

Nove metode liječenja terapijski rezistentne depresije

Jelenić, Jana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:366912>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Jana Jelenić

Nove metode liječenja terapijski rezistentne depresije

Diplomski rad



Zagreb 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju pod vodstvom mentora dr. sc. Aleksandra Savića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Kratice:

- 5-HT receptor – 5-hidroksitriptaminski receptor (*5-Hydroxytryptamine receptor*)
- ACG – Anteriorni cingularni režanj (*Anterior Cingulate Gyrus*)
- BA – Bihevioralna aktivacija (*Behavioral Activation*)
- BDI – Beckov inventar depresije (*Beck Depression Inventory*)
- BDNF – Neurotropni faktor izveden iz mozga (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
- CREB-1 – Protein za vezivanje na cAMP-reaktivni element 1 (*CAMP responsive element binding protein 1*)
- CBASP – Kognitivno-bihevioralni analitički sustav psihoterapije (*Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*)
- CGI-S – Skala kliničkih globalnih dojmova - ozbiljnost (*Clinical Global Impressions Severity Scale*)
- CORE - Konzorcij za istraživanje elektrokonvulzivne terapije (*Consortium for Research in ECT*)
- COX-2 inhibitors – Inhibitori ciklooksigenaze-2 (*Cyclooxygenase-2 Inhibitors*)
- CT – Računalna tomografija (*Computerized Tomography*)
- CSTC – Kortiko-striatalno-talamo-kortikalna veza (*Cortico-Striatal-Thalamo-Cortical*)
- CYP – Citokrom P450 (*Cytochrome P450*)
- DBS – Duboka moždana stimulacija (*Deep Brain Stimulation*)
- DBT – Dijalektičko-bihevioralna terapija (*Dialectical-Behavioral Therapy*)
- dIPFC - Dorzolateralni prefrontalni korteks (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*)
- DSM - Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)
- DTI – Difuzijska tenzoroza slikovna metoda (*Diffusion Tensor Imaging*)
- ECS – Elektrokonvulzivni šok (*Electroconvulsive shock*)
- EKT – Elektrokonvulzivna terapija (*Electroconvulsive Therapy*)
- EEG – Elektroencefalografija (*Electroencephalography*)
- FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (*U.S. Food and Drug Administration*)
- FT – Fibertrakografija (*Fiber Tractography*)
- GABA – gama-aminomaslačna kiselina (*gamma-aminobutyric acid*)

HDRS – Hamiltonova skala za procjenu depresije (*Hamilton Depression Rating Scale*)

HPA Axis – Hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežna osovina (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*)

iEEG – Intrakranijalna elektroencefalografija (*Intracranial Electroencephalography*)

IPT – Interpersonalna terapija (*Interpersonal Therapy*)

iTBS – Intermitentna Theta-Burst stimulacija (*Intermittent Theta-Burst Stimulation*)

KBT – Kognitivno-bihevioralna terapija (*Cognitive-Behavioral Therapy*)

KSET – Alat za praćenje nuspojava ketamina (*Ketamine Side Effect Tool*)

MADRS – Montgomery-Asberg skala za procjenu depresije (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*)

MAOIs – Inhibitori monoaminoksidaze (*Monoamine Oxidase Inhibitors*)

MDD – Veliki depresivni poremećaj (*Major Depressive Disorder*)

MFB – Medijalni snop prednjeg mozga (*Medial Forebrain Bundle*)

mGlu5 – Metabotropni glutamatni receptor 5 (*Metabotropic Glutamate Receptor 5*)

MRI – Magnetna rezonancijska slikovna metoda (*Magnetic Resonance Imaging*)

mTOR - *Mammalian Target of Rapamycin*

MTL – Medijalni temporalni režanj (*Medial Temporal Lobe*)

Nacc – Jezgra akumbensa (*Nucleus Accumbens*)

NMDA – N-metil-D-aspartat (*N-Methyl-D-Aspartate*)

NPY – Neuropeptid Y (*Neuropeptide Y*)

NMU – Jedinica za praćenje neurofiziologije (*Neurophysiology Monitoring Unit*)

OFC – Orbitalni frontalni korteks (*Orbitofrontal Cortex*)

OLS – Stimulacija otvorenom petljom (*Open-Loop Stimulation*)

PFC – Prefrontalni korteks (*Prefrontal Cortex*)

PHQ-9 – Upitnik o zdravlju pacijenta - 9 (*Patient Health Questionnaire - 9*)

PMC – Premotorički korteks (*Premotor Cortex*)

QIDS-SR16 – Brzi inventar depresivnih simptoma samoprocjenom - 16 (*16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report*)

rTMS – Ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*)

sACC – Subgenualni anteriorni cingularni korteks (*Subgenual Anterior Cingulate Cortex*)

SCC – Subgenualni cingularni korteks (*Subgenual Cingulate Cortex*)

SCG – Subgenualni cingularni režanj (*Subgenual Cingulate Gyrus*)

sEEG – Stereoelektroencefalografija (*Stereoencephalography*)

SSNRIs – Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (*Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*)

SSRIs – Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)

STAR*D studija – Studija Alternativnih Tretmana za Olakšavanje Depresije (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study*)

T – Tesla

TCAs – Triciklički antidepresivi (*tricyclic antidepressants*)

tDCS – Transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (*Transcranial Direct Current Stimulation*)

TRD – Terapijski rezistentna depresija (*Treatment Resistant Depression*)

TRH – Hormon koji oslobađa tirotropin (*Thyrotropin-Releasing Hormone*)

TMS – Transkranijalna magnetska stimulacija (*Transcranial Magnetic Stimulation*)

VNS – Stimulacija vagusnog živca (*Vagus Nerve Stimulation*)

vmPFC – Ventromedijalni prednji korteks (*Ventromedial Prefrontal Cortex*)

vlPFC – Ventrolateralni prednji korteks (*Ventrolateral Prefrontal Cortex*)

Sadržaj

1	Uvod.....	10
2	Općenito o terapijski rezistentnoj depresiji.....	12
2.1	Definicija i etiologija.....	12
2.2	Kliničke karakteristike i prediktivni čimbenici.....	12
3	Terapijski rezistentna depresija – klinički izazov i nepoznanica	14
3.1	Mjerenje razine terapijske rezistencije.....	14
3.1.1	Pristup bolesniku s postavljenom sumnjom na terapijsku rezistenciju.....	14
3.2	Izazovi u terapijskom i istraživačkom pristupu	15
4	Tradicionalne metode liječenja.....	16
4.1	Farmakološke metode	16
4.2	Elektrokonvulzivna terapija	16
4.3	Psihoterapijske metode	18
5	Nove neuromodulacijske metode liječenja	20
5.1	Duboka stimulacija mozga	20
5.1.1	Definicija i primjena	20
5.1.2	Mehanizam djelovanja.....	20
5.1.3	Selekcija mete za DBS	21
5.1.4	Postupak provođenja duboke stimulacije mozga	22
5.1.5	Učinkovitost metode liječenja	23
5.1.6	Nuspojave	24
5.1.7	Neuromodulacija zatvorene petlje	25
5.2	Transkranijaska magnetska stimulacija	25
5.2.1	Definicija i mehanizam djelovanja	25
5.2.2	Način primjene.....	26
5.2.3	Učinkovitost	27
5.2.4	Nuspojave terapije	27
5.2.5	Intermitentna theta-burst stimulacija	28
5.3	Ostale nove neuromodulacijske metode liječenja.....	28
6	Noviteti u farmakološkom liječenju	30
6.1	Ketamin kao novi obećavajući antidepresiv brzog djelovanja.....	30
6.1.1	Stereoizomerija, farmakokinetika i farmakodinamika ketamina.....	30
6.1.2	Mehanizam djelovanja.....	30

6.1.3	Načini primjene i doziranje	30
6.1.4	Učinkovitost	31
6.1.5	Nuspojave	33
6.2	Ostali novi terapeutici	33
7	Zaključak.....	35
8	Zahvale	38
9	Literatura.....	39
10	Životopis.....	42

SAŽETAK

Nove metode liječenja terapijski rezistentne depresije

Veliki depresivni poremećaj (MDD) je čest i ozbiljan mentalni poremećaj koji karakterizira prisutnost simptoma kao što su depresivno raspoloženje, gubitak interesa, poremećaji spavanja i apetita, umor, krivnja, poteškoće u koncentraciji te mračne misli o smrti ili samoubojstvu. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji depresija je vodeći uzrok invaliditeta u svijetu, pogađajući više od 300 milijuna ljudi. Postojanje različitih mehanizama nastanka depresije koji uključuju kombinaciju djelovanja genetskih, okolišnih i neurobioloških čimbenika rezultira heterogenom prirodom ponašanja depresije s potencijalno nepredvidivim odgovorom na dostupne farmakološke, neuromodulacijske i psihoterapijske metode liječenja. Unatoč višestrukim i pravilno primijenjenim terapijama antidepresivima, u prosjeku jedna trećina bolesnika ne uspijeva postići održivu remisiju. Terapijski rezistentna depresija (TRD) se najčešće opisuje kao podtip depresije u kojem izostaje zadovoljavajući terapijski odgovor nakon provedene dvije uzastopne odgovarajuće terapije antidepresivima različitih klasa. Od tradicionalnih farmakoloških metoda koje uključuju optimizaciju, zamjenu i augmentaciju antidepresiva monoaminskog mehanizma djelovanja, augmentacija litijem, trijoditironinom (T3) ili atipičnim antipsihotikom pokazuje najveću učinkovitost. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je zlatni standard u liječenju teških slučajeva refraktorne depresije koja ne odgovara na terapiju antidepresivima. Iscrpljivanje tradicionalnih terapijskih pristupa potaknulo je istraživanje novih neuromodulacijskih i farmakoloških metoda liječenja kojima je cilj postići brzo i održivo olakšanje simptoma. Neuromodulacijske metode putem stimulacije određenih dijelova mozga specifičnih za djelovanje depresije uzrokuju promjenu u njihovoj aktivnosti i funkciji. Najperspektivniji novi farmakološki pristupi uključuju smanjenje aktivnosti glutamatnog prijenosa putem antagonista NMDA i mGlu 5 receptora, utjecaj na opioidni sustav putem antagonista κ receptora, te uporabu halucinogenih triptaminskih derivata. Jedina registrirana terapija za TRD je antagonist NMDA receptora, S-ketamin, no dodatne terapije poput antipsihotika druge generacije, određenih nutritivnih, protuupalnih i neuroprotektivnih sredstava također pokazuju obećavajuće rezultate. Cilj ovog preglednog rada je opisati i istražiti mehanizme, načine djelovanja, učinke i razinu sigurnosti novih metoda liječenja rezistentne depresije s naglaskom na metode duboke stimulacije mozga (DBS), transkranijalne magnetske stimulacije (TMS) i ketaminske terapije.

