velikom broju terapijskih opcija, između 10 i 30 % pacijenata nema zadovoljavajući odgovor na antidepresivnu terapiju, čime ispunjavaju kriterije za terapijski rezistentnu depresiju (engl. *treatment-resistant depression*, TRD) (4). TRD je podtip velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD) u kojem nije postignut zadovoljavajući odgovor na dva antidepresiva različitog mehanizma djelovanja u optimalnoj dozi i trajanju između 6 do 12 tjedana (5). S obzirom na to da depresiju prati visoka razina morbiditeta i mortaliteta, nastavljaju se istraživanja novih lijekova s drugačijim mehanizmom djelovanja. Jedan od takvih lijekova je esketamin, brzodjelujući antidepresiv, koji je Američka uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila 2019. godine za liječenje TRD-a. Za razliku od klasičnih antidepresiva, esketamin djeluje ponajprije na glutamatni sustav u mozgu kao neselektivni i nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*, NMDA) receptora. Cilj

ovog preglednog rada je prikazati dosadašnje spoznaje o uporabi esketamina kod depresivnih poremećaja.

4. Depresija

4.1. Definicija i epidemiologija

Prema 10. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) depresija pripada poremećajima raspoloženja koji su označeni kategorijama od F30 do F39. Postoji više podjela depresije, a najvažnije su njene podjele na: unipolarnu i bipolarnu (ovisno je li depresija samostalni poremećaj ili se javlja u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja), nepsihotičnu i psihotičnu (ovisno o postojanju psihotičnih simptoma), tipičnu i atipičnu (ovisno o postojanju uobičajenih simptoma), suicidalnu i nesuicidalnu (ovisno o postojanju suicidalnosti) te egzogenu, endogenu i simptomatsku (ovisno o načinu nastajanja). U slučaju da se depresija javlja prvi put, ona se smatra prvom epizodom, a za svaku iduću depresija se smatra povratnom.

11. Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB-11) službeno je ušla u upotrebu od 1. siječnja 2022. godine te se klasifikacija i grupiranje bolesti temelje na zajedničkoj biološkoj osnovi i stresnim životnim okolnostima. Poremećaji raspoloženja klasificirani su kao bipolani i drugi srodni poremećaji i depresivni poremećaji. Pojedinačna epizoda depresivnog poremećaja dobila je oznaku 6A70, ponavljajući depresivni poremećaj nosi oznaku 6A71, a oznaka 6A72 predstavlja kronični poremećaj raspoloženja – distimiju.

Prema studiji Globalno optećenje bolešću (*Global Burden of Disease*, GBD) iz 2019. godine, više od 280 milijuna ljudi boluje od depresije. GBD je depresiju stavila na 13. mjesto među vodećim uzrocima onesposobljenosti u svijetu prema broju godina života prilagođenih na onesposobljenost (engl. *disability-adjuster life year*, DALY), a prva je među svim mentalnim poremećajima. Prema broju godina zdravog života izgubljenih zbog onesposobljenosti (engl. *years of healthy life lost due to disability*, YLD), depresija je svrstana na 2. mjesto. Nadalje, incidencija depresije je u stalnom porastu. GBD studija iz 1990. godine pokazala je kako je 170 milijuna ljudi tada bolovalo od depresije. U usporedbi s 280 milijuna oboljelih od depresije u 2019. godini, to

predstavlja porast od 110 milijuna u 30 godina. Uzevši u obzir porast sveukupne svjetske populacije, prevalencija depresije iznosila je 1990. godine 3,2 %, a 2019. godine 3,6 %. Depresija se kod žena skoro dva puta češće javlja nego kod muškaraca. Prema istoj studiji, na svjetskoj razini od depresije boluje 109 milijuna muškaraca i 170 milijuna žena (6).

U Republici Hrvatskoj 400 000 ljudi boluje od depresije. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2022. godini zbog depresije je hospitalizirano 9,9 % pacijenata. Prosječno trajanje liječenja iznosilo je 22,5 dana, a broj hospitalizacija žena bio je veći nego hospitalizacija muškaraca (Ž:M 1,7:1). Najviša stopa hospitalizacije je u dobi između 40 i 59 godina (7).

Većinom je depresija kronična bolest u kojoj se relapsi, prema studiji Solomon i sur., javljaju nakon godine dana u 25 % pacijenata, 2 godine u 42 % i 5 godina u 60 % (8). Ovisno o broju depresivnih epizoda, pacijenti imaju veći rizik za relaps bolesti. Pacijenti s jednom depresivnom epizodom imaju rizik od 60% da će doživjeti relaps, pacijenti s dvije depresivne epizode imaju 70 % rizik, a s tri ili više epizoda imaju rizik od 90 % (9).

4.2. Etiologija – neurobiologija depresije

Na temelju brojnih istraživanja razvijene su mnoge teorije koje nastoje objasniti uzrok depresije. Modeli etiologije depresije nastoje integrirati složenu povezanost između bioloških i psihosocijalnih čimbenika te se dijele na biološke, psihološke i socijalne. Međutim, unatoč brojnim teorijama, stvarni uzrok depresije i dalje ostaje nepoznat.

4.2.1. Neuroanatomska teorija

Zahvaljujući napretku neuroslikovnih metoda krajem 20. i u 21. stoljeću postalo je moguće istražiti anatomske i funkcionalne promjene mozga kod pacijenata oboljelih od depresije. U istraživanjima mozga su korištena magnetna rezonancija (engl. *magnetic resonance*, MR), funkcionalna magnetna rezonancija (engl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*, PET) i kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona (engl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT). Iako nije moguće identificirati točna mjesta odgovorna za pojavu i simptomatologiju depresije, kod pacijenata postoji razlika u morfologiji i funkcijama mozga u odnosu na zdravu populaciju.

Na temelju metaanalize Koolschijn i sur., koja je uključila 64 studije MR mozga kod pacijenata oboljelih od MDD-a, dokazano je značajno smanjenje volumena struktura sive tvari. Najveća redukcija volumena bila je u frontalnom režnju u prednjem cingulatnom i orbitofrontalnom korteksu. Smanjena su i područja hipokampusa, putamena i nukleusa kaudatusa (10). Na strukturne promjene mozga, pogotovo hipokampusa, koji je visokoo sjetljiv na stres, utječe vrijeme trajanja bolesti kao i stresni događaji iz djetinjstva, što je dokazala studija Vythilingam i sur. (11). Smanjenje volumena hipokampusa također utječe na izostanak odgovora na liječenje antidepressivima (12, 13). Ipak, mnoge studije su pokazale kako antidepressivi potiču hipokampalnu neurogenezu te povećavaju volumen cijelog mozga (14, 15, 16).

Osim propadanja sive tvari, depresija je povezana s poremećajem mikroarhitekture bijele tvari, ponajprije s propadanjem korpusa kalozuma i gornjeg longitudinalnog fascikulusa (17).

Redukcija sive i bijele tvari utvrđena neuroslikovnim studijama potvrđuje se histopatološkim promjenama. Takve promjene se očituju u broju, gustoći te veličini

neurona i glija stanica u prefrontalnom korteksu, prednjem cingulatnom korteksu i amigdali (18).

4.2.2. Neurotransmitorska (monoaminska) teorija

Početak monoaminske teorije depresije zabilježen je 50-ih godina 20. stoljeća kada se intenzivno istraživao dietilamid lizergne kiseline (engl. *lysergic acid diethylamide*, LSD). Tada je primijećeno kako LSD blokira periferne serotoninske receptore što je bio uvod u istraživanje njegovog utjecaja na središnji živčani sustav (SŽS) (19, 20). Zatim je opservirano kako antihipertenziv rezerpin smanjuje raspoloženje pacijenata te uzrokuje depresiju. Tijekom istraživanja rezerpina otkrivene su povećane koncentracije metabolita serotonina, 5-hidroksiindol-octene kiseline (engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA), u urinu, što je znanstvenike navelo na razmišljanje kako rezerpin utječe na monoamine odnosno na serotonin i noradrenalin (21). Također, prekursor noradrenalina, dihidroksifenilalanin (engl. *dihydroxyphenylalanine*, DOPA), napravio je reverziju promjena koje je uzrokovao rezerpin (21). Antituberkulotici iproniazid i izoniazid dali su doprinos monoaminskoj teoriji na temelju njihovog mehanizma inhibicije monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase*, MAO) te posljedičnog smanjenja depresivnih simptoma (2). Daljnjim napretkom znanosti došlo je do razvoja tricikličkog antidepresiva (engl. *tricyclic antidepressant*, TCA) imipramina, koji inhibira ponovni unos noradrenalina i serotonina (22). Na temelju spomenutih otkrića, nastavlja se razvoj novih antidepresiva čiji mehanizam djelovanja se zasnivao na monoaminskoj teoriji.

Monoaminska teorija zasniva se na konceptu da depresiju uzrokuje deficit monoamina (serotonina, noradrenalina i dopamina).

Serotonin (5-HT)

Serotonin ili 5-hidroksitriptamin (engl. *5-hydroxytryptamine*, 5-HT) je najistraživaniji monoamin u nastojanju otkrivanja etiologije depresije. Nastaje iz aminokiseline triptofana, a razgrađuje ga MAO u 5-HIAA koji se može mjeriti u cerebrospinalnoj tekućini te je indikator za sklonost suicidalnom ponašanju (23), zlouporabi psihoaktivnih tvari te impulzivnom i agresivnom ponašanju (24). U regulaciji ponovnog unosa i koncentracije serotonina u sinapsi sudjeluje serotoninski prijenosnik (engl.

serotonin transporter, SERT) na presinaptičkom neuronu, čija je inhibicija temeljni mehanizam funkcioniranja selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI-ja, SIPPS-a).

Noradrenalin (NA)

Noradrenalin (NA) se sintetizira iz aminokiseline tirozina, a u njegovoj razgradnji sudjeluju katekol-O-metiltransferaza (engl. *catechol-O-methyltransferase*, COMT) i MAO. Noradrenalin ima važnu ulogu u poremećajima koncentracije, učenja i manjka energije. Pronađene su i povišene i snižene koncentracije njegovog metabolita, 3-metoksi-4-hidroksifeniglikol (engl. *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol*, MHPG), u plazmi i urinu. Studija Beckmann i sur. je pokazala kako su snižene razine MHPG u urinu korelirale s boljim odgovorom pacijenata na terapiju imipraminom (25). Isto tako, presinaptički α_2 -adrenoreceptori imaju ulogu u patogenezi depresije. Dokazano je kako je gustoća tih receptora povećana u frontalnom korteksu, hipotalamusu, hipokampusu i amigdali kod pacijenata koji su počinili suicid (26). Također, povećana je njihova gustoća i na trombocitima (27) te je liječenje antidepresivima povezano sa smanjenjem gustoće receptora (28). Ponovni unos i koncentraciju noradrenalina regulira noradrenalinski prijenosnik (engl. *norepinephrine transporter*, NET), čijom inhibicijom je dokazan antidepresivan učinak, što je bio temelj razvitka novih skupina antidepresiva s takvim djelovanjem.

Dopamin (DA)

Dopamin (DA), kao i noradrenalin, nastaje iz aminokiseline tirozina, a razgrađuju ga MAO i COMT. Već je u prošlom stoljeću prepoznato kako dopamin ima esencijalnu ulogu u sustavu nagrađivanja (29). Kasnijim istraživanjima utvrđeno je da anhedonija, koja predstavlja jedan od glavnih simptoma depresije, povezana s poremećajem sustava nagrađivanja i dopaminskog sustava (30). PET studije su pokazale kako pacijenti s depresijom i anhedonijom imaju značajno nižu količinu dopaminskog transportera (engl. *dopamine transporter*, DAT) u odnosu na zdrave pojedince (31), a SPECT studije su pokazale kako pacijenti s depresijom imaju povećano vezanje D2 receptora u strijatumu (32). Na temelju uloge dopamina u anhedoniji, razvijeni su antidepresivi koji inhibiraju ponovni unos dopamina. Važno je imati na umu kako su studije pokazale da antidepresivi koji djeluju na serotoninergički sustav poput

fluoksetina i escitaloprama smanjuju dopaminsku transmisiju, što uzrokuje neadekvatan terapijski odgovor (33, 34).

Osim navedenih razloga, kod depresivnih pacijenata zamijećena je „up-regulacija“, odnosno hipersenzitivnost monoaminskih receptora koja je nastala kao posljedica smanjene razine serotonina, noradrenalina i dopamina.