Ključne riječi: depresija, rezistencija, antidepresivi, neuromodulacija, nove metode liječenja

SUMMARY

Novel therapeutic options for treatment resistant depression

Major Depressive Disorder (MDD) is a common and serious mental disorder characterized by symptoms such as depressed mood, loss of interest, sleep and appetite disturbances, fatigue, guilt, concentration difficulties, and thoughts of death or suicide. According to the World Health Organization, depression is the leading cause of disability worldwide, affecting more than 300 million people. The existence of various mechanisms underlying depression, including the interplay of genetic, environmental, and neurobiological factors, results in the heterogeneous nature of depressive behavior with potentially unpredictable responses to available pharmacological, neuromodulatory, and psychotherapeutic treatment methods. Despite multiple and properly administered antidepressant therapies, on average, one-third of patients fail to achieve sustainable remission. Treatment-resistant depression (TRD) is most commonly described as a subtype of depression where a satisfactory therapeutic response is absent after two consecutive appropriate treatments with antidepressants of different classes. Among traditional pharmacological methods that include optimization, replacement, and augmentation of antidepressants with monoaminergic mechanisms of action, augmentation with lithium, triiodothyronine (T3), or atypical antipsychotics has shown the greatest effectiveness. Electroconvulsive therapy (ECT) is the gold standard in the treatment of severe cases of refractory depression that do not respond to antidepressant therapy. Depletion of traditional therapeutic approaches has prompted research into new neuromodulatory and pharmacological treatment methods aimed at achieving rapid and sustainable relief of symptoms. Neuromodulatory methods, through the stimulation of specific brain regions involved in depression, induce changes in their activity and function. The most promising new pharmacological approaches include reducing glutamatergic transmission activity through NMDA and mGlu 5 receptor antagonists, influencing the opioid system through κ receptor antagonists, and the use of hallucinogenic tryptamine derivatives. The only registered treatment for TRD is the NMDA receptor antagonist, S-ketamine, but additional therapies such as second-generation antipsychotics, specific nutritional, anti-inflammatory, and neuroprotective agents also show promising results. The aim of this review is to describe and explore the mechanisms, modes of action, effects, and safety levels of novel therapeutic options for treatment-resistant depression, with a focus on deep brain stimulation (DBS), transcranial magnetic stimulation (TMS), and ketamine therapy.

Keywords: depression, resistance, antidepressants, neuromodulation, novel therapeutic options

1 Uvod

Veliki depresivni poremećaj (*Major Depressive Disorder*, MDD), poremećaj je koji uz ostale poremećaje raspoloženja spada u jedna od najčešćih psihijatrijskih stanja s kojima se susreće primarna i sekundarna zdravstvena zaštita. (1) Prema podacima svjetske zdravstvene organizacije depresija je vodeći uzrok invaliditeta u svijetu i pogađa više od 300 milijuna ljudi. Bilježi se stalni porast broja oboljelih, s povećanjem prevalencije za 18% između 2005. i 2015. godine. (2) MDD se najčešće javlja prije 30 godine starosti, no može započeti u bilo kojoj životnoj dobi. (3,4) U većini epidemioloških izvješća o odraslim osobama žene pokazuju više stope velike depresije u usporedbi s muškarcima s prosječnim omjerom 2:1. Ovaj omjer nije univerzalan i može značajno varirati među različitim nacijama. Za na primjer, u istraživanju Svjetske zdravstvene ankete o mentalnom zdravlju, omjeri izgleda za 12-mjesečnu veliku depresivnu epizodu kretao se od 1,2 do 2,7 u 18 zemalja i 89 037 sudionika. U ženskoj populaciji incidencija je veća tijekom puberteta, peripartalnih razdoblja i menopauze, što ukazuje na ulogu hormonalne razlike u povećanom riziku kod žena. (2,5) Razlike u pojavi depresije među spolovima mogu biti povezane s ekonomskim nejednakostima, financijskim izazovima, iskustvima viktimizacije i neravnotežom u društvenim ulogama između muškaraca i žena. (5)

Po Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje, 5. izdanje (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) klasifikaciji za postavljanje dijagnoze MDD-a nužna je prisutnost najmanje pet od sljedećih simptoma tijekom dvotjednog razdoblja, uz podatak o narušenom funkcioniranju: nenormalno depresivno raspoloženje, nenormalan gubitak interesa i zadovoljstva, poremećaj apetita ili tjelesne težine, poremećaj spavanja, poremećaj aktivnosti (uznemirenost ili usporenost), nenormalan umor ili gubitak energije, nenormalna samokrivnja ili neprimjerena krivnja, loša koncentracija ili nesigurnost te mračne misli o smrti ili samoubojstvu. Barem jedan od simptoma mora biti ili depresivno raspoloženje, odnosno gubitak interesa ili zadovoljstva. (6) Heterogenost, klinička varijabilnost i nepredvidljivost odgovora na terapiju MDD čini izazovom u pristupu liječenju i prognozi bolesti. (1)

Farmakološko liječenje bolesnika obično započinje primjenom selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), kao prvim izborom za liječenje MDD-a. Starije klase antidepresiva koriste se za terapijske pokušaje tek nakon što su opcije SSRI/SNRI iscrpljene. Triciklički antidepresivi (*tricyclic antidepressants* TCA), pripadaju starijim klasama antidepresiva. Inhibitor monoaminooksidaze (*monoamine oxidase inhibitor*, MAOI) uključuju lijekove kao što su trankilcipromin, fenelzin i moklobemid. Mehanizmi djelovanja ovih lijekova uključuju povećanje razina određenih neurotransmitera u mozgu, poput serotonina i noradrenalina, za koje se vjeruje da igraju ulogu u regulaciji raspoloženja. (1,6,7)

Unatoč širokom rasponu razvijenih terapijskih opcija u liječenju MDD-a, tek 60-70 % bolesnika postigne zadovoljavajući odgovor na klasičnu terapiju antidepresivima, od kojih njih 30% postigne potpunu remisiju. (7,8) Iako su antidepresivi efikasan terapijski izbor u liječenju MDD-a, kao metoda liječenja ne uspijevaju postići remisiju u otprilike 1 od 3 bolesnika. (1) Rezultati studije *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D) ukazuju na smanjenje stope remisije, uz porast naknadne stope recidiva kao funkcija broja neuspjelih akutnih terapija. (3) Iako je Američka agencija za hranu i lijekove (*U.S. Food and Drug Administration*, FDA) svjesna važnosti depresije rezistentne na terapiju (*Treatment-Resistant*

Depression, TRD) te je prepoznaje kroz svoja odobrenja i označavanja terapijskih pristupa, ovakav heuristički pristup nosi sa sobom razne kliničke i istraživačke poteškoće. (5)

TRD se smatra podtipom MDD-a u kojem ne dolazi do odgovarajućeg odgovora na tradicionalnu terapiju, odnosno u kojem se javlja fenomen terapijske rezistencije. Usprkos nepostojanju jasnog konsenzusa oko definicije ovog poremećaja, u većini literature TRD je opisan kao tip depresije u kojoj nije postignut zadovoljavajući odgovor na dvije izabrane terapije različitih klasa antidepresiva. (6)

Bolesnici koji boluju od TRD-a predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sustav. U usporedbi sa bolesnicima koji boluju od MDD-a, ovi bolesnici imaju dva puta veću vjerojatnost hospitalizacije što rezultira šestostrukim povećanjem troškova liječenja. (6,8)

TRD predstavlja složen izazov u dijagnostici i planu liječenja za zdravstvene djelatnike, budući da se radi o bolesti koja ne odgovara na standardne terapijske pristupe. (7) Tradicionalno liječenje TRD-a podrazumijeva moduliranje već postojećih terapijskih opcija, uključujući zamjenu istom ili različitom klasom antidepresiva, adjuvantnu terapiju, elektrokonvulzivnu terapiju (EKT) i korištenje psihoterapijskih tehnika. (1) Koncept TRD-a podrazumijeva nedostatnost trenutačno dostupnih terapijskih opcija, čime se ukazuje velika potreba za istraživanjem novih metoda liječenja poput uvođenja novih lijekova ili njihovih kombinacija sa postojećim terapijama, uz istraživanje novih neuromodulacijskih i psihoterapijskih metoda. (9)

2 Općenito o terapijski rezistentnoj depresiji

2.1 Definicija i etiologija

Terapijski rezistentna depresija je termin koji se koristi u kliničkoj praksi i istraživanjima za opis stanja u kojemu bolesnik ne reagira na standardno liječenje depresije. Definicija TRD-a nije jednostavna i ne postoje strogi kriteriji za mjerenje klinički značajnih poboljšanja. Unatoč tome, opće je prihvaćena definicija u vidu nepostizanja zadovoljavajućeg odgovora na uzastopnu provedbu dvije terapije različitim klasama antidepresiva u optimalnoj dozi i trajanju između 6-12 tjedana. (6)

Etiologija depresije je složena te uključuje genetske, okolišne i neurobiološke faktore. Procjenjuje se kako genetska predispozicija doprinosi oko 35% ukupnog rizika za ovu bolest. Na depresiju utječu nepovoljna životna iskustva, poput ranog životnog stresa i opetovane izloženosti traumama, koji mogu potaknuti početne epizode depresije. Neurobiološki faktori, kao što su promjene u moždanim krugovima i ekspresiji gena, također su povezani s depresijom. Disfunkcija moždanih krugova koji reguliraju raspoloženje, kogniciju, motivaciju i ponašanje identificirana je u životinjskim modelima depresije, kao i u populacijama bolesnika. Moždani krugovi uključeni u nastanak depresije su složeni i uključuju više regija mozga. Depresija je povezana sa smanjenom aktivnošću u prefrontalnom korteksu (PFC, od eng. *prefrontal cortex*), koji sudjeluje u regulaciji emocija i donošenju odluka. Amigdala, koja sudjeluje u obradi emocija, je hiperaktivna u depresiji. Hipokampus, dio mozga uključen u učenje i pamćenje, također je pogođen u depresiji sa smanjenim volumenom i neurogenezom. Strijatum, koji sudjeluje u obradi nagrade, pokazuje smanjenu aktivnost u depresivnih bolesnika. (2) Monoaminska hipoteza etiologije depresije objašnjava pojavu depresije putem generaliziranog deficita u signalizaciji monoaminskih neurotransmitera. Ova hipoteza čini osnovu za mehanizme djelovanja mnogih antidepresiva koji se nalaze na tržištu, uključujući TCAs, MAOIs, SSRIs i SNRIs. (10)

Usprkos napretku u razumijevanju prirode i nastanka depresije, točna etiologija TRD-a i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Klinička patofiziologija TRD-a povezana je s kliničkim tijekom i prezentacijom, kao i s neurobiološkim, genetskim, kliničkim i psihosocijalnim čimbenicima; poremećaj osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA, od eng. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) i hiperkortizolemija, nedostatak ravnoteže između glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora te prisutnost kroničnog proupalnog odgovora. Morfološki nalazi uključuju abnormalnosti bijele tvari u putamenu, cerebelumu i parijetalnoj regiji koje su povezane s oštećenjem kognitivnih funkcija i promjenama u funkcionalnoj povezanosti unutar mreže zadane aktivnosti (eng. *default mode network*). Također postoje ograničeni podaci o genetskim faktorima povezanim s TRD-om, posebno nekoliko polimorfizama jednog nukleotida u genima koji su upleteni u neurotransmisiju serotonina, uključujući CREB1, BDNF i receptore 5-HT2A. (10) Važno je naglasiti postojanje biološke heterogenosti populacije bolesnika koji boluju od TRD-a, čime se ukazuje na važnost uzimanja u obzir bioloških podtipova TRD-a, ne samo broj i vrstu prethodnih tretmana, kako bi se suočili s tom raznolikošću. (2)

2.2 Kliničke karakteristike i prediktivni čimbenici

Kliničke karakteristike TRD-a pokazuju reproducibilan obrazac bolesti s četiri istaknuta prediktora za depresiju koja ne reagira na liječenje: komorbidni anksiozni poremećaj, suicidalnost, ozbiljnost simptoma depresije i broj prethodnih epizoda. Neki manje često prikazani prediktivni čimbenici TRD-a uključuju dulje trajanje trenutne epizode depresije, prisutnost psihotičnih simptoma, sniženi socio-ekonomski status, veći brojevi prethodnih hospitalizacija i prethodno korištenih antidepresiva te rana dob pojave MDD-a. (4,11)

Osim toga, TRD je često asociran s visokim stupnjem funkcionalnog oštećenja što uključuje poteškoće na radu, u socijalnim odnosima i u svakodnevnim aktivnostima. Povezana je s većim rizikom od suicida i drugih negativnih ishoda. (10)

3 Terapijski rezistentna depresija – klinički izazov i nepoznanica

3.1 Mjerenje razine terapijske rezistencije

Definiranje kriterija i načina mjerenja terapijske rezistencije ključno je za razumijevanje i pravilno upravljanje ovim podtipom depresije. Identificirano je pet modela stupnjevanja rezistencije, pri čemu svaki definira minimalnu dozu i trajanje terapije, povećavajući kompleksnost modaliteta liječenja kao funkciju terapijske rezistencije, te neučinkovitost EKT-a kao najotporniju podskupinu u MDD. Stoga se razina terapijske rezistencije može mjeriti na temelju broja neuspjelih pokušaja liječenja antidepresivima i ozbiljnosti stanja. (3,8,11)

Modeli stupnjevanja terapijske rezistencije razlikuju se od klasičnog procjenjivanja težine bolesti. Ovdje stupanj ne predstavlja stadij progresije bolesti od ranih simptoma do kronične bolesti, već svaka naredna razina označava idući korak u algoritmu liječenja depresije, sa većom stopom terapijske rezistencije. Prvi oblik ovakvog modela je *Thase i Rush Staging Model*, koji uključuje antidepresive prve linije SSRI i/ili SNRI kao prvu liniju liječenja, nakon čega slijedi korištenje TCA ili MAOI, optimizacija doze i/ili dodatak ili kombinacija terapija, prije negoli se razmotre neurostimulacijske strategije, odnosno EKT. (11) Kasnije napravljeni modeli, poput *Maudsley Staging Method* (MSM), dodaju sustav bodovanja za kvantificiranje otpornosti na liječenje u depresiji. MSM istražuje povijest liječenja i uzima u obzir broj neuspjelih tretmana, trajanje trenutne epizode i težinu simptoma. Ova je metoda potvrđena u predviđanju ishoda depresije otporne na liječenje. (8,11)

Stupnjevanje terapijske rezistencije po MSM modelu provodi se na idući način: MSM sažima stvarni stadij TRD-a u jedan rezultat koji varira između 3 i 15. Stadij TRD-a također se može prikazati u 3 redne kategorije: blagi (rezultati=3–6), umjereni (rezultati=7–10) i teški (rezultati=11–15). MSM ima pet stadija. U početnom stadiju, bolesnik ne reagira na jedan odgovarajući tretman antidepresivom prve linije. Rezultat ovog stadija iznosi 3 te traje 6-8 tjedana. Nakon što bolesnik ne reagira na prvu liniju liječenja prelazi se u stadij 2, gdje dolazi do otpornosti na dva ili više odgovarajuća tretmana antidepresivima različitih klasa. Ovaj stadij rezultata 4-6 traje dulje, obično 12-16 tjedana. Otpornost postaje dugotrajna u stadiju 3 u kojoj bolesnik ne reagira na nekoliko tretmana antidepresivima različitih klasa, uključujući strategije augmentacije. Rezultat ovog stadija iznosi 7-9, uz trajanje najmanje 12 mjeseci. U stadiju 4 otpornost obuhvaća otpornost na tretmane iz stadija 3, uz dodatak neuspjeha odgovarajućeg tretmana MAOI. Rezultat ovog stadija iznosi 10-12. Konačni stadij depresije, stadij 5, rezultata 13-15, uključuje otpornost na sve prethodne tretmane iz stadija 4 i zahtijeva tečaj bilateralnog EKT-a kako bi se postigao napredak. (12)

Prilikom svakog neuspješnog terapijskog odgovora, od monoterapije prvog reda antidepresiva do tricikličkih ili inhibitora monoamin oksidaze, slijedi optimizacija doze i/ili augmentaciju ili kombiniranje terapija, prije razmatranja neurostimulacijskih strategija. (11)

3.1.1 Pristup bolesniku s postavljenom sumnjom na terapijsku rezistenciju

U novijem međunarodnom konsenzusnom izvještaju detaljno su opisane kliničke karakteristike i implikacije liječenja TRD-a, uz prijedloge ključnih smjernica za njenim upravljanjem. Prilikom postavljene sumnje na TRD preporučuje se ponovno provođenje psihijatrijskih, medicinskih i neuropsiholoških procjena kako bi se identificirali mogući uzroci depresivne epizode koji bi mogli biti lječivi, poput poremećaja štitnjače, neuroloških poremećaja, kronične boli i nedostatka vitamina B12, D i folata. Ako usprkos uložnim naporima ne dođe do poboljšanja kliničke slike, potvrđuje se dijagnoza TRD-a. Tada bi se ciljevi liječenja trebali usmjeriti s potrage za simptomatskom remisijom na optimizaciju kontrole

simptoma, maksimiziranje psihosocijalne funkcije i kvalitete života te smanjenje rizika od pogoršanja i recidiva. Istovremeno, važno je pratiti nove terapijske mogućnosti koji bi mogli biti korisni za bolesnika. (9)

Deconstructing Depression naziv je novopredloženog modela namijenjenog kliničarima koji liječe bolesnike s perzistirajućim simptomima depresije bez postignutog odgovora na terapiju antidepresivima, s ispunjenim kriterijima za TRD. Ovaj model u osnovi predstavlja personalizirani biopsihosocijalni pristup liječenju. Glavna strategija je istražiti trenutni razlog depresije; koji čimbenici doprinose depresiji pacijenta i sprečavaju remisiju bolesti, ponderirajući te čimbenike prema njihovom utjecaju i adresirajući svaki od tih čimbenika. Cilj je razumjeti dublje uzroke depresije kod svakog bolesnika i tretirati ih na individualizirani način kako bi se poboljšala učinkovitost terapije. (11)