Usprkos tome što je na temelju monoaminske hipoteze izrađen više skupina antidepresiva koji se i danas koriste u liječenju, teorijom se može objasniti depresija samo kod manjeg broja pacijenata koji su skloni suicidalnom ponašanju te imaju anhedoniju, poremećaj koncentracije i manjak energije. Nemogućnost potpunog objašnjenja etiologije depresije teorijom monoamina potaknula je razvoj istraživanja drugih neurotransmitora te neurotrofnih čimbenika.

Glutamat

Glutamat je anionski oblik glutaminske kiseline i glavni je ekscitatorni neurotransmitor u mozgu. Djeluje na ionotropne i metabotropne receptore. Predstavnicima ionotropnih receptora su NMDA i alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina (engl. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*, AMPA), a metabotropnih su mGluR. Zamijećeno je u istraživanjima kako glutamat ima ulogu u sinaptičkoj plastičnosti te učenju i pamćenju (35). Na temelju animalnih studija procjene djelovanja ketamina i drugih antagonista NMDA receptora, poput memantina, zamijećen je antidepresivni učinak i uloga glutamatne neurotransmisije u depresiji (36, 37). Također, lijekovi koji inhibiraju otpuštanje glutamata (lamotrigin i riluzol) su pokazali antidepresivni učinak (38).

Gama-aminomaslačna kiselina (GABA)

Gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) je glavni inhibitorni neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu koji nastaje sintezom iz glutamata. Postoje dvije vrste receptora: GABA-A i GABA-B. GABA ima važnu ulogu u proliferaciji, migraciji i diferencijaciji neurona tijekom razvoja mozga. Isto tako, sudjeluje u procesima učenja, pamćenja i neuroplastičnosti (39). Najjači dokaz za poremećaj GABA-e u depresiji su njene smanjene razine u plazmi (40), cerebrospinalnoj tekućini (41) te frontalnom i okcipitalnom korteksu (42). Smanjene

razine GABA-e uzrokuju redukciju gustoće i veličine GABA interneurona (43) te su povezane s nastankom TRD-a (44). Osim učinka na depresiju, inhibicija GABA-e ima ulogu u insomniji te anksioznosti kao komorbiditetima depresije (45). Na temelju tog otkrića, razvoj antidepresiva je usmjeren prema pokušaju modulacije GABA-A receptora. Primjer takvog antidepresiva je breksanolon koji je FDA odobrio za liječenje postpartalne depresije.

Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF)

Moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) je protein iz superporodice neurotrofina. Najviše je eksprimiran u hipokampusu, amigdali, cerebralnom korteksu i hipotalamusu. Sudjeluje u regulaciji neurogeneze kao i u diferencijaciji i popravku neurona (46). Studije na životinjama su pokazale kako infuzija BDNF-a ima antidepresivno djelovanje, što je bio temelj neurotrofne hipoteze (47). Istraživanja su dokazala kako dugotrajna izloženost stresu uzrokuje smanjenje ekspresije BDNF-a te atrofiju hipokampusa (48). Lee i sur. su 2007. godine proveli studiju gdje su dokazali smanjenu plazmatsku koncentraciju BDNF-a kod pacijenata s neliječenom depresijom (49). Kao dodatna potvrda neurotrofne hipoteze, dokazano je kako svi antidepresivi povišuju razinu BDNF-a te time potiču neurogenezu (50).

4.2.3. Neuroendokrinološka teorija

Poznato je da stresogeni čimbenici u ranom djetinjstvu i kronični stres sudjeluju u patogenezi depresije (51). Iako je stresna reakcija normalan fiziološki odgovor organizma, dugotrajna izloženost može imati ozbiljne posljedice. Tijekom normalnog stresnog odgovora dolazi do aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). Naime, iz paraventrikularne jezgre hipotalamusa luči se kortikotropin-oslobađajući čimbenik (engl. *corticotropin-releasing factor*, CRF) koji potiče lučenje adenokortikotropnog hormona (engl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) iz hipofize. Naposljetku se iz nadbubrežne žlijezde luči kortizol čija razina u pacijenata s depresijom može biti povišena između 20 i 80 % u odnosu na zdravu populaciju. Produljena hiperkortizolemija uzrokuje atrofiju hipokampusa te supresiju neurogeneze (52), što dovodi do slabljenja inhibitornog učinka hipokampusa i disregulacije HPA osi kao i do smanjenja razine

BDNF-a (48). Ipak, treba napomenuti da se poremećaj osi ne nalazi kod svih pacijenata, nego samo kod njih 50 % (53).

Osim disregulacije HPA osi, dolazi i do poremećaja osi hipotalamus-hipofiza-štitnjača. To se može očitovati abnormalnim odgovorom tiroidnog stimulirajućeg hormona (engl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) na lučenje tireotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH), povišenom razinom TRH-a u likvoru te prisutnošću pozitivnih protutijela na štitnjaču (54). Teoriju disregulacije navedene osi potvrđuje smanjenje depresivnih simptoma primjenom niskih doza hormona štitnjače (55).

4.2.4. Neuroimunološka teorija

Istraživanja razina upalnih citokina u pacijenata oboljelih od depresije pokazala su kako je imunski sustav važan dio patofiziologije depresije. Dokazano je kako su povišene razine proupalnih markera poput interleukina 1 (engl. *Interleukin 1*, IL-1), IL-6, čimbenika tumorske nekroze α (engl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), TNF- β 1 i C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein*, CRP) u depresiji, što predstavlja temelj teorije da je u depresiji prisutna upala niskog stupnja (56). Također, povišene razine proupalnih markera u pacijenata s depresijom su niže nego u pacijenata s infektivnim ili autoimunim bolestima (56). Dodatna potvrda neuroimunološke teorije očituje se u studijama u kojima je pacijentima s malignom bolesti apliciran interferon α (engl. *interferon α* , IFN- α). Terapija je dovela do porasta razine IL-6, TNF- α i do depresivne simptomatologije (57, 58).

Čimbenici koji mogu precipitirati upalu i potaknuti nastanak depresije su somatske bolesti, dugotrajna izloženost stresu, poremećaji spavanja te iatrogeno (npr. terapija IFN- α). Na proizvodnju i sekreciju citokina utječe aktivacija HPA osi uslijed odgovora na stres. Nadalje, sinteza proupalnih citokina potiče daljnju aktivaciju HPA osi poticanjem daljnjeg lučenja CRF-a i ACTH-a te nadbubrežne žlijezde na lučenje kortizola. Iako prirodno postoji negativna povratna sprega kortizolom na aktivaciju HPA osi, tijekom dugotrajnog stresa dolazi do njenog poremećaja te na taj način citokini povećavaju rezistenciju perifernih receptora na glukokortikoide (59). Treba naglasiti da su citokini u perifernoj krvi hidrofilni i ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru osim ako ne postoji njeno oštećenje koje će povećati njenu permeabilnost. Usprkos tome,

citokini mogu utjecati na centralni živčani sustav poticanjem sinteze i lučenja prostaglandina (60). Osim perifernih citokina, astrociti i mikroglialne stanice izlučuju centralne citokine. Neuron hipotalamusa, hipokampusa i drugih dijelova mozga također mogu izlučivati citokine.

Citokinska aktivnost (ponajprije IL-1) može utjecati na neurotransmitske sustave. IL-1 aktivira indolamin-2,3-dioksidogenazu koja razgrađuje triptofan, prekursor serotonina, u kinurenin, čime se mijenja serotonergički sustav (61). Kinurenin je prekursor kinolinske kiseline koja je agonist NMDA receptora te postiže svoju neurotoksičnost poticanjem oksidativnog stresa. Kinolinska kiselina potiče astrogliozu i time povećava razinu proupalnih citokina (poput TNF- α i IL-6) koji, iako nisu neurotoksični, uzrokuju apoptozu oligodendrocita (62, 63). Povećanje razine proupalnih citokina, CRF-a i ACTH-a, može dovesti i do fizičkih simptoma poput gubitka apetita i energije, manjka koncentracije i poremećaja spavanja (64). Metaanaliza Liu i sur. iz 2019. godine proučavala je odnos između razine citokina u pacijenata oboljelih od depresije i odgovora na antidepresivnu terapiju. Pacijenti s boljim terapijskim odgovorom imali su od početka nižu razinu IL-8, koji je kemotaktički čimbenik za neutrofile i medijator upale, te je antidepresivna terapija značajno smanjila razine drugih citokina poput IL-5 i TNF- α (65).

Na kraju, jedna od mogućih terapijskih opcija za liječenje depresije s povišenim perifernim upalnim parametrima mogla bi biti inhibicija proupalnih citokina, što je dokazano u istraživanjima monoklonalnih protutijela za TNF- α , kada je postignut antidepresivni efekt u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti, ankilozantnog spondilitisa te psorijaze s komorbiditetom depresije (66, 67, 68).

4.2.5. Genska predispozicija

Prve studije o mogućoj genskoj predispoziciji za depresiju napravljene su prije 80-ak godina. Istraživanja su rezultirala 2 do 3 puta većim rizikom za obolijevanje od depresije u obiteljima pacijenata s depresijom u odnosu na opću populaciju. Također, longitudinalna retrospektivna kohortna studija iz 2016. godine, koju su proveli Weissman i sur., pokazala je kako potomci obitelji s dvije generacije oboljele od depresije imaju još veći rizik za razvoj mentalnog poremećaja (69). Međutim, unatoč postojanju genske podloge i činjenici da je depresija poligenska bolest, trenutno nije

pronađen nijedan gen ni lokus koji je u izravnoj korelaciji s depresijom. Većina studija temeljila se na istraživanju monoaminskih neurotransmitora, BDNF-a te polimorfizma gena koji reguliraju njihov metabolizam i funkciju receptora. Jedan od najistraživanijih polimorfizama je gen za SERT koji se nalazi na 17. kromosomu. Najvažniji funkcionalni polimorfizam nalazi se u promotorskoj regiji 5-HTTLPR (engl. *serotonin-transporter-linked polymorphic region*, 5-HTTLPR) koji sadrži S alel (engl. *short*, S) i L alel (engl. *long*, L). S alel je povezan s manjom ekspresijom SERT mRNA i posljedično smanjenom ekspresijom prijenosnika serotonina, što će uzrokovati slabiji ponovni unos serotonina (70). Takvi homozigoti imat će slabiji odgovor na liječenje SIPPS-ima (71).

Istraživanja polimorfizma gena za BDNF najviše su usmjerena na supstituciju valina (Val) u metionin (Met) na 66. kodonu molekule DNA (Val66Met). Metioninski alel uzrokuje poremećaj u sazrijevanju BDNF-a te posljedično njegovu smanjenu aktivnost (72). Nositelji metioninskog alela imaju veći rizik obolijevanja od depresije te težu kliničku sliku.

Uz genetsku predispoziciju, epigenetički mehanizmi sudjeluju u patogenezi depresije. Općenito, epigenetički mehanizmi uključuju modifikaciju histona, metilaciju DNA i nekodirajuće RNA. Epidemiološka studija Kesslera i sur. pokazala je kako su stresni događaji u djetinjstvu povezani s povećanim rizikom za razvoj poremećaja raspoloženja ili anksioznih poremećaja (73). Klengel i sur. nastojali su u svom radu objasniti povezanost genetskih i okolišnih čimbenika. Smatra se kako dugoročno okolišni čimbenici mogu modificirati gensku funkciju bez promjena u sekvenci DNA, utjecajem na ekspresiju gena i njihovu transkripciju (74). Posljedično, na taj način epigenetičke promjene utječu na neurotransmitorski sustav, neuroplastično te disfunkciju glija stanica, sudjelujući u nastanku depresije (75).

4.3. Klinička slika i dijagnostika

Prema MKB-10 klasifikaciji, prilikom definiranja depresije i njezine težine moraju biti prisutni sljedeći simptomi (A-simptomi): depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva (anhedonija) te umor ili smanjena energija. Dodatni česti simptomi (B-simptomi) depresije su: poremećaj spavanja, poremećaj koncentracije, smanjeno samopouzdanje, ideje krivnje, pesimističan pogled na budućnost i suicidalno razmišljanje ili ponašanje. U depresiji su prisutni i tjelesni simptomi poput gubitka teka i tjelesne mase (minimalno 5 % u zadnjih mjesec dana), smanjenja libida, jutarnje pogoršanje depresije, psihomotorna usporenost ili nemir te rano buđenje. Pod pojmom „atipični simptomi depresije“ smatraju se pojačan tek, porast tjelesne mase, osjećaj težine u udovima, pojačana osjetljivost u interpersonalnim kontaktima, hipersomnija i pogoršanje simptoma navečer.