3.2 Izazovi u terapijskom i istraživačkom pristupu

Izazovi i poteškoće povezane sa konceptom TRD-a u kliničkoj i istraživačkoj praksi su brojni. Unatoč napretku u razumijevanju psihofarmakologije i biomarkera MDD-a te uvođenju nekoliko novih klasa antidepresiva, potpuna remisija se postiže u 70%-90% bolesnika s depresijom, ostavljajući 10%-30% njih refraktorne na liječenje. Približno 30% bolesnika iz rezistentne grupe ne reagira ni na jednu terapijsku opciju. (7) U STAR*D studiji kumulativna stopa remisije nakon četiri tretmana antidepresivima (unutar 14 mjeseci) iznosila je 67%. Ista studija je također otkrila kako 50%–66% bolesnika s depresijom ne postiže potpunu remisiju koristeći antidepresive, dok je trećina bolesnika s težom depresijom koji su primili visoke doze antidepresiva prve i druge generacije za liječenje rezistentne depresije zahtijevalo praćenje razina lijeka u krvi kako bi pratila klinički odgovor i izbjegla nepoželjne učinke. (1,7) Faktori koji mogu doprinijeti terapijskom neuspjehu su brojni te uključuju biološku rezistenciju, dijagnostičke pogreške, ograničenja trenutnih terapija, psihosocijalne varijable, traumu iz djetinjstva, zadovoljstvo poslom, poremećaji ličnosti i drugi komorbiditetni mentalni poremećaj kao i tjelesne bolesti, zloupotrebu tvari i nepridržavanje terapije. (11)

Problem predstavljaju i isti mehanizmi djelovanja različitih linija liječenja. Tako većina antidepresiva, uključujući TCA, MAOI, SSRI i SNRI, radi po načelu monoaminske hipoteze etiologije depresije s posljedičnim ciljem podizanja njihove razine u područjima projekcije mozga. Ovo zajedništvo mehanizama ukazuje kako mnogi trenutno dostupni antidepresivi pate od sličnih nedostataka u vidu ograničene učinkovitosti. (10)

Smjernicama za upravljanje TRD-om često nedostaju temelji utemeljeni na čvrstim dokazima, što ukazuje na potrebu za kvalitetnijim istraživanjem koje bi unaprijedilo kliničku praksu. Trenutni tretmani za TRD uglavnom ostaju empirijski uz nepostojanje univerzalnog "zlatnog standarda" za ovu skupinu bolesnika. Pri započinjanju novih terapijskih strategija važno je imati jasno i opravdano razumijevanje te pravilno planiranje i sustavno praćenje napretka. Važno je napomenuti da biološki psihijatri trebaju pridavati važnost i nebiološkim aspektima depresije, dok psihoterapeuti ne bi smjeli zanemariti biološke korelate. Odgovor na TRD ne može biti unidimenzionalno rješenje jer je etiologija depresije multifaktorska, dok sam patofiziološki mehanizam ostaje nerazjašnjen u cijelosti. (6)

4 Tradicionalne metode liječenja

4.1 Farmakološke metode

Farmakološke strategije uključuju optimizaciju lijekova, kombinaciju antidepresiva, promjenu klase antidepresiva i augmentaciju s lijekovima koji nisu antidepresivi, s ciljem poboljšanja postotka odgovora i remisije u odnosu na početnu terapiju. (1,7)

Augmentacija ili adjuvantna terapija podrazumijeva dodavanje dodatnog lijeka postojećem režimu prve linije u farmakoterapiji, pri čemu taj dodatni lijek nije samostalno antidepresiv. (1) Nekoliko farmakoterapijskih agensa, uključujući atipične antipsihotike, dopaminergičke spojeve, litij i hormon štitnjače T3 pokazali su se učinkovitima kao adjuvantne terapijske opcije u liječenju TRD-a. (1,13)

Optimizacija antidepresiva uključuje prilagodbu doze i trajanja terapije antidepresivima kod bolesnika koji su doživjeli samo djelomično poboljšanje. Ovaj pristup uključuje prilagodbu doze, trajanja ili vremena uzimanja trenutnog antidepresiva kako bi se poboljšala njegova učinkovitost. Cilj ovog pristupa je iskoristiti prirodni tijek epizodične depresije koji se često povoljno razvija tijekom vremena, uz istovremeno suprotstavljanje tendenciji bolesnika da prestanu uzimati antidepresive prije nego što bi to bilo preporučljivo. Nadalje, pomaže razlikovati stvaran trajni odgovor na antidepresive od privremenog placebo odgovora. (1,7)

Kombiniranje antidepresiva uključuje dodavanje drugog lijeka uz trenutni antidepresiv kako bi se pojačala njegova učinkovitost. Ovaj pristup temelji se na ideji da različiti antidepresivi mogu imati različite mehanizme djelovanja, stoga mogu zajedno djelovati kako bi postigli bolji odgovor. (1,7)

Zamjena antidepresiva podrazumijeva prestanak uzimanja neučinkovitog antidepresiva i početak primjene novog antidepresiva iz iste ili različite klase. Studije su pokazale da se bolji postotak odgovora, do čak 70%, bilježi prilikom prelaska na alternativnu klasu antidepresiva, uključujući antidepresive druge generacije i SSRI/SNRI koji djeluju drugačijim mehanizmom djelovanja. (7) Međutim, promjena antidepresiva može biti izazovna te nosi rizik od simptoma prestanka i kašnjenja u početku djelovanja novog lijeka. Nasuprot tome, strategije augmentacije ili kombinacije, koje uključuju dodavanje drugog lijeka uz početni antidepresiv, mogu biti učinkovitija i bolje podnošljiva terapijska opcija. (6)

4.2 Elektrokonvulzivna terapija

Elektrokonvulzivna terapija je vrsta neurostimulativne terapije koja se uglavnom koristi kao druga linija liječenja, nakon iscrpljivanja farmakoloških opcija. (6,7,14) U upotrebi je već 75 godina te je priznata kao najučinkovitiji akutni tretman za teške poremećaje raspoloženja i psihotične poremećaje. EKT je prvenstveno indiciran za liječenje teške velike depresije, u kontekstu unipolarnih ili bipolarnih poremećaja. Uz depresiju, FDA je odobrio korištenje EKT uređaja za još pet indikacija: shizofrenija, bipolarna manična (i mješovita) stanja, shizoafektivni poremećaj, shizofreniformni poremećaj i katatonija. (14)

Točan mehanizam djelovanja EKT-a u liječenju TRD-a nije u potpunosti razjašnjen. (1,14,15) Postoje četiri glavne teorije o mehanizmu djelovanja EKT-a: klasična teorija monoaminskih neurotransmitera, neuroendokrina teorija, antikonvulzivna teorija i neurotrofska teorija.

Klasična teorija monoaminskih neurotransmitera objašnjava djelovanje EKT-a putem povećavanja dostupnosti neurotransmitera ili mijenjanja osjetljivosti receptora. EKT je poznat po poboljšanju

dopaminergičkog, serotonergičkog i adrenergičkog prijenosa, a također su implicirani i gama-aminomaslačna kiselina (GABA, eng. *gamma-aminobutyric acid*) i glutamat. Točni mehanizmi kojima EKT utječe na ove neurotransmitere nisu u potpunosti razumljivi, no smatra se kako električna stimulacija mozga mijenja oslobađanje, reapsorpciju i metabolizam ovih neurotransmitera, što dovodi do promjena u raspoloženju i ponašanju. Neuroendokrina teorija govori kako EKT potiče oslobađanje hormona hipotalamusa ili hipofize, uključujući prolaktin, hormon koji potiče štitnjaču, adrenokortikotropni hormon i endorfine. Pretpostavlja se kako oslobađanje ovih hormona rezultira antidepresivnim učinkom terapije. Antikonvulzivna teorija tvrdi da učinkovitost EKT-a proizlazi iz njegovog antikonvulzivnog djelovanja. Dokazi koji potkrepljuju ovaj mehanizam uključuju opažanja da prag konvulzija raste (i trajanje konvulzija se smanjuje) tijekom terapije EKT-om. Pretpostavlja se kako neurohormoni dopamin i serotonin te GABA posreduju u ovom antikonvulzivnom učinku. Neurotrofična teorija sugerira kako EKT poboljšava neuroplastičnost i neurogenezu, što dovodi do strukturalnih promjena u mozgu koje možda leže u osnovi njegovih terapijskih učinaka. Studije na životinjama su pokazale povećanu neurogenezu i sinaptogenezu unutar hipokampusa štakora nakon elektrokonvulzivnog šoka (ECS, od eng. *electroconvulsive shock*), životinjskog modela EKT-a. Neurotrofski faktori, poput moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF, od eng. *Brain-derived neurotrophic factor*), pokazali su se povećanima nakon ECS-a kod životinja i EKT-a u ljudi. (14) Čini se kako je EKT također povezan s prolazno povećanim vezanjem dopaminskih receptora i neurotransmisijom, regulacijom naniže (eng. *downregulation*) $\alpha 2$ -adrenoreceptora kao rezultatom kontinuiranog otpuštanja noradrenalina, povećanom ekspresijom NPY mRNA i otpuštanjem peptida u korteksu, kao i hipokampusu te povećanjem razine TRH. Međutim, poveznica između različitih rezultata istraživanja još uvijek nije jasna. (16)

EKT se primjenjuje kao serija visokofrekventnih električnih impulsa, s elektrodama postavljenim na nedominantnu ili dominantnu hemisferu mozga. (1,14) Odabir mjesta postavljanja elektroda i širine pulsa temelji se na individualnim karakteristikama bolesnika i prosudbi kliničara. (14,16) Postoje tri načina postavljanja elektroda korištena u suvremenoj EKT praksi: desno jednostrano, bilateralno i bifrontalno. (1,14)

Ponavljajuća električna stimulacija korteksa rezultira sinkroniziranim ispaljivanjima piramidalnih stanica s naknadnom generalizacijom kortikalne aktivnosti i stvaranjem generaliziranog, toničko-kloničkog napadaja, koji obično završava spontano unutar 30-60 sekundi. (1) Napadaj je ključna komponenta EKT-a, čije anatomsko mjesto inicijacije i intenzitet električnog podražaja utječu na efektivnost terapije i na kognitivne učinke. (14,16) Postupak se izvodi pod općom anestezijom. Bolesniku se daje kratkotrajno djelujuće anestetičko sredstvo, poput metoheksitala ili propofola, kako bi se izazvala nesvijest i opuštanje mišića. Također se primjenjuje mišićni relaksans, poput sukcinilkolina, kako bi se spriječilo širenje konvulzija na druge dijelove tijela. Upotreba anestezije i mišićnih relaksansa čini postupak sigurnijim i udobnijim za pacijenta, s izostankom motoričke komponente napadaja. Broj potrebnih tretmana varira ovisno o terapijskom odgovoru bolesnika, s prosjekom od 6 do 12 tretmana koji se primjenjuju dva do tri puta tjedno. (14)

Brojni izvori ističu EKT kao najefikasniji terapijski pristup u akutnom liječenju teškog oblika TRD-a. (1,7,14) Ova metoda je još uvijek najučinkovitija opcija za liječenje TRD-a, sa stopom odgovora od 50%-70. (1) Kliničke smjernice koje je uspostavilo Kanadsko psihijatrijsko udruženje preporučuju EKT kao prvu liniju liječenja s razinom dokaza 1 za TRD, dok smjernice za praksu Kraljevskog australskog i novozelandskog koledža psihijata predlažu EKT kao opciju za TRD u ranoj fazi algoritma liječenja. (16) EKT, usprkos snazi

preporuke razine C, ostaje liječenje prvog izbora za one najteže, onesposobljavajuće oblike TRD-a, posebno u situacijama u kojima život bolesnika može biti ugrožen. (1,7)

U početku se smatralo da je EKT najučinkovitiji u onome što se prije nazivalo „melankolična depresija“, ali dokazi su pokazali kako depresivna epizoda s katatonskim ili psihotičnim simptomima ima veću vjerojatnost da će odgovoriti na stimulaciju EKT-om. Bitemporalni standardni pulsni EKT je najčešće korišteni oblik, sa stopom odgovora do 75%. (1) Istraživanja su pokazala kako bilateralni položaj elektroda može imati nešto bolju opću učinkovitost i brži odgovor u terapiji, no sa značajno većim rizikom od javljanja retrogradne amnezije kao nuspojave u usporedbi s desnim unilateralnim položajem elektroda. (14) Iako je stopa odgovora za desni jednostrani ultrakratki EKT nešto niža, on ostaje vrlo učinkovit. (1) Desna unilateralna EKT dovodi do manje ozbiljnog kognitivnog oštećenja od bilateralnog oblika, no potrebna joj je visoka doza (6 puta prag napadaja) za učinkovitost liječenja. Relativno visoka doza u usporedbi s bilateralnom EKT (1,5-2,5 puta prag) može nadoknaditi prednost unilateralne EKT. Klinički podaci o korištenju bifrontalne EKT sugeriraju manje kognitivnih štetnih učinaka, no bez dovoljno dokaza o njevoj terapijskoj superiornosti u odnosu na bilateralnu EKT. Ultrakratka pulsna širina unilateralne ili bifrontalne EKT pokazala se učinkovitom u očuvanju kognitivnih funkcija. (16)

Izvešće CORE (eng. *Consortium for Research in ECT*) grupe pokazalo je remisiju 65% bolesnika podvrgnutih bilateralnoj EKT 3 puta tjedno do desetog tretmana. U cijelom uzorku ukupno je 75% bolesnika postiglo remisiju do kraja izvješća, pojačavajući impresivnu stopu učinkovitosti EKT-a. (1) Međutim, stope relapsa značajno su veće u bolesnika s TRD-om nakon uspješnog tijeka terapije. (7)

Nacionalna retrospektivna kohortna studija uključivala je liječene bolesnike s unipolarnim ili bipolarnim poremećajem koji su završili EKT i bili su upareni s kontrolnima s psihofarmakoterapijom. Bolesnici liječeni EKT-om imali su 19,7% manji rizik od samoubojstva u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini, čime je zajedno s rezultatima ostalih studija dokazan superioran antisuicidalni učinak EKT-a. Međutim, postoje ograničeni podaci kliničkih ispitivanja o kratkoročnim ili dugoročnim učincima EKT-a na rizik od samoubojstva, a dugoročna učinkovitost EKT-a na smanjenje suicidalnih ideja nije jasna. (16)

Iako se EKT smatra zlatnim standardom u ublažavanju teških slučajeva depresije sa dokazanom povijesti sigurnosti i učinkovitosti, zbog zabrinutosti oko kognitivnih oštećenja i iskrivljenog prikaza terapije u medijima ona i dalje spada metode koje se nedovoljno koriste. (6,14)

4.3 Psihoterapijske metode

U liječenju TRD-a primjenjivo je nekoliko psihoterapijskih strategija. Nedavna Cochrane pregledna studija analizirala je 6 istraživanja psiholoških intervencija za TRD, uključujući dijalektičko-biheviornu terapiju (DBT), kognitivno-biheviornu terapiju (KBT), interpersonalnu terapiju (IPT), biheviornu aktivaciju (BA) i intenzivnu kratkotrajnu dinamsku psihoterapiju. U kombinaciji s uobičajenom skrbi, psihoterapija je općenito pridonijela poboljšanju depresivnih simptoma, posebno kada je upotrijebljena CBASP (od eng. *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*). (1) Bolesnici koji nisu reagirali na jedan ili dva tretmana antidepresivima imaju šansu od 30-50% za pozitivan odgovor na fokusiranu psihoterapiju. Psihodinamska psihoterapija za TRD također se počela ponovno pojavljivati i vjerojatno ukazuje na frustracije upravljanja ovim stanjem. (6) Sama po sebi psihoterapija je učinkovita u blažim do umjerenim oblicima depresije. U kombinaciji s antidepresivima pokazala je bolje rezultate u teškim depresijama u usporedbi s korištenjem samo jednog od terapijskog pristupa. Snaga preporuke za psihoterapiju je na razini

B i smatra se korisnom u upravljanju rezistentnom depresijom na tretmane, uglavnom kao dodatak kako bi se pomoglo bolesnicima u očuvanju morala i optimizma. (7)

5 Nove neuromodulacijske metode liječenja

5.1 Duboka stimulacija mozga

5.1.1 Definicija i primjena

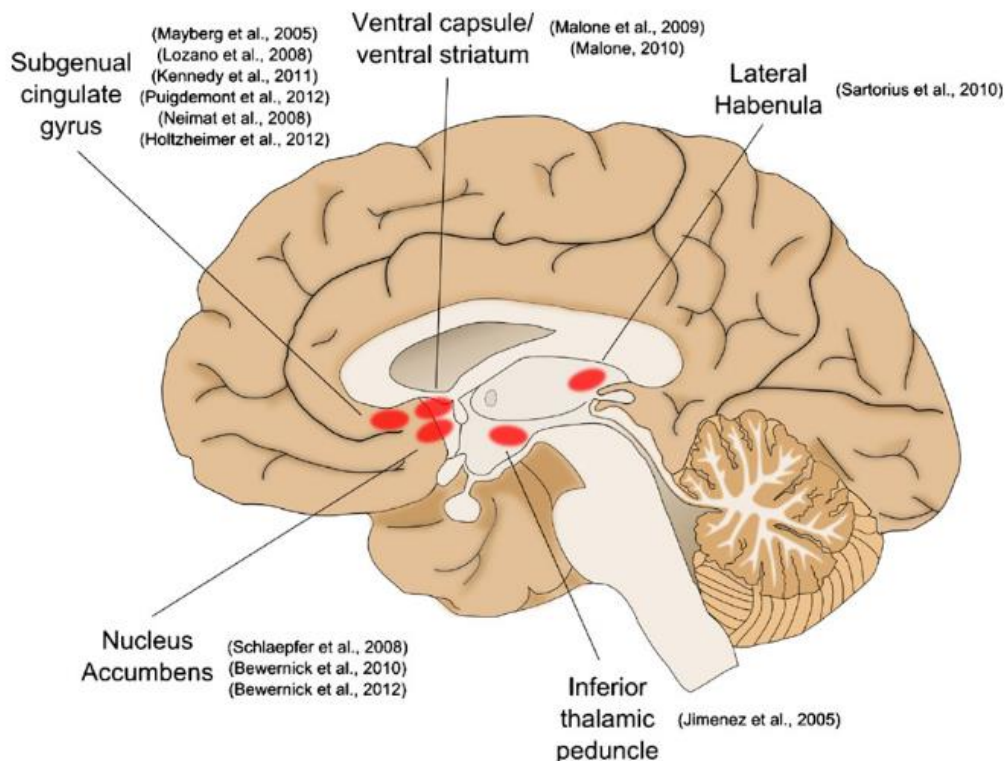
Duboka stimulacija mozga (DBS, od engl. *Deep Brain Stimulation*) je invazivni neurokirurški postupak koji uključuje stereotaktičku implantaciju elektroda u određene neuroanatomske strukture mozga. Elektrode su povezane s uređajem za stimulaciju implantiranog subkutano u području ispod ključne kosti. Uređaj isporučuje električne impulse ciljanim dijelovima mozga, modulirajući njihovu aktivnost i olakšavajući simptome povezane s raznim neurološkim i psihičkim poremećajima. (17,18) DBS kao potencijalna terapija za teške slučajeve depresije otporne na terapiju proučava se već dugi niz godina. Obnova interesa DBS u kirurškom liječenju psihijatrijskih poremećaja koja se dogodila 1999. godine nije posljedica istraživanja utjecaja DBS-a na motoričke funkcije subtalamičke jezgre, već je uključivala visokofrekventnu stimulaciju istih moždanih ciljeva koji su ranije bili mete ablativnih kirurških zahvata. (18)

Zbog izvanrednog kliničkog uspjeha DBS-a kao tretmana za poremećaje kretanja i istodobnih povoljnih učinaka na neuropsihijatrijske manifestacije, ova neuromodulacijska metoda također je istraživana kao mogući tretman za psihijatrijske poremećaje, uključujući opsesivno-kompulzivni poremećaj i tešku depresiju koja ne reagira na druge terapije. (19) DBS ima prednosti u odnosu na druge oblike intervencijskih somatskih tretmana zbog svoje reverzibilne i prilagodljive prirode za postizanje optimalnog terapijskog učinka. Cilja male specifične strukture te pokazuje kratkoročne i dugoročne učinke na osnovnu bolest. (17,18)