Iako klinička slika varira od osobe do osobe kao i klinički tijek, ipak postoje sličnosti. Promatranjem pacijenata s depresijom može se zamijetiti kako su često pognutog držanja te im je lice tužno. Njihovo raspoloženje je depresivno te su bez interesa i motivacije. Usporeni su i često nisu u stanju obavljati svakodnevne aktivnosti. Teško održavaju koncentraciju, a prilikom razgovora izražavaju beznade, vlastitu bezvrijednost ili sumanute ideje krivnje. Često se žale na konstantan osjećaj tuge, gubitak životne motivacije te izostanak užitka na ugodne podražaje. Svjesni su vlastite bolesti te su kritični prema sebi.

Pacijenti mogu imati i druge tjelesne simptome poput opstipacije, suhoće ustiju, bolova po različitim dijelovima tijela, otežanog disanja te palpitacija u slučaju anksioznosti ili napada panike.

Dijagnoza depresije postavlja se prema kriterijima dijagnostičkog priručnika MKB-10, koji je objavila Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), i pete revizije Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (*Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*), koji je objavila Američka psihijatrijska udruga. U zemljama članicama SZO se koristi MKB-10, dok MKB-11 još nije u upotrebi.

Prema MKB-10 depresivni poremećaji označeni su šiframa F32 za prvu depresivnu epizodu te F33 za povratni depresivni poremećaj. Za dijagnosticiranje prve epizode simptomi moraju trajati minimalno 2 tjedna i to veći dio dana u svakom danu, a za povratni depresivni poremećaj potrebno je više epizoda između kojih je postojalo razdoblje bez simptoma.

Epizode se dijele na blage, umjereno teške i teške.

Blage depresivne epizode imaju minimalno 4 simptoma među kojima su 2 iz A-skupine i 2 iz B-skupine. Takvi pacijenti imaju blažih teškoća u radnom i socijalnom funkcioniranju.

Umjerena depresivna epizoda ima najmanje 5 simptoma među kojima su 2 iz A-skupine te 3 iz B-skupine uz umjeren poremećaj funkcioniranja. Kod pacijentica ovaj oblik može imati atipične simptome.

Za dijagnozu teške depresivne epizode bez psihotičnih simptoma potrebno je 7 simptoma od kojih su 3 iz A-skupine i 4 iz B-skupine. Pacijenti s teškim epizodama žale se na pojačane tjelesne tegobe, nesanicu te su potpuno izgubili radnu sposobnost. Postoji i oblik teške epizode sa psihotičnim simptomima gdje su prisutne sumanutosti, halucinacije, hipohondrijski doživljaj tjelesnih simptoma ili depresivni stupor.

Kako bi se pratilo stanje pacijenata, razvijeni su brojni mjerni instrumenti i upitnici. Najčešće se koriste Hamiltonova skala za depresiju (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D), Montgomery-Åsberg skala za depresiju (*Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) i Beckov inventar depresije (*Beck's Depression Inventory*, BDI).

4.4. Liječenje

Postoje dva modaliteta liječenja depresije – farmakološki i psihosocijalni, koji uključuje psihoterapiju i socioterapijske metode. Farmakološko liječenje, tj. antidepresivi, temeljna je terapija za srednje teške i teške depresivne epizode. Iako još nije otkriven pokazatelj ili biljeg pomoću kojeg bi se mogao odrediti odgovor na antidepresive, potrebno je redovito pratiti stanje pacijenata te procijeniti terapijski odgovor. Svakom pacijentu potrebno je prilagoditi terapiju ovisno o spolu, dobi, kliničkoj slici i komorbiditetima. Za liječenje prve depresivne epizode potrebna je godina dana kontinuiranog uzimanja terapije, a za rekurentne epizode 3 do 5 godina (76).

Postoji više klasifikacija antidepresiva, a to su: podjela po kemijskoj strukturi, generacijama, brzini djelovanja i mehanizmu djelovanja. U ovom preglednom radu bit će navedena klasifikacija koja prema mehanizmu djelovanja dijeli antidepresive u 14 različitih skupina (3). Važno je naglasiti kako antidepresivi imaju odgođen učinak, odnosno za početak njihovog učinka potrebno je minimalno 2 do 4 tjedna, a maksimalni učinak postiže se tek nakon 12. tjedna (77). Odgođeni učinak objašnjava se potrebom prilagodbe autoreceptora, tj. centralnih presinaptičkih 5-HT_{1A} autoreceptora u nucleus raphe, koji reguliraju serotoninergičku transmisiju, te 5-HT_{1B} autoreceptora na presinaptičkim završetcima. Uslijed početnog djelovanja antidepresiva i aktivacije spomenutih receptora, sinteza i oslobađanje serotonina u sinapsu opada. U periodu između 2. i 12. tjedna dolazi do adaptacije i desenzitizacije autoreceptora te se aktivnost serotoninergičkih neurona povećava, kao i količina serotonina u sinapsi u odnosu na početak liječenja.

Također, liječenje depresije nije ograničeno samo na psihofarmake, nego ih je moguće kombinirati s psihoterapijom, što se, prema metaanalizi iz 2014. godine Cuijpers i sur., optimalno zbog boljeg terapijskog odgovora (78).

4.4.1. Farmakološko liječenje

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO I)

MAO je enzim koji se nalazi u dva oblika, MAO-A koja djeluje na 5-HT i NA te MAO-B koja djeluje na feniletilamin i DA. Inhibitori monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAO I) inhibicijom enzima sprječavaju pretvorbu 5-HT, NA i DA u svoje metabolite, čime povećavaju njihove koncentracije u sinapsi. Inhibitori MAO-a

dijele se na neselektivne i ireverzibilne (predstavnik: fenelzin) te selektivne i reverzibilne inhibitore koji djeluju na MAO-A (moklobemid) i MAO-B (selegilin). MAO I imaju brojne nuspojave, među kojima su najčešće suhoća usta, mučnina, glavobolja i nesanica. U interakciji s hranom koja sadrži tiramin (npr. sir) MAO I mogu uzrokovati hipertenzivne krize (79).

Inhibitori ponovnog unosa monoamina (IPPMA)

Inhibitori ponovnog unosa monoamina (IPPMA) se prema svojoj strukturi dijele na tricikličke i netricikličke, a prema mehanizmu djelovanja na selektivne i neselektivne. Triciklički antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressant*, TCA) postižu svoj antidepresivni efekt djelovanjem na 5 neurotransitorskih sustava; inhibiraju ponovni unos 5-HT i NA djelovanjem na SERT i NET, blokiraju adrenergičke α_1 receptore te imaju antihistaminski i antimuskarinski učinak. Glavni predstavnici TCA su amitriptilin, dezipramin, imipramin, klomipramin, maprotilin, protriptilin. TCA se smatraju lijekovima druge linije zbog potencijalno velikog toksičnog djelovanja te uzrokuju porast intraokularnog tlaka, zamućenje vida, somnolenciju, opstipaciju i ataksiju (80).

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SIPPS/SSRI)

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SIPPS) predstavljaju prvu liniju terapije depresije. Kao što njihovo ime kaže, svoje djelovanje postižu inhibicijom ponovnog unosa serotonina blokiranjem SERT-a te posljedičnim povećanjem koncentracije serotonina u sinapsi. Za razliku od TCA, SIPPS-i imaju minimalni afinitet za vezanje za α_1 , α_2 , β , histaminske H1, muskarinske i dopaminske postsinaptičke receptore. Također, ne potiču presinaptičko lučenje serotonina. Predstavnici su: citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i sertralin. Dobro su podnošljivi te imaju manje nuspojava od TCA. Najčešće nuspojave su vrtoglavica, porast tjelesne mase, seksualna disfunkcija, nesanica i umor (81).

Selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina (SIPPNA)

Selektivni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina (SIPPNA) su antidepresivi koji imaju sličan princip djelovanja kao SIPPS-i, a to je da svoj učinak postižu blokadom NET-a, čime povećavaju koncentraciju noradrenalina u sinapsi. Također, ova skupina ima minimalan afinitet za druge receptore neurotransmitera poput serotonina i dopamina. Glavni predstavnik SIPPNA je reboksetin. Nuspojave su slične kao i u

većine antidepresiva prve linije uz dodatnu mogućnost nastanka glaukoma, agitacije i anksioznosti (82).

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (IPPSENA/SNRI)

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) su skupina antidepresiva koja inhibira ponovni unos 5-HT i NA blokiranjem SERT-a i NET-a. SNRI nemaju antikolinergični i antihistaminski učinak te imaju veliku učinkovitost. Glavni predstavnici su venlafaksin, koji u manjim dozama primarno djeluje na SERT, a u većim i na NET, te duloksetin, koji ima podjednaki učinak na oba prijenosnika neovisno o dozi. Najčešće nuspojave su nesanica, tremor, hipertenzija i smanjen libido (83).

Inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamina (IPPNADA/NDRI)

Inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i dopamina (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*, NDRI) djeluju potpuno zaobilazeći serotoninergički neurotransmiterski sustav blokiranjem NET-a i DAT-a. Glavni predstavnik ove skupine je bupropion. Bupropion spada u drugu liniju terapije depresije te se daje uslijed simptoma proizašlih iz nedostatka dopamina poput anhedonije, nemogućnosti postizanja koncentracije i pseudodemencije. Osim toga, bupropion se koristi kao terapija za prestanak pušenja. Budući da izostaje djelovanje na 5-HT sustav, manja je mogućnost nuspojava poput povećanja tjelesne mase i seksualne disfunkcije (84).

Dualni serotoninski antidepresivi (DSEA)/serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog unosa serotonina (SARI)

Dualni serotoninski antidepresivi (DSEA) imaju dvostruki utjecaj na serotoninergički sustav – antagonisti su 5-HT₂ receptora te inhibiraju ponovni unos serotonina blokiranjem SERT-a. Kao svojevrsna nadogradnja funkcije SIPPS-a, DSEA ne uzrokuju nuspojave karakteristične za SIPPS-e poput nesаницe, anksioznosti i seksualne disfunkcije. Najpoznatiji predstavnici su trazodon i nefazodon. Dobro su podnošljivi te imaju sedativni učinak, što znači da imaju i hipnotičku ulogu. Najčešće nuspojave su somnolencija, glavobolja i ortostatska hipotenzija (85).

Noradrenergični i specifični serotoninski antidepresivi (NASSA)

Glavni predstavnici ove skupine su mirtazapin i mianserin. Mirtazapin je antagonist α_2 receptora, čime pojačava noradrenergičku i serotoninergičku neurotransmisiju te je antagonist 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora, čime prevenira agitaciju, seksualne disfunkcije, mučninu i povraćanje. Inhibicijom 5-HT₂ receptora postiže povoljan sedativni i anksiolitički učinak. Također, mirtazapin ima nizak afinitet za muskarinske, kolinergičke i dopaminergičke receptore (86).

Mianserin je antagonist 5-HT₂ i α_2 receptora te, kao i mirtazapin, djeluje na sličan način kod pacijenata s agitiranom depresijom i depresijom u kojoj su uključeni poremećaji spavanja. Glavne nuspojave su somnolencija, povećani apetit i porast tjelesne mase (87).

Pojačivači ponovnog unosa serotonina (PPPSE)/modulatori unosa serotonina

Pojačivači ponovnog unosa serotonina (PPPSE) funkcioniraju tako da pojačavaju ponovni unos 5-HT-a te imaju indirektan utjecaj na dopaminski i glutamatni sustav. Također, sprječavaju morfološke promjene hipokampusa uslijed dugotrajnog odgovora na stres, poput dendritičke atrofije, te potiču neurogenezu. Glavni predstavnik je tianeptin, za koji je dokazano da je ujedno i agonist μ opioidnih receptora. Terapija tianeptinom se dobro podnosi, a najčešće nuspojave su glavobolja, euforija i nesanica (88, 89).

Melatoninsko-serotoninski antidepresivi/agonisti melatoninskih receptora i antagonist 5HT_{2c} receptora

Melatoninsko-serotoninski antidepresivi djeluju agonizmom na melatoninske receptore tipa 1 i 2, čime dolazi do stabilizacije cirkadijurnog ritma. Glavni predstavnik je agomelatin, koji je također antagonist 5-HT_{2C} receptora, čime se indirektno pojačava aktivnost DA i NA. Osim toga, prekliničke studije su pokazale da dugotrajna terapija agomelatinom potiče proliferaciju stanica, neurogenezu te utječe na HPA os. Agomelatin ima povoljan klinički profil, a prema studiji Montgomery i sur. nagli prekid terapije ne dovodi do sindroma ustezanja (90).

Kliničke studije su pokazale kako djelovanje agomelatina nastupa puno brže od sertralina te je terapijski odgovor bolji u odnosu na sertralin nakon 6 tjedana. Nuspojave su rjeđe u odnosu na druge skupine antidepresiva, a najčešći su gastrointestinalni simptomi, hiperhidroza i umor (91).

Multimodalni antidepresivi

Pod pojmom multimodalni antidepresivi podrazumijeva se skupina lijekova koja djeluje preko metabotropnih i ionotropnih receptora te inhibicije ponovnog unosa monoamina. Glavni predstavnik ove skupine je vortiooksetin, koji inhibira SERT, tj. ponovni unos serotonina, agonist je 5-HT_{1A} receptora, parcijalni agonist 5-HT_{1B} receptora i antagonist 5-HT_{1D}, 5-HT₃ i 5-HT₇ receptora. Vortiooksetin se jako dobro tolerira, a najčešće nuspojave su mu mučnina i glavobolja, dok su seksualna disfunkcija i povećanje tjelesne mase izuzetno niski (92).

Inhibitori glutamatnih NMDA receptora

Za razliku od ostalih antidepresiva koji imaju odgođeni učinak, antidepresivni učinak u ovoj skupini započinje brzo, tj. unutar nekoliko sati od same primjene. Taj učinak postiže se antagonizmom NMDA receptora, dezinhibicijom glutamatnih neurona i povećanom stimulacije AMPA receptora (93). Glavni predstavnik skupine je esketamin, o kojem će se detaljnije pisati u daljnjim poglavljima.

Modulatori GABA-A receptora

Glavni predstavnik ove grupe je breksanolon, koji je prvi put odobren 2019. godine za liječenje postpartalne depresije. Postiže antidepresivni i anksiolitički učinak pozitivnom alosteričkom modulacijom GABA-A receptora, čime se pojačava tonička inhibicija neurona, tj. smanjuje njihova ekscitabilnost. Breksanolon je formuliran kao solubiliziran alopregnanolon. Alopregnanolon je prirodni metabolit progesterona koji proizvode žuto tijelo i posteljica tijekom trudnoće. Alopregnanolon djeluje kao modulator GABA-A receptora, a nakon trudnoće njegove razine padaju, što uzrokuje simptome postpartalne depresije. Stabilizacijom fluktuacije alopregnanolona breksanolon postiže antidepresivni učinak. Najčešće nuspojave lijeka su sedacija, crvenilo i suha usta (94).

Agonisti σ 1 receptora

Ova skupina antidepresiva, kao i esketamin i breksanolon, spada u brzodjelujuće antidepresive. Jedini predstavnik ove grupe je dekstrometorfan, inače antitusik, koji se daje u fiksnoj kombinaciji s bupropionom, inhibitorom citokrom P450 2D6 enzima. Osim utjecaja na NMDA receptore (kao kod esketamina), dekstrometorfan utječe na

σ_1 receptore, što modulira neurotransmisiju glutamata i monoamina. Iako točan mehanizam djelovanja modulacije i utjecaja na neurogenezu još nije potpuno objašnjen, teorija je da se to postiže regulacijom ulaska kalcija iz endoplazmatskog retikuluma u mitohondrije, što smanjuje apoptozu i oštećenje neurona te potiče neurogenezu. FDA ga je odobrio 2022. godine. Nuspojave su blage do umjerene i uključuju vrtoglavicu, glavobolju, proljev, somnolenciju i hiperhidrozu (95).

4.4.2. Psihoterapija

Liječenje pacijenata s depresijom i njihov klinički odgovor nije samo jednodimenzionalan prikaz djelovanja antidepresiva. To je međuodnos bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika. Potrebno je imati na umu da neuspjeh farmakološke terapije ne mora nužno biti posljedica nedovoljnog učinka lijeka, već može indicirati potrebu za dodatnom intervencijom poput psihoterapije.

Psihoterapija je psihološka metoda liječenja psihičkih poremećaja u okviru koje psihoterapeut pokušava liječiti emocionalne, ponašajne ili probleme osobnosti, čime olakšava psihičku patnju pacijenata. Danas postoji više od 450 različitih tehnika psihoterapije. S obzirom na cilj liječenja, dijele se na suportivne, reedukativne i rekonstruktivne psihoterapije (96).

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) je strukturirana i vremenski ograničena terapija u kojoj su psihološki problemi orijentirani na identifikaciju problema, ispitivanje alternativa, prepoznavanje povezanosti emocija, misli i ponašanja te promjenu kognitivnih i bihevioralnih obrazaca. Studija Driessena i sur. iz 2010. godine pokazala je kako je KBT superiorna u odnosu na kontrolne uvjete te efikasna za akutno liječenje depresije (97).

Metaanaliza Cuijpersa i sur. iz 2023. godine analizirala je 409 randomiziranih kontroliranih istraživanja s 52 702 pacijenta. Rezultati su pokazali da je KBT u liječenju depresije efikasnija od drugih vrsta psihoterapije, uz napomenu o maloj razlici u učinkovitosti. Kombinirano liječenje KBT-om i psihofarmacima pokazalo se dugoročno i kratkoročno efikasnijim u odnosu na isključivo KBT ili samo lijekove (98). Ipak, treba posebno naglasiti da je u studiji Cuijpersa i suradnika razlika između KBT-a i drugih vrsta psihoterapije izuzetno mala te da mnoge metaanalize dokazuju kako su svi

psihoterapijski pravci podjednako učinkoviti, jer efikasnost ovisi o terapijskom savezu između psihoterapeuta i pacijenta (99).

5. Farmakološka svojstva esketamina

Esketamin (Spravato) je novi brzodjelujući antidepresiv koji je FDA odobrio 2019. godine. Ipak, njegova povijest ne počinje tada, već 1956. godine kada je sintetiziran fenciklidin (100). Prilikom istraživanja na životinjama, fenciklidin je pokazao anestetički učinak uz brojne nuspojave. S ciljem stvaranja novog anestetika s manje nuspojava, 1962. godine sintetiziran je ketamin, analog fenciklidina (101). Nakon uspješne primjene ketamina u anesteziji i analgeziji, 1975. godine primijećeno je da ketamin pokazuje antidepresivni učinak u istraživanjima na životinjama (102).

Dodatno je potvrđeno antidepresivno djelovanje ketamina kroz poboljšanje depresivne simptomatologije kod osoba ovisnih o ketaminu. Mehanizam djelovanja ketamina kao antagonista NMDA receptora uočen je u istraživanju Anisa i sur. 1983. godine (103). Na kraju, nakon više desetljeća istraživanja antidepresivnog djelovanja ketamina, tvrtka Janssen Pharmaceutical u Sjedinjenim Američkim Državama sintetizirala je esketamin u obliku nazalnog spreja za liječenje terapijski rezistentne depresije.

5.1. Farmakodinamska svojstva esketamina

Esketamin je neselektivni i nekompetitivni antagonist NMDA receptora, ionotropnog glutamatnog receptora, na GABA neuronima. Esketamin ima visok afinitet za GluN2B podjedinicu sinaptičkih NMDA receptora koji se nalaze na inhibitornim interneuronima. Time se smanjuje koncentracija GABA-e u sinaptičkoj pukotini, zbog čega se dezinhibiraju piramidalni neuroni te dolazi do pojačanog lučenja ekscitatornog glutamata (93).

Osim na sinaptičke NMDA receptore, esketamin se veže i za ekscitacijsko mjesto glutamata GluN2B podjedinice na ekstrasinaptičkim NMDA receptorima koji se nalaze na dendritima blizu glijalnih stanica (104). Oslobođeni glutamat djeluje i na postsinaptičke NMDA receptore te na AMPA receptore, čijom aktivacijom započinje intracelularna kaskada, gdje najprije dolazi do depolarizacije i aktivacije kalcijevih kanala ovisnih o naponu, što potiče oslobađanje BDNF-a iz vezikula te stimulaciju tropomiozin receptor kinaze B (engl. *tropomyosin receptor kinase B*, TrkB), koja aktivira sisavski cilj za rapamicin kompleks 1 (engl. *mammalian target of rapamycin complex 1*, mTORC1) i mitogen-aktiviranu protein kinazu/ekstracelularnim signalom-reguliranu kinazu (engl. *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinases*, MAPK/ERK). Aktivacijom tog puta potiče se sinteza sinaptičkih proteina koji igraju ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i sazrijevanju neurona. Jednako tako, aktivacija mTORC1 potiče novu sintezu BDNF-a, koji potiče rast dendrita i sinaptički prijenos (105). Ovaj učinak ima veliku ulogu u brzom antidepresivnom odgovoru esketamina u usporedbi s antidepresivima prve linije.

Također, studije su pokazale kako esketamin u usporedbi s ketaminom ima 3 do 4 puta veći afinitet za NMDA receptore i veću učinkovitost u svom djelovanju (106). Osim utjecaja na NMDA, AMPA receptore i BDNF, istraživanje na majmunima Hashimota i sur. iz 2017. i PET studija Vollenweidera i sur. dokazali su da esketamin ima utjecaj na dopaminergičnu transmisiju. To je postignuto smanjenjem potencijala vezanja dopaminskih D2/3 receptora u strijatumu, što je uzrokovalo porast koncentracije ekstracelularnog dopamina, što bi moglo biti odgovorno za psihotomimetički učinak esketamina (107, 108). Također, poznato je da poremećaj dopaminergične transmisije povezan s anhedonijom smanjuje intenzitet anhedonije djelovanjem esketamina na dopamin.

Treba imati uvijek na umu kako je esketamin enantiomer ketamina za koji su istraženi drugi mehanizmi djelovanja koji bi mogli biti povezani s antidepresivnim učinkom.

Naime, jedan od mogućih mehanizama ketamina uključuje kaskadu glikogen sintaze kinaze-3 (engl. *glycogen synthase kinase-3*, GSK-3), čiju funkciju modulira litij. GSK-3 sudjeluje u regulaciji aktivacije AMPA receptora. Povećana fosforilacija GSK-3, koju uzrokuje ketamin, aktivira AMPA receptor i potiče mTOR kaskadu koja rezultira antidepresivnim učinkom. Fosforilacija GSK-3 potvrđena je u istraživanjima i na animalnim modelima i na ljudima (109, 110).

5.2. Farmakokinetička svojstva esketamina

Esketamin je S-enantiomer racemičnog ketamina, a njegovo kemijsko ime je (S)-2-(o-klorofenil)-2-(metilamino)cikloheksanon hidroklorid.

Esketamin je odobren za liječenje pacijenata u obliku intranazalnog spreja. Iako u znanstvenim istraživanjima postoji i njegova intravenska varijanta, ona još nije dostupna kao odobrena terapijska opcija u Republici Hrvatskoj.

Prilikom intranazalne primjene esketamina moguće je davati doze od 28 mg, 56 mg i 84 mg. Davanjem doze od 84 mg esketamina, apsorbira se 48 % lijeka. Esketamin se u plazmi može izmjeriti nakon 7 minuta od primjene terapije, a vrijeme potrebno za maksimalnu plazmatsku koncentraciju iznosi između 20 i 40 minuta. Otprilike 45 % cjelokupne koncentracije esketamina je vezano za plazmatske proteine i ne ovisi o funkciji jetre i bubrega. Potrebno je naglasiti kako se esketamin ne akumulira u plazmi nakon višestruke upotrebe i ne inhibira P-glikoproteinski prijenosni sustav.

Esketamin se većinom metabolizira u jetri procesom N-demetilacije od kojeg nastaje metabolit noresketamin. Citokromi P450 koji su odgovorni za metabolizam esketamina su CYP2B6 i CYP3A4.