5.1.2 Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja DBS-a u liječenju TRD-a nije u potpunosti razumljiv, no smatra se kako uključuje modulaciju neuronske aktivnosti u specifičnim moždanim regijama. Električni impulsi koji isporučuju elektrode mogu ili poticati ili inhibirati neuronsku aktivnost, ovisno o frekvenciji i intenzitetu stimulacije. (18) Ostali mogući mehanizmi djelovanja TRD uključuju poticanje sinaptičke plastičnosti, promjene u izražavanju gena i povećanu proizvodnju energije. (17) Pretpostavlja se kako je terapijsko djelovanje DBS-a povezano s utjecajem stimulacije na oslobađanje neurotransmitera poput dopamina i serotonina koji su uključeni u regulaciju raspoloženja i druge neurološke funkcije. (17,18)

Unatoč nepotpunom razumijevanju osnovnih mehanizama djelovanja uključenih u terapijski odgovor na DBS kod pacijenata s TRD-om, testirane su različite moždane mete te se DBS razvija u obećavajuću strategiju za upravljanje TRD-om. (19)



Slika 1. Shematski prikaz 6 DBS meta testiranih u liječenju TRD-a. (17)

5.1.3 Selekcija mete za DBS

Za razliku od neuroloških bolesti, neuroslikovne studije otkrile su kako psihijatrijski poremećaji predstavljaju poremećaje povezanosti mozga umjesto posljedicu disfunkcije pojedinačne anatomske strukture; nekoliko moždanih struktura uključeno je u razvoj i održavanje simptoma, neke mete su u bliskoj anatomske ili funkcionalnoj vezi (neuronske mreže), a preklapanje učinaka je vjerojatno. (18) Modeli depresije koji usmjeravaju odabir mete za DBS smatraju ciljane neuroanatomske strukture „čvorovima“ unutar disfunkcionalnih neuralnih krugova koji moduliraju različite aspekte depresivnog sindroma putem veza s limbičkim, kortikalnim i subkortikalnim područjima. (17)

Na temelju različitih modela predložene su tri glavne komponente kortiko-striato-talamo-kortikalnih (CSTC, od eng. *cortico-striatal-thalamo-cortical*) moždanih krugova raspoloženja. Kortikalna komponenta uključuje PFC, dorzalni dio ACG i područja premotoričkog korteksa (PMC, od eng. *premotor cortex*). Ova komponenta odgovorna je za kognitivne i psihomotorne aspekte depresivnih simptoma. PFC je podijeljen na dorzolateralni i ventromedijalni sektor, koji su anatomske i funkcionalno različiti. Ventromedijalni prefrontalni korteks (vmPFC) uključuje ventralni dio medijalnog prefrontalnog korteksa i medijalni dio orbitalne površine. vmPFC je uključen u regulaciju emocija i obradu nagrade, a njegove projekcije uključuju hipotamus i periakveduktalnu sivu tvar, koja posreduje visceralnu autonomnu aktivnost povezanu s emocijama, te ventralni strijatum, koji signalizira nagradu i motivacijsku vrijednost. Smatra se da disfunkcija kortikalne komponente doprinosi kognitivnim i psihomotornim simptomima depresije. Subkortikalna komponenta uključuje strijatum, talamus i amigdalnu. Ova komponenta odgovorna je za emocionalne i motivacijske aspekte depresivnih simptoma. Strijatum sudjeluje u obradi nagrade i motivaciji, a njegove projekcije uključuju prefrontalni korteks i talamus. Talamus je uključen u obradu

osjetilnih informacija i prenosi informacije korteksu, a njegove projekcije uključuju amigdalnu, koja je uključena u obradu emocionalnih podražaja. Smatra se da disfunkcija subkortikalne komponente doprinosi emocionalnim i motivacijskim simptomima depresije. Modulacijska komponenta uključuje amigdalnu, pregenualni prednji cingularni korteks i HPA osovinu. Ova komponenta odgovorna je za neuroendokrine aspekte depresivnih simptoma. Modulacijska putanja posreduje u kortikalnim i limbičkim krugovima putem inhibicijskih projekcija prema tim krugovima. Smatra se da disfunkcija modulacijske komponente doprinosi neuroendokrinim simptomima depresije. (17–19,19)

Regija koja nije uključena u CSTC krugove raspoloženja, ali je već više od desetljeća predmet interesa za DBS ciljanje u liječenju depresije, je subgenualna cingulatna brazda/korteks (SCG/SCC). Ova regija koja je pokazala hiperaktivnost kod neliječenih pacijenata s depresijom pripada ventralnoj komponenti i ima projekcije prema amigdali, hipokampusu, superiornim i medijalnim temporalnim brazdama, ventralnom strijatumu, središnjoj i stražnjoj cingularnoj kori, talamusu, hipotalamusu, periakveduktalnoj sivoj tvari i lateralnoj habenuli. (20) Smatra se kako DBS SCG-a modulira aktivnost neuronskih krugova uključenih u regulaciju raspoloženja i emocionalnu obradu, što može ublažiti simptome depresije. (18)

Posljednjih godina postalo je poznato da nekoliko drugih moždanih područja u ventralnoj komponenti igra ulogu u patofiziologiji depresije. Među njima su talamički pedunkuli koji su povezani s PFC-om, uključujući orbitofrontalni korteks (OFC), medijalni moždani snop (MFB) s projekcijama u frontalni korteks, jezgra accumbensa (NAcc) i ventralni strijatum, i ventralni dio unutarnje kapsule anteriora koji tvori homeostatski sustav s MFB-om i jezgrom stria terminalis. (20)

5.1.4 Postupak provođenja duboke stimulacije mozga

Općenito, DBS uključuje ugradnju elektroda u specifična područja mozga i povezivanje elektroda s neurostimulatorom implantiranom subkutano blizu ključne kosti. Neurostimulator šalje električne impulse u mozak kako bi regulirao abnormalnu aktivnost koja uzrokuje simptome određenih neuroloških i psihičkih stanja. (19) Za korištenje DBS-a u liječenju heterogenih poremećaja poput depresije bilo je potrebno modulirati način provođenja impulsa i individualizirati ga u što većoj mjeri. (21)

5.1.4.1 Preoperacijska obrada

Postupak provođenja DBS-a zahtijeva tim zdravstvenih stručnjaka, uključujući neurokirurga, neurologa i neuropsihologa, koji sudjeluju u ocjenjivanju bolesnika i utvrđuju je li odgovarajući kandidat za postupak. (18,21–23)

Prije postupka implantacije elektroda bolesnik treba obaviti različite neuroslikovne pretrage, poput MRI i CT pregleda, kako bi se odredila točna lokacija elektroda. Ciljne lokacije za stereoelektroencefalografike (sEEG) i DBS elektrode određene su na temelju visokorezolucijskog slikovnog povezivanja strukturalnih veza. (21) Izbor ciljnih područja u mozgu za DBS u TRD može biti vođen upotrebom traktografije (postupak implantacije DBS uključuje standardizirani protokol koji koristi traktografsko slikovno povezivanje temeljeno na DTI FT) i neuroslikovnim studijama koje identificiraju neuroanatomske strukture unutar disfunkcionalnih CSTC moždanih krugova u odnosu na različite veze prema limbičkim, kortikalnim i subkortikalnim područjima. (18)

5.1.4.2 Intrakranijalna duboka stimulacija mozga

S ciljem razumijevanja uloge specifičnih neuronskih mreža u kliničkoj slici depresije i njenog odgovora na stimulaciju na individualnoj razini, za njihovo zabilježavanje i analizu upotrebljava se tzv. model epilepsije,

odnosno intrakranijalna elektroencefalografija (iEEG) koja je dobro uspostavljena invazivna dijagnostička metoda u analizi epileptičkih napadaja. (18) Ovaj model temelji se na načelu kako neinvazivne tehnike nisu dostatne za određivanje zone početka epileptičkog napadaja te kako su invazivne metode nadogradnja u razumijevanju neuronskih mreža epilepsije. (24)

Prva operacija sastoji se od intrakranijalne ugradnje 4 DBS elektroda (bilateralni SCC i VC/VS) i 10 sEEG elektroda, 5 na svakoj hemisferi. (18,21)

DBS elektrode su postavljene kako bi pokrile područje SCC i VC/VS s najvećom vjerojatnošću povezanosti s bijelom tvari ključnom za svaku od ciljeva opisanim u prethodnom poglavlju. DBS elektrode su izložene kako bi omogućile pristup za isporuku stimulacije. sEEG elektrode ciljaju niže regije frontotemporalne CSTC mreže relevantne za depresiju: bilateralni dorzolateralni prefrontalni korteks (dlPFC), ventrolateralni i ventromedijalni prefrontalni korteks (vlPFC, vmPFC), orbitofrontalni korteks (OFC), anteriorni cingularni korteks (ACC) i medijalni temporalni režanj (MTL). Ovakva implantacijska strategija, koja omogućava i zabilježavanje i stimulaciju, temelji se na pretpostavci kako će personalizirana stimulacija povećati vjerojatnost uspjeha u liječenju. (21)

5.1.4.3 Faza jedinice za praćenje neurofiziologije

Praćenje se odvija u jedinici za praćenje epilepsije (EMU, od eng. *epilepsy monitoring unit*), odnosno u jedinici za praćenje neurofiziologije (NMU, od eng. *neurophysiology monitoring unit*). Osnovni cilj ove faze je prikupiti podatke potrebne za stvaranje personaliziranih skupova stimulacijskih parametara za njihovu primjenu i procjenu tijekom dugotrajne vanbolničke terapije. Na kraju ovog razdoblja provodi se druga operacija uklanjanja sEEG elektroda i unutarnjeg postavljanja DBS elektroda na implantirane generatore impulsa. Tim postupkom se DBS elektrode trajno pozicioniraju unutar pacijenta nakon što su prvotno bile vanjski izložene tijekom prethodnog dijela liječenja, čime se osigurava dugotrajno funkcioniranje DBS terapije uz mogućnost kontinuiranog upravljanja stimulacijom. (21)