Nakon intranazalne primjene, poluvrijeme eliminacije esketamina iznosi između 7 i 12 sati, a esketamin se većinom izlučuje urinom i fecesom, pri čemu se 1 % aplicirane doze eliminira nepromijenjeno u urinu.

Postoje farmakokinetičke interakcije u kojima određeni lijekovi utječu na koncentraciju i učinak esketamina. Inhibitori jetrenih enzima CYP3A4 poput klaritromicina povećavaju maksimalnu plazmatsku koncentraciju esketamina za 11 %. Induktori jetrenih enzima CYP3A4 i CYP2B6 poput rifampicina smanjuju maksimalnu koncentraciju esketamina u plazmi za 17 %. Također, važno je napomenuti kako esketamin može utjecati na druge lijekove. Tako intranazalna primjena esketamina ima učinak smanjenja koncentracije midazolama za 16 %.

Kod pacijenata starijih od 65 godina, budući da imaju sporiji metabolizam, maksimalna plazmatska koncentracija doze od 28 mg esketamina veća je za 18 %, a za dozu od 84 mg esketamina veća je za 67 % u usporedbi s mlađim pacijentima. Stoga bi kod pacijenata starijih od 65 godina trebalo započeti liječenje s najnižom dozom esketamina i postepeno je povećavati. Nema značajnih razlika u farmakokinetici esketamina u odnosu na spol i tjelesnu masu, pri čemu je poluvrijeme eliminacije slično u obje skupine pacijenata.

Kod pacijenata sa zatajenjem bubrega, maksimalna koncentracija esketamina je viša za 20 % do 26 %, dok je s jetrenim oštećenjem iznosi 8 %. U obje skupine pacijenata nije potrebno prilagoditi dozu lijeka.

Kod pacijenata koji boluju od alergijskog rinitisa, moguća je primjena esketamina bez prilagodbe doze. Kod takvih pacijenata dolazi do povećane apsorpcije te smanjenja vremena potrebnog za dostizanje maksimalne plazmatske koncentracije s 32 minute na 22 minute. Također, lijekovi za terapiju alergijskog rinitisa poput oksimetazolina i mometazona nisu utjecali na farmakokinetiku esketamina (111, 112).

5.3. Nuspojave i kontraindikacije upotrebe esketamina

U dosadašnjim istraživanjima i kliničkoj praksi, esketamin se pokazao kao siguran lijek bez stvaranja ovisnosti kod pacijenata.

Većina studija esketamina (TRANSFORM-1-3 i SUSTAIN-1 i -2) pokazala je kako su dvije najčešće nuspojave vrtoglavica i disocijacija. Vrtoglavica se pojavljuje kod više od 30 % pacijenata te je bitno da pacijenti ostanu ležati tijekom terapije. Disocijacija, nuspojava o kojoj se najviše govori, zabilježena je kod više od 25 % pacijenata, često blažeg do umjerenog intenziteta, dok je manje od 4 % slučajeva bila jakog intenziteta. Simptomi disocijacije nestaju najčešće unutar 2 sata nakon primjene esketamina, a intenzitet se smanjuje višestrukim primjenama terapije. Ostale moguće psihičke nuspojave uključuju anksioznost, osjećaj euforije, konfuziju, iritabilnost, te ponekad derealizaciju i halucinacije. Između 10 i 20 % pacijenata može osjetiti somnolenciju ili sedaciju, koja se također smanjuje 2 sata nakon primjene terapije. Unatoč smanjenju sedacije, preporučuje se da pacijenti ne upravljaju vozilima isti dan kad prime esketamin (113, 114, 115, 116, 117).

Česte nuspojave su mučnina (27 % pacijenata), glavobolja (23 %), te disgeuzija (poremećaj okusa). Esketamin uzrokuje tranzijentno povišenje krvnog tlaka, dosežući maksimum 40 minuta nakon primjene, s trajanjem do 2 sata. Tijekom terapije esketaminom važno je redovito mjeriti krvni tlak pacijenata. U slučaju vrijednosti tlaka višeg od 140/90 mmHg prije primjene lijeka, potrebno je sniziti tlak ili odgoditi aplikaciju.

Iako je u prošlosti ketamin bio povezan s ovisnošću kod dugotrajne uporabe te simptomima ustezanja poput anksioznosti, tremora, znojenja i palpitacija, istraživanja s esketaminom pokazala su da lijek ne izaziva ovisnost. Dodatno, terapija se provodi pod nadzorom zdravstvenih djelatnika, smanjujući rizik od zloupotrebe (118).

Zbog specifičnog načina aplikacije i stalnog nadzora zdravstvenog osoblja, predoziranje esketaminom je izuzetno rijetko. U istraživanju na zdravim ispitanicima maksimalna primijenjena doza esketamina bila je 112 mg, pri čemu nije zabilježena povećana toksičnost. Česte nuspojave pri toj dozi uključivale su vrtoglavicu, hiperhidrozu, somnolenciju, mučninu i povraćanje. Za predoziranje esketaminom ne postoji specifičan antidot.

Kontraindikacije za upotrebu esketamina uključuju hipersenzitivnost na aktivnu tvar lijeka (ketamin). Također, zbog povećanja krvnog tlaka, esketamin je kontraindiciran kod pacijenata s aneurizmama (uključujući intrakranijalne krvne žile, torakalnu ili

abdominalnu aortu te periferne krvne žile), te kod onih koji su pretrpjeli intrakranijalno krvarenje ili infarkt miokarda u posljednjih 6 tjedana. Poseban oprez potreban je kod pacijenata s teškim kardiovaskularnim ili plućnim bolestima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti, apneje u snu s prekomjernom tjelesnom težinom, aritmija, kao i kod onih s anamnezom težeg srčanog zatajivanja. Također, oprez je potreban i kod pacijenata sa psihozom, anamnezom ozlijede mozga, hipertenzivne encefalopatije i drugih stanja s povišenim intrakranijalnim tlakom (112).

Nisu dostupni dovoljni podaci o sigurnosti esketamina tijekom trudnoće, stoga se preporučuje prekid terapije tijekom trudnoće i laktacije. Studije na životinjama pokazale su da ketamin, koji je racemična smjesa arketamina i esketamina, može biti neurotoksičan za fetuse i izlučuje se u majčino mlijeko (119, 120) te se prilikom laktacije izlučuje u mlijeku (121).

6. Pregled i opis upotrebe esketamina prema indikacijama u psihijatriji

FDA je odobrio primjenu esketamina u obliku intranazalnog spreja za dvije indikacije: terapijski rezistentnu depresiju i MDD s akutnim suicidalnim ideacijama i ponašanjem. Esketamin je namijenjen za samostalnu intranazalnu primjenu pod nadzorom zdravstvenog djelatnika. Iako se protokol liječenja razlikuje ovisno o studiji, uobičajeno je da liječenje započinje prvog dana dozom od 56 mg. Kod starijih pacijenata liječenje bi trebalo započeti dozom od 28 mg. Terapija se nastavlja davati dva puta tjedno idućih mjesec dana u dozi od 56 mg ili 84 mg. Od 5. do 8. tjedna esketamin se primjenjuje jedanput tjedno, a nakon 9. tjedna liječenja daje se svaki drugi tjedan. U daljnjem tekstu će se prokomentirati efikasnost esketamina u spomenutim indikacijama.

6.1. Terapijski rezistentna depresija (TRD)

Prva indikacija za koju je esketamin dobio odobrenje od FDA bio je TRD u ožujku 2019. godine. Iako se definicija TRD-a mijenjala tijekom godina, danas se shvaća kao podvrsta MDD-a u kojoj nije postignut adekvatan terapijski odgovor na dva antidepresiva različitog mehanizma djelovanja u optimalnoj dozi i trajanju između 6 i 12 tjedana (5).

Konkretna etiologija i patofiziologija TRD-a još nisu potpuno razjašnjene. Smatra se da su u patogenezi TRD-a uključeni kompleksni međuodnosi između bioloških, genetskih, kliničkih i socioekonomskih čimbenika. Klinički prediktori izostanka odgovora na terapiju i TRD-a uključuju suicidalnost, anksiozne poremećaje kao komorbiditete, broj prethodnih epizoda i težinu kliničke slike. TRD je povezan s težom svakodnevnom funkcionalnošću i visokim rizikom za suicid (122).

Za klinički pristup i liječenje TRD-a potrebno je razumjeti načine procjene težine bolesti. Za razliku od procjene MDD-a, u TRD-u se koriste modeli stupnjevanja terapijske rezistencije. Postoji 5 modela stupnjevanja, od kojih su najpoznatiji *Thase and Rush Staging Model*, koji definira TRD kao terapijski neuspjeh na barem jednom antidepresivu i predlaže 5 razina rezistencije. Prva razina predstavlja neadekvatan terapijski odgovor na jednu skupinu antidepresiva. Druga razina je neuspjeh liječenja s dva antidepresiva različitih mehanizama djelovanja. Treća razina definira neuspjeh

liječenja tricikličkim antidepresivima. Četvrti stadij je definicija treće razine i neuspjeh liječenja inhibitorima monoaminooksidaze (MAO I). Peti stadij uključuje definiciju četvrtog stadija i neuspjeh liječenja elektrokonvulzivnom terapijom (engl. *electroconvulsive therapy*, EKT) (123). Pacijenti su klasificirani prema broju i skupinama antidepresiva na koje nisu odgovorili. Također, raspored antidepresiva prema učinkovitosti, u kojem su MAO I superiorniji od tricikličkih antidepresiva i SIPPS-a, nije potvrđen u metaanalizama kliničkih studija antidepresiva. Ovaj model također ne obuhvaća kombinaciju strategija niti augmentacijsku terapiju (124).

U usporedbi s prethodno spomenutim modelom, Europska metoda stupnjevanja izostanka terapijskog odgovora na antidepresive ima 3 skupine. Prva skupina je tzv. *nonresponders* grupa u kojoj pacijenti nisu postigli adekvatan odgovor na jedan način liječenja: bilo koju skupinu antidepresiva ili EKT. Trajanje liječenja mora biti 6 do 8 tjedana. Druga skupina je TRD grupa, koja se definira kao rezistencija na 2 ili više pokušaja liječenja antidepresivima različitih mehanizama djelovanja. Ova se skupina dalje dijeli na 5 stadija ovisno o trajanju liječenja, s maksimalnim trajanjem od jedne godine. Treća skupina je nova kategorija nazvana „Kronična rezistentna depresija“, koja se definira kao rezistencija na više pokušaja antidepresivnog liječenja tijekom minimalno godinu dana (5).

Kasnije razvijeni model je Maudsleyjeva metoda stupnjevanja (*Maudsley Staging Method*, MSM), koja uvodi sustav bodovanja za kvantificiranje rezistencije na liječenje. Parametri za bodovanje uključuju trajanje, težinu simptoma, broj neuspjelih liječenja, korištenje augmentacijskih terapija i primjenu EKT-a. MSM definira 5 stadija TRD-a koji se mogu klasificirati u 3 kategorije: blagi (3-6 bodova), umjereni (7-10 bodova) i teški (11-15 bodova) (125).

Liječenje TRD-a je izuzetno kompleksno i predstavlja izazov ne samo za znanstvenu i medicinsku zajednicu, nego i za društvo u cjelini. Nakon inicijalnih farmakoloških i psihoterapijskih pristupa, pacijenti mogu biti upućeni na neurostimulacijske i neuromodulacijske terapije. Najpoznatija neurostimulativna terapija koja se koristi više od 80 godina je EKT, koji je odobren za liječenje TRD-a. Nove neuromodulacijske metode uključuju transkranijalnu magnetsku stimulaciju, duboku stimulaciju mozga, stimulaciju vagusnog živca i magnetsku terapiju napadaja. Od svih navedenih terapija za TRD, esketamin se najviše ističe, a u ovom poglavlju će se raspravljati o njegovom učinku na TRD.