5.1.4.4 Postoperativna evaluacija i ambulantna faza liječenja

Nakon operacije bolesnika je potrebno pažljivo pratiti kako bi se osiguralo pravilno funkcioniranje uređaja uz prilagodbu njegovih postavki po potrebi liječenja. (17,18)

Ambulantna faza igra ključnu ulogu u prikupljanju podataka i razumijevanju dugoročnih učinaka terapije. Njeno trajanje ovisi o prirodi istraživanja, no obično traje od nekoliko mjeseci do godinu dana. (14,18) Ova faza je važna iz razloga što omogućuje procjenu učinkovitosti personaliziranih postavki parametara stimulacije generiranih tijekom NMU faze u stvarnom okruženju i pruža uvide u dugoročne učinke liječenja na simptome bolesnika. (21)

Praćenje bolesnika uključuje redovite konzultacije na tjednoj bazi i korištenje mjernih skala za depresiju kao što su Hamiltonova ljestvica depresije (HRDS, od engl. *Hamilton Depression Rating Scale*) i Montgomery-Asbergova ljestvica depresije (MADRS, od engl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), koje su se koristile i tijekom preoperacijske obrade za praćenje napretka bolesti. (21–23)

5.1.5 Učinkovitost metode liječenja

Učinkovitost DBS kao terapijske metode liječenja TRD-a predstavlja važnu temu istraživanja i kliničke prakse. Učinkovitost DBS-a u liječenju TRD-a definira se kao klinički značajan odgovor, što predstavlja smanjenje težine simptoma depresije za 50% u usporedbi s početnim vrijednostima prije operacije,

mjereno na standardiziranom instrumentu ocijenjenom od strane kliničara. Međutim, krajnji cilj je postizanje remisije koja najbolje korelira s funkcionalnim oporavkom. (17)

Studije su pokazale različite rezultate, pri čemu neke pokazuju značajno poboljšanje u kliničkoj slici depresije, dok druge ne pokazuju značajnu razliku između aktivne DBS i lažne, tzv. *sham* stimulacije. (18,20)

Nekoliko otvorenih i randomiziranih kliničkih ispitivanja izvijestilo je o stopama odgovora u rasponu od 20% do 83% i stopama remisije u rasponu od 17% do 35%. Međutim, nedavna eksplorativna meta-analiza četiri opservacijske studije koje su istraživale DBS za TRD izvijestila je o relativno velikim stopama odgovora i remisije nakon liječenja DBS-om: stope odgovora i remisije nakon dvanaest mjeseci iznosile su 39,9% odnosno 26,3%. (20)

SCG je najviše proučavana meta za DBS u MDD-u te je nekoliko studija pokazalo njenu kliničku važnost u postizanju terapijskog odgovora. (18,20–22)

DBS primijenjen na NAcc pokazao je stope odgovora i remisije nakon 12 mjeseci od 50% odnosno 45%, a nakon 24 mjeseca od 30% odnosno 9%. DBS primijenjen na VC/VS pokazao je nakon 6 mjeseci stopu odgovora od 40% i stopu remisije od 20%, dok su nakon praćenja od 14-67 mjeseci stope odgovora iznosile 71% i stope remisije 35%. DBS primijenjen na sIMFB čini se vrlo obećavajućim postupkom neuromodulacije zbog snažnog antidepresivnog učinka koji postiže potpuno rješavanje simptoma unutar 12 mjeseci od početka aktivne stimulacije. Remisija i odgovor zabilježeni su kod 3 pacijenta (18%) i 7 (41%) nakon 24 tjedna (n = 17), 5 (36%) i 5 (36%) nakon 1 godine (n = 14), i 7 (58%) i 11 (92%) nakon 2 godine (n = 12) aktivne stimulacije. (18)

Rezultati nove studije provođenja DBS-a korištenjem strategije dvostruke mete u modelu epilepsije pokazali se da je SCC i VC/VS dovela do remisije simptoma do 22. tjedna u odnosu na početnu operaciju, odnosno otprilike 18 tjedana nakon početka kronične DBS, bez pojave negativnih nuspojava. Neuropsihološko testiranje na kraju otvorene optimizacije pokazalo je poboljšanje u semantičkom izražavanju, apstraktnom vizualnom zaključivanju te dugom i kratkom pamćenju nekontekstualnih verbalnih materijala. (21)

5.1.6 Nuspojave

Postupci DBS-a su po svojoj prirodi nepovratni te mogu rezultirati, iako rijetkim i često prolaznim, ozbiljnim nuspojavama. (17) Najčešće promatrane ozbiljnije nuspojave kirurškog postupka DBS-a bile su vezane uz disfunkciju komponenata uređaja, suicidalnost, rizik od parcijalnih napadaja, intrakranijalno krvarenje i infekciju. (18,19)

Stimulacija povezane nuspojave DBS-a u VC/VS regiji uključuje prisutnost hipomanije (do 50% tijekom liječenja), čak i kod pacijenata bez bipolarnog poremećaja ili prethodnih simptoma izazvanih lijekovima. Ova popratna pojava obično reagira na prilagodbe programiranja, stoga je radi brzog reagiranja važno pažljivo pratiti stanje bolesnika. (18)

Određene studije prijavljuju pogoršanje simptoma depresije, pojavu suicidalnih ideja i epileptičkih napadaja. (20) Važno je napomenuti kako je većina nuspojava prolazna i rješiva prilagodbom parametara stimulacije. (18)

5.1.7 Neuromodulacija zatvorene petlje

Neuromodulacija zatvorene petlje (CLS, od eng. *closed loop stimulation*) predstavlja novu personaliziranu i vremenski kontroliranu neurostimulaciju s ciljem prevladavanja izazova koji proizlaze iz neuromodulacije otvorene petlje (OLS, od eng. *open-loop stimulation*). (23,25)

OLS isporučuje fiksnu i konstantnu stimulaciju jednoj moždanoj strukturi, što se pokazalo uspješnim u liječenju Parkinsonove bolesti i epilepsije. (23) Nasuprot tome, CLS je oblik neuromodulacije koji koristi fiziološku aktivnost pacijenta kako bi selektivno potaknuo stimulaciju samo kada se detektira patološko stanje. Uređaji sa zatvorenom petljom dizajnirani su da automatski prilagode stimulaciju na temelju aktivnosti pacijentovog mozga, pružajući tako personaliziraniji i učinkovitiji tretman. (23,25) Ova vremenska specifičnost može biti ključna za uspjeh u bolesnika s TRD-om koji često imaju promjene stanja. CLS također smanjuje zabrinutost zbog neuralne prilagodbe, čuva vijek trajanja baterije i smanjuje nuspojave. (23)

Nedavno je provedeno n-of-1 istraživanje s ciljevima razvijanja personaliziranog biomarkera specifičnog za simptome i odabira mjesta tretmana za poboljšanje simptoma depresije putem CLS-a. Tijekom 10-dnevnog razdoblja mapiranja intrakranijalnog kortikolimbickog kruga identificiran je biomarker. Nakon implantiranja uređaja za kronično dubinsko detektiranje i stimulaciju mozga, provedena je terapija vođena biomarkerom. Terapija je rezultirala brzim i održivim poboljšanjem depresije. Istraživanje je uspostavilo konceptualni dokaz za novi moćan pristup liječenju neuropsihijatrijskih poremećaja. Ipak, istraživanje ima nekoliko ograničenja te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo jesu li rezultati i pristup ovog n-of-1 istraživanja primjenjivi na širu populaciju. (23)

U ovoj i u nedavno započetoj studiji ispitivanja terapijskog učinka CLS-a korišten je NeuroPace Responsive Neurostimulation System, uređaj sa zatvorenom petljom koji je trenutno odobren od američke FDA u liječenju bolesnika s epilepsijom. (23,25)

5.2 Transkranijska magnetska stimulacija

5.2.1 Definicija i mehanizam djelovanja

Transkranijska magnetska stimulacija (TMS) spada u novije, neinvazivne neuromodulacijske metode liječenja koja uključuje primjenu elektromagnetizma te se koristi u dijagnostičkoj neurofiziologiji i liječenju određenih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. (26) Tehniku TMS-a prvi su razvili Barker i njegovi kolege 1985. godine. Naknadno su istraživači osmislili modalitete za primjenu više impulsa u kratkom vremenskom intervalu, što je postalo poznato kao repetitivni TMS (rTMS), čija je učinkovitost istraživana i dokazana u liječenju brojnih psihijatrijskih i fizičkih poremećaja, uključujući MDD koji ne odgovara na konvencionalnu terapiju. (27) Pozitivni terapijski učinak potkrijepljen brojnim istraživanjima doveo je do odobrenja američke FDA za uporabu rTMS-a u liječenju depresije koja ne odgovara na konvencionalnu terapiju. (27)

Točni mehanizmi djelovanja rTMS u liječenju TRD-a još nisu potpuno razumljivi te je predloženo nekoliko teorija. rTMS koristi elektromagnetsku indukciju struja u mozgu primjenom ponavljajućih magnetskih stimulansa preko vlasišta, rezultirajući stimulacijom neurona. Magnetski impulsi depolariziraju piramidalne neurone trans-sinaptički, uzrokujući promjene u njihovoj neurofiziologiji. Ovo podržava

teoriju učinka rTMS-a na modulaciju kortikalne pobudljivosti i aktivnosti u određenim dijelovima mozga, što rezultira promjenama u neuralnim mrežama koje su uključene u regulaciju raspoloženja. (28)