Do sada je provedeno više istraživanja faze III o antidepresivnom učinku esketamina. Prve studije TRANSFORM-1 (Fedgchin i sur.), TRANSFORM-2 (Popova i sur.) i TRANSFORM-3 (Ochs-Ross i sur.) promatrali su kratkotrajni učinak esketamina u razdoblju od 4 tjedna (113, 114, 115). Studije su ispitivale učinkovitost i podnošljivost esketamina u različitim dozama uz terapiju SNRI ili SIPPS. Studije TRANSFORM-1 i TRANSFORM-2 su se provodile na odraslim osobama do 65 godina starosti i pokazale su značajno kliničko smanjenje depresivne simptomatologije na MADRS skali (113, 114). Također, grupa pacijenata koji su primali esketamin imala je raniji početak antidepresivnog djelovanja u odnosu na kontrolnu grupu koja je primala placebo i oralni antidepresiv. Studija TRANSFORM-3 je ispitivala učinak esketamina kod osoba starijih od 65 godina (115). Iako je ova studija pokazala veće smanjenje na MADRS skali u esketamin grupi u usporedbi s kontrolnom, taj rezultat nije bio statistički značajan. To ukazuje na ograničen učinak esketamina kod pacijenata starijih od 65 godina.

Provedene su i dugoročne studije SUSTAIN-1 (Daly i sur.) i SUSTAIN-2 (Wajs i sur.) (116, 117). Studija SUSTAIN-1 je ispitivala učinak esketamina uz oralni antidepresiv u prevenciji relapsa. Rezultati su pokazali kako je 66 % pacijenata odgovorilo na terapiju i da je medijan do relapsa bio 273 dana (116). Studija SUSTAIN-2 je dalje procjenjivala sigurnost i podnošljivost esketamina te je pokazano kako su većina nuspojava bile blagog do umjerenog intenziteta te da su najčešće prestajale nakon 2 sata od primjene terapije. Od početnih 802 pacijenta, njih 55 ili 6,9 % je imalo ozbiljne nuspojave. Kognitivni status pacijenata je ostao stabilan ili se poboljšao (117).

Reif i sur. su 2023. godine proveli studiju faze IIIb u kojoj su usporedili učinak esketamina s antipsihotikom kvetiapiinom kod pacijenata s terapijski rezistentnom depresijom. U esketamin grupi sudjelovalo je 336 pacijenata, dok je u kvetiapin grupi sudjelovalo 340 pacijenata. Rezultati studije su pokazali kako je nakon 8 tjedana remisiju postiglo 91 pacijent (27,1 %) u esketamin grupi, a 60 pacijenata (17,6 %) u kvetiapin grupi. Nakon 32 tjedna, u remisiji je bilo 73 pacijenata (21,7 %) u esketamin grupi i 48 pacijenata (14,1 %) u kvetiapin grupi. Iako su se više nuspojava dogodile pacijentima koji su primali esketamin, više pacijenata je zbog težine nuspojava odustalo od terapije kvetiapiinom. Na temelju rezultata, jasno je da je učinak esketamina u liječenju TRD-a superiorniji u usporedbi s kvetiapiinom (126).

6.2. Veliki depresivni poremećaj (MDD) s akutnim suicidalnim ideacijama i ponašanjem

Prema Tureckiovoj klasifikaciji i definiciji suicida i suicidalnog ponašanja, suicidalne ideacije se dijele na aktivne i pasivne. Pasivne suicidalne ideacije obuhvaćaju misli o smrti i umiranju te želju za smrću bez poduzimanja akcija. Aktivne suicidalne ideacije, s druge strane, uključuju misli o prekidu života, postojanje plana i želju za izvršenjem, te nose povećan rizik za pokušaj samoubojstva unutar 12 mjeseci. Pokušaj samoubojstva je potencijalno samoozljeđujuće ponašanje koje je povezano s namjerom za smrću, dok je suicid fatalno samoozljeđujuće ponašanje s dokazanom namjerom (127). Suicid predstavlja značajan globalni problem, s više od 700 000 počinjenih slučajeva godišnje (128).

Etiologija suicidalnog ponašanja je složena i ne može se jednoznačno objasniti jer uključuje biološke, psihološke i socioekonomske čimbenike (129). Među precipitirajuće čimbenike za suicidalno ponašanje ubrajaju se zlouporaba droga i alkohola, stresni životni događaji, dostupnost oružja, novodijagnosticirana maligna ili kronična bolest. Predisponirajući čimbenici uključuju psihičke poremećaje, pozitivnu obiteljsku anamnezu suicidalnog ponašanja, prethodne pokušaje suicida te traume iz djetinjstva (130).

Prilikom liječenja važno je procijeniti suicidalni rizik koji može biti visok, srednji ili nizak. Liječenje suicidalnosti podrazumijeva tretman osnovnog poremećaja. Prema studiji naziva *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR*D*), postoji nekoliko opcija liječenja koje smanjuju suicidalne ideacije: citalopram (izbor 1), bupropion/kognitivna terapija/sertralin/venlafaksin s augmentacijom (izbor 2), nortriptilin/mirtazapin s augmentacijom (izbor 3) te tranilcipromin/kombinacija venlafaksina i mirtazapina (131).

Antisuicidni učinak postiže se i antagonizmom NMDA receptora primjenom ketamina ili esketamina. U studijama ASPIRE-1 (Fu i sur.) i ASPIRE-2 (Ionescu i sur.), pacijentima s MDD-om i aktivnim suicidalnim ideacijama apliciran je esketamin u dozi od 84 mg dva puta tjedno tijekom mjesec dana uz dodatak oralnog antidepresiva. Nakon 24 sata, esketamin je pokazao značajnu redukciju depresivnih simptoma u usporedbi s placebom. Također je zabilježeno smanjenje suicidalnih ideacija prema Revidiranoj skali Kliničkog globalnog utiska – intenzitet suicidalnosti (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised, CGI-SS-r*) (132, 133).

7. Primjena esketamina u budućnosti

Odobrenjem esketamina za liječenje TRD-a i MDD-a sa suicidalnim ideacijama i ponašanjem otvoren je potpuno novi svijet liječenja depresije te je probuđena nova nada za sprječavanje progresije ponavljajućih depresivnih epizoda u bipolarnu depresiju, kao i za smanjenje broja pacijenata s TRD-om. Ketamin i esketamin, koji su prvi pokazali brzodjelujući antidepresivni učinak, istražuju se i za druge indikacije. U ovom poglavlju ukratko će se prokomentirati studije koje istražuju primjenu ketamina i esketamina u drugim psihijatrijskim indikacijama.

Anksiozni poremećaji

Anksiozni poremećaji su psihički poremećaji koje karakterizira prisutnost panike, straha, neprimjerene anksioznosti i izbjegavajućeg ponašanja. U prethodno navedenim studijama za liječenje TRD-a i MDD-a sa suicidalnim ideacijama i ponašanjem, esketamin je postigao anksiolitički učinak. Dodatna potvrda dolazi iz studija koje su istraživale utjecaj esketamina na anksioznost prije ili poslije operacijskih zahvata.

Studija Zhoua i sur. istraživala je utjecaj S-ketamina na postoperativnu anksioznost pacijentica koje su išle na operacije dojke ili štitnjače. U studiju je bilo uključeno 120 pacijentica, a S-ketamin je primijenjen nakon indukcije anestezije. Anksioznost je procijenjena skalom samoprocjene anksioznosti. Rezultati su pokazali smanjenje simptoma anksioznosti u S-ketamin grupi. Dok je kontrolna grupa imala prvi postoperativni dan izraženu anksioznost 35, dok je u S-ketamin grupi iznosila 27 (134). Liu i sur. su 2022. istražili utjecaj preoperativne primjene esketamina na separacijsku anksioznost i agitaciju kod djece koja su se podvrgavala operaciji strabizma. U istraživanje je bilo uključeno 90 djece u dobi od 3 do 6 godina. Rezultati su pokazali smanjenje separacijske anksioznosti i agitacije u esketamin grupi, gdje je iznos separacijske anksioznosti iznosio 1,3 u usporedbi s kontrolnom grupom koja je imala iznos 2,8 (135).

Bipolarna depresija

Bipolarni afektivni poremećaj je poremećaj raspoloženja čija dijagnoza se postavlja kada su postojale barem dvije epizode poremećaja raspoloženja između kojih je bilo stanje potpune remisije. Epizode mogu uključiti: dvije manije ili hipomanije, depresiju i maniju te depresiju i hipomaniju.

Randomizirana kontrolirana studija Zarate Jr i sur. je ispitivala antidepresivni učinak jednokratne intravenske infuzije ketamina kod pacijenata s bipolarnom depresijom koji su bili na terapiji litijem ili valproatom. 14 pacijenata primilo je ketamin, a 12 placebo. Nakon 40 minuta od infuzije, pacijenti u ketaminskoj grupi su imali smanjenje depresivnih simptoma koje je ostalo stabilno i treći dan (136). Marinotti i sur. su 2023. godine proveli studiju uspoređujući učinak esketamina na pacijentima s terapijski rezistentnom unipolarnom depresijom (U-TRD) i terapijski rezistentnom bipolarnom depresijom (B-TRD). 35 pacijenata je uključeno u svaku skupinu te je kliničko stanje pacijenata evaluirano na početku terapije, nakon mjesec dana i nakon tri mjeseca. Rezultati su pokazali kako u antidepresivnom učinku nema razlike između obje skupine te je postignuta značajna redukcija simptoma. Također, veće je smanjenje anksioznosti bilo u B-TRD grupi (137).

Granični poremećaj ličnosti (BPD)

Granični poremećaj ličnosti (engl. *borderline personality disorder*, BPD) je poremećaj koji karakterizira nestabilnost u interpersonalnim odnosima, slici samoga sebe, impulzivnost, kronični osjećaj praznine, emocionalna nestabilnost i povratno suicidalno ponašanje. BPD se može pojaviti u komorbiditetu s drugim psihičkim poremećajima što može uzrokovati slabiji terapijski odgovor, što je često slučaj u depresiji.

Do sada su opisani samo prikazi slučajeva u kojima je terapija esketaminom postigla značajan antidepresivni, anksiolitički i antisuicidalni učinak kod pacijenata s TRD-om i BPD-om kao komorbiditetom (138). Danayan i sur. su proveli retrospektivnu analizu podataka o učinku intravenske primjene ketamina kod pacijenata s TRD-om i BPD-om. Od ukupno 100 pacijenata, 50 ih je imalo BPD, a 50 nije. Intenzitet simptoma BPD-a je mjereno Listom simptoma graničnog poremećaja ličnosti. Rezultati su pokazali značajno smanjenje depresivnih simptoma i intenziteta simptoma BPD-a, bez značajnijih razlika u antidepresivnom i anksiolitičkom učinku između dviju grupa (139).

Postpartalna depresija

Postpartalna depresija je poremećaj koji obilježava promjenjivi tijek i labilnost raspoloženja, često praćen osjećajima krivnje, suicidalnim idejama i psihomotornom agitacijom.

Wang i sur. su 2022. godine proveli randomizirano kontrolirano istraživanje kako bi istražili učinak esketamina na analgeziju i postpartalnu depresiju nakon carskog reza. U istraživanju je sudjelovalo 156 pacijentica, a postpartalna depresija je procijenjena Edinburškom postnatalnom skalom depresije (*Edinburgh Postnatal Depression Scale*, EPDS) nakon tjedan dana i nakon 6 tjedana od poroda. Studija je pokazala da je kombinacija esketamina i sufentanila, primijenjenih intravenski kao postoperativna analgezija, imala najmanju učestalost postpartalne depresije (140).

Qing-Ren Liu i sur. su 2023. godine proveli istraživanje o utjecaju esketamina na rizik razvoja postpartalne depresije na 123 pacijentice koje su podvrgnute carskom rezu. Esketamin je primijenjen perioperativno putem infuzije, a rizik za postpartalnu depresiju je procijenjen EPDS-om nakon 3 dana, 42 dana, 3 mjeseca i 6 mjeseci. Rezultati su pokazali da prevalencija postpartalne depresije nije bila različita između kontrolne i esketamin grupe, sa zaključkom da esketamin nije smanjio incidenciju depresije. Ipak, u ovoj studiji je važno spomenuti njeno ograničenje, a to je da je uzorak pacijentica bio mali (141).

2024. godine je provedena studija Chena i sur. s 298 pacijentica koje su se podvrgnule carskom rezu. Esketamin je primijenjen perioperativno kao jednokratna intravenska injekcija nakon poroda i 48 sati kasnije kao adjuvantna terapija za analgeziju. Postpartalna depresija je mjerena EPDS-om nakon 7., 14., 28. i 42. dana od poroda. Rezultati su pokazali manju učestalost depresije u esketamin grupi (142). Na kraju, metaanaliza Li i sur. iz 2024. godine je obuhvatila 13 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i jednu retrospektivnu studiju s 2916 pacijentica koje su primile ili ketamin ili esketamin. Rezultati su pokazali da i ketamin i esketamin smanjuju prevalenciju postpartalne depresije nakon tjedan i mjesec dana od poroda (143).

8. Zaključak

Esketamin je djelotvoran i siguran antidepresiv brzog djelovanja te predstavlja veliki pomak u liječenju depresije. Iako može izazvati nuspojave blagog do umjerenog intenziteta, neke od njih potencijalno mogu zabrinuti pacijente ili ih čak navesti na odustajanje od liječenja. Ipak, trenutno je esketamin jedini dostupan lijek za liječenje terapijski rezistentne depresije u Republici Hrvatskoj.

Važno je napomenuti da se još uvijek ne zna potpuno njegov mehanizam djelovanja, stoga je potrebno nastaviti s istraživanjima i kliničkim ispitivanjima kako bi se bolje razumjelo njegovo djelovanje na neuroinflamaciju i neurotransmitski sustav. Daljnjim istraživanjem postići će se bolje razumijevanje farmakoloških svojstava lijeka te smanjenje mogućih interakcija i rezistencije depresije na njega.

9. Zahvale

Kroz akademsko putovanje studenta prođe mnoštvo profesora, kolega i pacijenata. Svatko od njih ostavi nekakav utisak i potakne nas na razmišljanje i intelektualno preispitivanje samoga sebe. Tijekom ovih 6 godina studija mogu priznati kako sam se promijenio, i, na neki način, nadrastao samoga sebe.

Iako je nezahvalno u samo jednoj prilici nabrojati i zahvaliti svim osobama koje su me dovele na današnji put, odvažit ću se i ovim putem zahvaliti pojedincima.

Najprije, zahvaljujem svojoj prvoj mentorici na psihijatriji, izv. prof. dr. sc. Marini Šagud, s kojom sam napravio svoje prve korake u svijetu znanosti. Profesorica Šagud mi je svojim jedinstvenim pristupom, velikom strpljivošću i konstantnim ohrabivanjem pokazala čari psihijatrije. Doista mislim da je neprocjenjivo za studenta kada u njegovom životu postoji mentor koji će saslušati svaki prijedlog, koliko god bio kontroverzan, i potaknuti znanstvenu radoznalost. Osobno mislim da bez prisutnosti profesorice Šagud ne bih ni izabrao ovaj put.

Zahvaljujem svom prvom mentoru na Fakultetu, prof. dr. sc. Mirzi Žišku. Profesor Žižak je osoba koja me je u svoj tim primila na prvoj godini te osoba s kojom sam zajedno prolazio svoje padove i uspone. On je osoba koja je uvijek imala vremena saslušati moje studentske tegobe i usmjeriti me na put na koji je, nadam se, ponosan. S profesorom sam proslavio svaki svoj ispit, te mi je njegova radost postala puno draža od činjenice da sam položio još jedan ispit u nizu. Profesor Žižak mi je u ovih 6 godina postao puno više od običnog mentora, te sam istinski zahvalan što sam upoznao takvu osobu tijekom svog studija.

Treća profesorica i mentorica koja je ostavila dubok utisak na mene je prof. dr. sc. Dinka Pavičić Baldani. Profesorica Baldani spada u skupinu profesora koji studentu promijene život. Njen humani pristup, nevjerojatna profesionalnost, stalna spremnost za pomoć usprkos nedostatku vremena i skromnost postali su mi niti vodilje na mom životnom putu. S punom sigurnošću mogu kazati kako je profesorica Baldani neizmjereno utjecala na moj pogled na svijet te mi je postala inspiracija u svakom mogućem pogledu.

Usprkos tome što većini studenata odnosi s profesorima iz srednje škole zamiru, tijekom svih 6 godina pratila me moja mentorica iz Klasične gimnazije, profesorica Jadranka Pešut Buntak. Profesorica mi je bila konstantna podrška tijekom čitavog studiranja i hvala joj od srca na svakoj riječi utjehe i podrške koja mi je bila veliki poticaj tijekom studiranja.

Studiranje zahtijeva jako puno vremena, emocionalnog angažmana i žrtve. Osobno mislim da ne bih uspio *per aspera ad astra* da nema ljudi koje smatram svojom obitelji i prijateljima. Hvala svima koji su me u proteklih 6 godina podržavali i ohrabivali.

Ipak, od srca bih zahvalio i spomenuo osobe koje su bile čitavo moje trnovito putovanje sa mnom i koje su bezuvjetno vjerovale u mene.

Prvo, hvala mom najboljem prijatelju Grguru P., koji me od osnovne škole vjerno pratio i koji je već tada znao da ću upisati medicinu. On mi je svojom jedinstvenom kombinacijom opuštenosti i intelektualne raznovrsnosti pružio „bijeg“ od svakodnevnog stresa i monotonije i pokazao da su prijateljstva vječna.

Druga osoba koju s neizmjernim ponosom i dubokom zahvalnošću spominjem je moja najdraža prijateljica Zara. S njom sam zajedno odrastao tijekom studija te njena prisutnost i beskrajno razumijevanje su me oblikovali i obogatili na načine koje nisam mogao ni zamisliti. Zara mi je s vremenom postala jedna od najsvjetlijih točaka studiranja i ne mogu zamisliti ovo akademsko putovanje, od prvih vježbi iz kemije pa sve do diplomiranja, bez nje. Pratila me i podržavala pri svakom mom pohodu, bilo ispitnom, bilo kongresnom, te mislim da ne bih imao hrabrosti se odvažiti bez njenog ohrabrenja i vjere u mene.

Treća osoba koja je zaslužila svoje mjesto u ovim zahvalama je moj sjajni prijatelj i „ketamin hitnjak“ Đidi. S Đidijem sam skupa prošao i organizirao mnoge studentske i stručne kongrese te bi se moje studiranje s njim moglo opisati kao svojevrsna Odiseja. Uvijek je bio tu kao prijatelj, dobar slušatelj i još bolji sugovornik o različitim temama – od psihodinamike preko ketamina pa sve do šala koje samo on i ja razumijemo.

Hvala Grguru S. i Borni, jedinstvenim prijateljima za život, s kojima sam dijelio svaki svoj studentski trenutak. Mislim da bi moje studentsko putovanje bilo nezamislivo i monotono bez njih!

Na kraju ovog dugog i izazovnog puta, ovaj diplomski rad i čitavo svoje šestogodišnje studiranje posvećujem svojoj obitelji. Hvala vam što sam mogao ponosno kročiti hodnicima Fakulteta znajući da ste uvijek uz mene. Na vas sam se ugledao u svakom svom postupku i koraku te ću nastaviti pronositi u svijet sve ono dobro što ste mi pružili i naučili me.

10. Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 5th Edn. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Crane GE. The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiatry*. 1956;112:494-501.
3. Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M, eds. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
4. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023 Oct;22(3):394-412.
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. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150.
7. Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj, Zagreb, 2022. Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/09/Bilten_Mentalni-poremecaji_2022.pdf. Accessed June 15, 2024.
8. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):229-33.
9. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in major depression: a conceptual analysis. *Psychol Rev*. 2011 Oct;118(4):655-74.
10. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3719-35.
11. Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2072-80.
12. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, et al. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 15;64(10):880-3.

13. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Sep;33(5):423-30.
14. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Sep;28(9):1562-71.
15. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003 Aug 8;301(5634):805-9.
16. Magariños AM, Deslandes A, McEwen BS. Effects of antidepressants and benzodiazepine treatments on the dendritic structure of CA3 pyramidal neurons after chronic stress. *Eur J Pharmacol*. 1999 Apr 29;371(2-3):113-22.
17. Zhao W, Zhu D, Zhang Y, et al. Relationship between illness duration, corpus callosum changes, and sustained attention dysfunction in major depressive disorder. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jul;11(7):2980-2993.
18. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 15;48(8):766-77.
19. Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Science*. 1954;119:587-58.
20. Shore PA, Silver SL, Brodie BB. Interaction of reserpine, serotonin, and lysergic acid diethylamide in brain. *Science*. 1955;122:284-285.
21. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180:1200.
22. Gershon S, Homberg G, Mattsson E, et al. Imipramine hydrochloride: its effects on clinical, autonomic, and psychological functions. *Arch Gen Psychiatry*. 1962;6:96-101.
23. Asberg M, Träskman L, Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Oct;33(10):1193-7.
24. Virkkunen M, Goldman D, Nielsen DA, Linnoila M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci*. 1995 Jul;20(4):271-5.

25. Beckmann H, Goodwin FK. Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients. Clinical response to imipramine or amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Jan;32(1):17-21.
26. Meana JJ, Barturen F, García-Sevilla JA. Alpha2-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry*. 1992;31:471-490.
27. Piletz JE, Halaris A, Saran A, et al. Elevated 3 H-para-amino-clonidine binding to platelet purified plasma membranes from depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 1990;3:201-210.
28. García-Sevilla JA, Zis AP, Hollingsworth PJ, et al. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Dec;38(12):1327-33.
29. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998 Jul;80(1):1-27.
30. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012 Jan;35(1):68-77.
31. Sarchiapone M, Carli V, Camardese G, et al. Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia. *Psychiatry Res*. 2006 Oct 30;147(2-3):243-8.
32. D'haenen HA, Bossuyt A. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1994 Jan 15;35(2):128-32.
33. Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol*. 1995 Sep;116(2):1923-31.
34. Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 May;34(3):223-9.
35. McEntee WJ, Crook TH. Glutamate: its role in learning, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;111(4):391-401.
36. Moryl E, Danysz W, Quack G. Potential antidepressive properties of amantadine, memantine and bifemelane. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Jun;72(6):394-7.

37. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
38. Ivković M, Damjanović A, Jovanović A, Cvetić T, Jasović-Gasić M. Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. *Psychiatr Danub*. 2009 Jun;21(2):187-93.
39. Möhler H. Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABAA receptors. *J Neurochem*. 2007 Jul;102(1):1-12.
40. Petty F, Sherman AD. Plasma GABA levels in psychiatric illness. *J Affect Disord*. 1984 Apr;6(2):131-8.
41. Gerner RH, Hare TA. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1981 Aug;138(8):1098-101.
42. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Feb;64(2):193-200.
43. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Feb;32(2):471-82.
44. Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 May 1;65(9):792-800.
45. Sajdyk T, Johnson P, Fitz S, Shekhar A. Chronic inhibition of GABA synthesis in the bed nucleus of the stria terminalis elicits anxiety-like behavior. *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):633-41.
46. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004 Sep;22(3):123-31.
47. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 Jan;56(1):131-7.
48. Mondelli V, Cattaneo A, Murri MB, et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec;72(12):1677-1684

49. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):239-44.
50. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72-9.
51. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):837-41.
52. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Sep 5;367(1601):2485-94.
53. Dziurkowska E, Wesolowski M. Cortisol as a Biomarker of Mental Disorder Severity. *J Clin Med*. 2021 Nov 8;10(21):5204.
54. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and Endocrine Disorders: Focus on the Thyroid and Adrenal System. *Br J Psychiatry*. 1996;168(S30):123-128.
55. Agid O, Lerer B. Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Mar;6(1):41-9.
56. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57.
57. Capuron L, Fornwalt FB, Knight BT, Harvey PD, Ninan PT, Miller AH. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? *J Affect Disord*. 2009 Dec;119(1-3):181-5.
58. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*. 2010 May;15(5):535-47.
59. Miller AH, Pariante CM, Pearce BD. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:107-16.

60. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1655-62.
61. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B, Miller AH. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry.* 2009 Feb 15;65(4):296-303.
62. Schiefer J, Töpper R, Schmidt W, Block F, Heinrich PC, Noth J, Schwarz M. Expression of interleukin 6 in the rat striatum following stereotaxic injection of quinolinic acid. *J Neuroimmunol.* 1998 Aug 14;89(1-2):168-76.
63. Cammer W. Oligodendrocyte killing by quinolinic acid in vitro. *Brain Res.* 2001 Mar 30;896(1-2):157-60.
64. Pedraz-Petrozzi B, Neumann E, Sammer G. Pro-inflammatory markers and fatigue in patients with depression: A case-control study. *Sci Rep.* 2020 Jun 11;10(1):9494.
65. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, Que J, Gadad BS, Trivedi MH, Kelsoe JR, Lu L. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020 Feb;25(2):339-350.
66. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jul 15;22(2):101-10.
67. Ersözlü-Bozkırlı ED, Keşkek SO, Bozkırlı E, Yücel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port.* 2015 Jul-Sep;40(3):262-7
68. Tying S, Bagel J, Lynde C, Klekotka P, Thompson EH, Gandra SR, Shi Y, Kricorian G. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan;27(1):125-8.

69. Weissman MM, Berry OO, Warner V, Gameroff MJ, Skipper J, Talati A, Pilowsky DJ, Wickramaratne P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):970-7.
70. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996 Nov 29;274(5292):1527-31.
71. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):84-92.
72. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004 May 5;24(18):4401-11.
73. Kessler RC, Davis CG, Kendler KS. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*. 1997 Sep;27(5):1101-19.
74. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*. 2015 Jun 17;86(6):1343-57.
75. Yuan M, Yang B, Rothschild G, Mann JJ, Sanford LD, Tang X, Huang C, Wang C, Zhang W. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Aug 30;8(1):309.
76. Mihaljević-Peješ A, Sagud M, Janović MB, Mikulić SK, Jevtović S. Do we need new therapeutic strategies for depression? *Psychiatr Danub*. 2011 Sep;23(3):300-1.
77. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1.
78. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014 Feb;13(1):56-67.
79. Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*. 2004 Jan;25(1-2):215-21.

80. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Jul;151(6):737-48.
81. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32 Suppl 1:1-21.
82. Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev*. 2004 Spring;10(1):23-44.
83. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014 Mar;11(3-4):37-42.
84. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006 Sep;6(9):1249-65.
85. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012 Dec;26(12):1033-49.
86. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):911-8.
87. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Mianserin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs*. 1978 Oct;16(4):273-301.
88. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, Fuchs E. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*. 2010 Mar;15(3):237-49.
89. Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl Psychiatry*. 2014 Jul 15;4(7).
90. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Sep;19(5):271-80.
91. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangé P, Millan MJ, Muñoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in

- relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014 Aug;171(15):3604-19.
92. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Jan;29(1):36-44.
93. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 1997 Apr 15;17(8):2921-7.
94. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, Li H, Sankoh AJ, Clemson C, Schacterle A, Jonas J, Kanesh S. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1058-1070.
95. McCarthy B, Bunn H, Santalucia M, Wilmouth C, Muzyk A, Smith CM. Dextromethorphan-bupropion (Auvelity) for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Nov 30;21(4):609-616.
96. Wolberg LR. *The Techniques of Psychotherapy*. 2nd ed. New York: Grune & Stratton; 1967.
97. Driessen E, Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am*. 2010 Sep;33(3):537-55.
98. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Karyotaki E. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry*. 2023 Feb;22(1):105-115.
99. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, Juni P, Cuijpers P. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(5)
100. Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. The synthesis of phencyclidine and other 1-aryl cyclohexylamines. *J Med Chem*. 1965;8:230-5.

101. Domino EF. History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs. *J Psychedelic Drugs*. 1980;12(3-4):223-7.
102. Sofia RD, Harakal JJ. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1975 Mar;214(1):68-74.
103. Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol*. 1983 Jun;79(2):565-75.
104. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Welty DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*. 1996 Mar;16(3):675-86.
105. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016 Mar;22(3):238-49.
106. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth*. 1985;57(2):197-203.
107. Hashimoto K, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Tsukada H. Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine, but not R-ketamine: a PET study in conscious monkeys. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Mar;267(2):173-176.
108. Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [¹¹C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res*. 2000 Jan-Feb;34(1):35-43.
109. Zarate CA Jr, Machado-Vieira R. GSK-3: A key regulatory target for ketamine's rapid antidepressant effects mediated by enhanced AMPA to NMDA throughput. *Bipolar Disord*. 2016 Dec;18(8):702-705.
110. Yang C, Zhou ZQ, Gao ZQ, Shi JY, Yang JJ. Acute increases in plasma mammalian target of rapamycin, glycogen synthase kinase-3 β , and eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation after ketamine treatment in three depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15;73(12):e35-6.
111. Zannikos P, Solanki B, De Meulder M, Badorrek P, Hohlfeld JM, Singh J. Pharmacokinetics of Nasal Esketamine in Patients with Allergic Rhinitis with

- and Without Nasal Decongestant Pretreatment and in Healthy Subjects with and Without Nasal Corticosteroid Pretreatment. *Clin Pharmacokinet*. 2023 Sep;62(9):1315-1328.
112. Janssen-Cilag Intl. Spravato, Summary of Product Characteristics. 2019. Retrieved online at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf. Pristupljeno 18. lipnja 2024.
113. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ravindran A, Gaillard R, Ameele HVD, Preskorn S, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-630.
114. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-438.
115. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141.
116. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, Molero P, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):893-903.
117. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, Kasper S, Sulaiman AH, Li CT, Paik JW, Manji H,

- Hough D, Grunfeld J, Jeon HJ, Wilkinson ST, Drevets WC, Singh JB. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 28;81(3):19m12891.
118. Janssen Research & Development, LLC. NCT02682225. Crossover study to evaluate the abuse potential of intranasal esketamine compared to racemic intravenous ketamine in nondependent, recreational drug users. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02682225> (2019, pristupljeno 19. lipnja 2024).
119. Oye I, Frøynes W, Gløersen G, Nafstad I. Altered behaviour in the progeny of rats exposed to ketamine, a N-methyl-D-aspartate receptor blocker. *Pharmacol Toxicol*. 1993 Oct;73(4):240-2.
120. Zhao T, Li Y, Wei W, Savage S, Zhou L, Ma D. Ketamine administered to pregnant rats in the second trimester causes long-lasting behavioral disorders in offspring. *Neurobiol Dis*. 2014 Aug;68:145-55.
121. Wolfson P, Cole R, Lynch K, Yun C, Wallach J, Andries J, Whippo M. The Pharmacokinetics of Ketamine in the Breast Milk of Lactating Women: Quantification of Ketamine and Metabolites. *J Psychoactive Drugs*. 2023 Jul-Aug;55(3):354-358.
122. Papp M, Cubała WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*. 2022 Sep;179(17):4181-200.
123. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):23-9.
124. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
125. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L, Cleare AJ. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):177-84.
126. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, Ito T, Kambarov Y, Llorca PM, Oliveira-Maia AJ, Messer T, Mulhern-Haughey S, Rive B, von Holt

- C, Young AH, Godinov Y; ESCAPE-TRD Investigators. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1298-1309.
127. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1227-39.
 128. World Health Organization. [pristupljeno 20. lipnja 2024]; Mental health: suicide prevention. 2014 http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/en/.
 129. O'Connor RC, Nock MK. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiatry*. 2014 Jun;1(1):73-85.
 130. Fazel S, Wolf A, Larsson H, Mallett S, Fanshawe TR. The prediction of suicide in severe mental illness: development and validation of a clinical prediction rule (OxMIS). *Transl Psychiatry*. 2019 Feb 25;9(1):98.
 131. Weissman CR, Hadas I, Yu D, Jones B, Kong D, Mulsant BH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. Predictors of change in suicidal ideation across treatment phases of major depressive disorder: analysis of the STARD data. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Jun;46(7):1293-1299.
 132. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191.
 133. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22-31.
 134. Zhou D, Liu F, Jiang F, Ye X, Gong X, Zhang M. Sub-Anesthesia Dose of S-Ketamine Reduces Postoperative Pain and Anxiety in Patients Receiving Breast and Thyroid Surgery: A Randomized, Controlled Trial. *Pain Physician*. 2023 May;26(3):257-264.
 135. Liu W, Sun R, Gao X, Wang S. Effects of preoperative nasal spray esketamine on separation anxiety and emergence agitation in pediatric

- strabismus surgery: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 23;101(51).
136. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-46.
137. Martinotti G, Dell'Osso B, Di Lorenzo G, Maina G, Bertolino A, Clerici M, Barlati S, Rosso G, Di Nicola M, Marcatili M, d'Andrea G, Cavallotto C, Chiappini S, De Filippis S, Nicolò G, De Fazio P, Andriola I, Zanardi R, Nucifora D, Di Mauro S, Bassetti R, Pettorruso M, McIntyre RS, Sensi SL, di Giannantonio M, Vita A; REAL-ESK Study Group. Treating bipolar depression with esketamine: Safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Bipolar Disord*. 2023 May;25(3):233-244.
138. Nandan NK, Soni PK, Parsaik A, Hashmi A. "Esketamine" in Borderline Personality Disorder: A Look Beyond Suicidality. *Cureus*. 2022 Apr 30;14(4).
139. Danayan K, Chisamore N, Rodrigues NB, Vincenzo JDD, Meshkat S, Doyle Z, Mansur R, Phan L, Fancy F, Chau E, Tabassum A, Kratiuk K, Arekapudi A, Teopiz KM, McIntyre RS, Rosenblat JD. Real world effectiveness of repeated ketamine infusions for treatment-resistant depression with comorbid borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 2023 May;323:115133.
140. Wang W, Xu H, Ling B, Chen Q, Lv J, Yu W. Effects of esketamine on analgesia and postpartum depression after cesarean section: A randomized, double-blinded controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 25;101(47).
141. Liu QR, Zong QK, Ding LL, Dai HY, Sun Y, Dong YY, Ren ZY, Hashimoto K, Yang JJ. Effects of perioperative use of esketamine on postpartum depression risk in patients undergoing cesarean section: A randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:815-822.
142. Chen Y, Guo Y, Wu H, Tang YJ, Sooranna SR, Zhang L, Chen T, Xie XY, Qiu LC, Wu XD. Perioperative Adjunctive Esketamine for Postpartum Depression Among Women Undergoing Elective Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3).

143. Li S, Zhou W, Li P, Lin R. Effects of ketamine and esketamine on preventing postpartum depression after cesarean delivery: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2024 Apr 15;351:720-728.

11. Životopis

Emio Halilović rođen je u gradu Zagrebu 8. listopada 1999. Završio je klasičnu osnovnu školu „Josip Juraj Strossmayer“, osnovnu glazbenu školu „Vatroslav Lisinski“ te Klasičnu gimnaziju u Zagrebu, gdje je 2018. godine proglašen maturantom generacije. Upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2018. godine.

Tijekom studija bio je demonstrator na kolegijima „Anatomija“ u akademskim godinama 2019./2020. i 2020./2021., te „Patofiziologija“ u akademskim godinama 2021./2022., 2022./2023. i 2023./2024.

Tijekom svih 6 godina studija bio je član STUDMEF-a, osobnog tima prof. dr. sc. Mirze Žiška, s kojim je organizirao nekoliko većih projekata za Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od prve godine je bio član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, predstavnik generacije te studentski pravobranitelj u akademskim godinama 2021./2022. i 2022./2023.

Vodio je nekoliko studentskih kongresa u ulozi predsjednika Znanstveno-programskog odbora: Hrvatski studentski simpozij o bioetici (HSSB) 1 „Eutanazija“ i 2 „Dostignuća medicinski pomognute oplodnje: Pod etičkim, pravnim i sociološkim povećalom“, te Croatian Student Summit (CROSS) 17 „*Sensing the world: Otorhinolaryngology & Ophthalmology*“ i 18 „*Body & Mind*“. Za kongrese HSSB2 i CROSS18 bio je glavni urednik knjižice sažetaka.

Tijekom studija razvio je interes za psihijatriju s posebnim fokusom na depresije, esketamin i demencije. U akademskoj godini 2022./2023. bio je član vodstva novoosnovane Studentske sekcije za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovao je na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim kongresima te poslijediplomskim tečajevima iz područja psihijatrije, gdje je osvojio nekoliko nagrada za najbolje postere i izlaganja.

Dobitnik je Zahvale Dekana za doprinos u radu Medicinskog fakulteta u okviru rada STUDMEF-a pod mentorstvom prof. dr. sc. Mirze Žiška u akademskoj godini 2021./2022. te posebne Dekanove nagrade za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta za organizaciju Hrvatskog studentskog simpozija 2 „Dostignuća medicinski pomognute oplodnje: Pod etičkim, pravnim i sociološkim povećalom“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani u akademskoj godini 2022./2023.

U akademskoj godini 2023./2024. postao je član Upravnog odbora i dopredsjednik Društva zagrebačke Klasične gimnazije.

U slobodno vrijeme bavi se čitanjem klasične književnosti, filozofijom te proučavanjem povijesti, latinskog i grčkog jezika.