Postoje dvije glavne modalnosti rTMS-a koje se koriste u kliničkoj praksi: visokofrekventni rTMS (≥ 1 Hz) i niskofrekventni rTMS (≤ 1 Hz). Za visokofrekventni rTMS se smatra kako potiče aktivnost cerebralnog korteksa, dok niskofrekventni rTMS ima pretežito inhibicijski učinak. Korištenje ovih dvaju modaliteta je temeljeno na konceptu postojanja neuravnoteženosti u funkcioniranju prednjeg režnja mozga kod pacijenata s depresijom, odnosno postojanju veze između cerebralne metaboličke aktivnosti i učinkovitosti TMS-a. To je potvrđeno rezultatima TMS terapije kod osoba koje nisu reagirale na druge oblike terapije i koje su pokazivale smanjen protok krvi u frontalnom korteksu. U istraživanja se bolesnike liječilo putem inhibicijske (niska frekvencija) stimulacije desne dlPFC ili ekscitacijske (visoka frekvencija) stimulacije lijeve dlPFC. Ova informacija ukazuje na potencijalnu povezanost između metaboličke aktivnosti u mozgu i učinkovitosti TMS-a kao tretmana za depresiju. (27,29)

Jedna od teorija sugerira da bi rTMS mogao pojačati učinke antidepresivnih lijekova povećanjem njihove biološke dostupnosti i/ili ubrzanjem njihova početka djelovanja. Osim toga, rTMS može povećati oslobađanje neurotransmitera poput serotonina, dopamina i noradrenalina, koji sudjeluju u regulaciji raspoloženja. (28) rTMS ima mnoge molekularne učinke koji su usporedivi s EKT-om, trenutnim zlatnim standardom u liječenju TRD-a, uključujući povećanu cirkulaciju monoamina i normalizaciju hipotalamičko-hipofiznog sustava. Dodatno, u jednoj neuroslikovnoj studiji bolesnika s depresijom, početni nedostatak serotonina u prednjem dijelu mozga normalizirao se nakon liječenja rTMS-om. (30)

Konačno, rTMS također može potaknuti neuroplastične promjene u mozgu, što dovodi do dugotrajnih poboljšanja u raspoloženju i kognitivnoj funkciji. (28) Trenutno se rTMS primarno koristi kao terapijska opcija u odraslih osoba, no dokazana je djelotvornost i u ostalih dobnih skupina. (26)



Slika 2. rTMS uređaj (26)

5.2.2 Način primjene

Liječenje rTMS-om je intenzivan terapijski pristup koji podrazumijeva pet dnevnih tretmanskih sesija tijekom razdoblja od tri do šest tjedana, što rezultira ukupno 20 do 30 sesija tijekom cijelog liječenja. Tijekom terapije, elektromagnetska spirala se postavlja na skalp, stvarajući učinkovito impulsno magnetsko polje koje depolarizira kortikalne neurone tijekom kratkog vremenskog razdoblja. Razinu uzbuđenosti

neuralne stimulacije može se kontrolirati, bilo visokom (10 do 20 Hz) ili niskom (1 Hz) frekvencijom. Generirano magnetsko polje ima snagu od otprilike 1,5 T, slično kao snaga magnetske rezonancije. (29) Svaka sesija može trajati od 20 do 50 minuta, ovisno o uređaju i kliničkom protokolu koji se koristi. Ova terapija je neinvazivna te ne zahtijeva anesteziju ili sedaciju. (28)

Specifični protokol (stimulacijski protokol koji isporučuje 3000 impulsa po sesiji preko desne dorzolateralne kore prednjeg režnja mozga) dobio je odobrenje od strane američke FDA. Međutim, tijekom posljednjeg desetljeća isproban je niz drugih protokola i različitih tehnika TMS-a. Prikupljanjem više dokaza putem usporedbe učinkovitosti TMS-a s farmakoterapijom i EKT-om stečen je bolji uvid u učinkovitost TMS-a kao dodatne terapije u liječenju depresije koja ne reagira na standardne terapijske pristupe. (27)

5.2.3 Učinkovitost

Učinkovitost ove terapije u liječenju istraživana je kroz brojna istraživanja i analize. Stope odgovora na TMS kreću se između 50 % i 55 %, uz stope remisije između 30 % i 35 % kod pacijenata s teškom depresijom. (29) U većini istraživanja, rTMS je proučavan kao dodatak farmakoterapiji za liječenje depresije. Prema novijoj sistemskoj analizi, istraživanja su dokazala značajno veću učinkovitost stvarnog rTMS-a u odnosu na lažni tzv. sham rTMS. Također, nije bilo značajnih razlika u učinkovitosti između različitih načina primjene rTMS-a te niske i visoke jačine stimulacije. (27) Neka istraživanja su pokazala veću učinkovitost rTMS u odnosu na EKT, dok u drugim istraživanjima nije pronađena značajna razlika između ova dva tretmana. (27,28)

Pacijenti koji su primali stvarni rTMS pokazali su značajno smanjenje simptoma depresije na HDRS ljestvici, s većom vjerojatnošću pozitivnog odgovora na terapiju i postizanja remisije. (27,29) Dodatno, rTMS može biti manje učinkovit od farmakoloških tretmana poput antidepresivnih lijekova, no uz manje nuspojave i boljom podnošljivošću za određene skupine bolesnika. (28) Sve je više dokaza koji podržavaju upotrebu rTMS-a kod bolesnika s TRD-om, bilo kao samostalnu terapiju ili kao dodatak farmakoterapiji. Dodatno, utvrđena je sigurnosti i učinkovitost korištenja rTMS-a u liječenju trudnica i starijih bolesnika, za koje je upotreba farmakoterapije ili EKT-a izazovna zbog potencijalnih rizika. (27)

Broj istraživanja koja su specifično proučavala trajnost antidepresivnog učinka rTMS-a je ograničen. Ipak, postoje uvjerljivi dokazi koji podupiru antidepresivni učinak rTMS-a u kontekstu akutnog terapijskog odgovora. Jedno istraživanje pokazalo je kako je 62,5 % bolesnika koji su postigli remisiju na kraju akutnog liječenja ostalo u remisiji nakon godinu dana. (27,29) Međutim, u drugoj meta-analizi utvrđeno je smanjenje antidepresivnog učinka s produljenim razdobljima praćenja od 8 do 16 tjedana. Očuvanje antidepresivnog učinka rTMS-a bilo je bolje kod pacijenata bez psihoze i onih koji su bili otporni na standardne terapije, kod pacijenata s blažim oblikom bolesti i onih koji su istovremeno primali antidepresive. (27) U kontekstu dugoročnog terapijskog odgovora, jedno istraživanje pružilo je opisne dokaze o dugoročnim terapijskim koristima TMS-a i očuvanju tih koristi uz post-TMS terapiju antidepresivima. (29) Sve u svemu, pitanje trajnosti terapijskog odgovora na rTMS u liječenju depresije ostaje predmet daljnjeg istraživanja.

5.2.4 Nuspojave terapije

Prijavljene nuspojave prilikom terapije rTMS-om su uglavnom manje nego ozbiljne, bez dugoročnih neželjenih učinaka. Često prijavljene nuspojave rTMS-a uključuju prolazne i/ili ponavljajuće glavobolje koje reagiraju na jednostavne analgetike, osjećaj trnjenja i nelagode na vlasištu i licu, te ipsilateralno suženje oka. (26,29)

Anegdotski dokazi sugeriraju da pacijenti s bipolarnim poremećajem mogu početi osjećati povišeno raspoloženje, ali se to smiruje tijekom prekida terapije. Prijavljeni su i napadaji; međutim, učestalost (~0.01–0.1 %) manja je nego kod početka antidepresiva, i samo malo veća nego spontana učestalost u općoj populaciji. Profil nuspojava je uglavnom neznatan, i nema dugoročnih nuspojava. (26)

5.2.5 Intermitentna theta-burst stimulacija

Intermitentna stimulacija teta valova (iTBS, od engl. *intermittent theta-burst stimulation*) je novoistraživani oblik rTMS-a koji pruža relativno veće količine stimulacije mozgu u kraćem vremenskom periodu. (27) iTBS se isporučuje u kratkim serijama stimulacije, pri čemu svaka serija sadrži tri impulsa frekvencije 50 Hz, slično koliko iznosi endogena theta frekvencija koju generira mozak. (1,27) Može se isporučivati ili u intermitentnom ili kontinuiranom obrascu, pri čemu se iTBS isporučuje u 10-sekundnim serijama tijekom nešto više od 3 minute, što čini ukupno 600 impulsa. Čini se kako iTBS približe cilja i inducira kortikalnu plastičnost nego konvencionalni rTMS. (1) Utvrđena je podjednaka učinkovitost iTBS-a u usporedbi sa visokofrekventnim rTMS-om u liječenju bolesnika s TRD-om. Također, ubrzani protokoli intermitentne TBS i visokofrekventnog rTMS-a su se pokazali jednako učinkovitim kod depresije koja ne reagira na terapiju i očekuje se da će rezultirati brzim smanjenjem simptoma. (27)

5.3 Ostale nove neuromodulacijske metode liječenja

Od ostalih dostupnih neuromodulacijskih metoda liječenja TRD-a u literaturi se ističu magnetska terapija napadaja (MST, od eng. *magnetic seizure therapy*), transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (tDCS, od eng. *transcranial direct current stimulation*), stimulacija vagusnog živca (VNS, od eng. *vagus nerve stimulation*) i njezin novi oblik, transkutana stimulacija vagusnog živca (tVNS, od eng. *transcutaneous vagus nerve stimulation*). (1,7,25)

MST je neinvazivna terapija konvulzivne neuromodulacije koja se koristi za liječenje teške depresije. Koristi snažan uređaj za TMS za izazivanje terapijskih napadaja u ciljanom kortikalnom području, slično mehanizmu EKT-a. Dosadašnja randomizirana kontrolirana ispitivanja ukazuju na sličnu razinu učinkovitosti MST-a u usporedbi s EKT-om. Kako je MST usmjerena prema prednjem korteksu, zabilježeno je značajno manje kognitivnih nuspojava kod MST-a u usporedbi s EKT-om. (1,25) Iako je MST još uvijek u eksperimentalnoj fazi, rane studije su pokazale obećavajuće rezultate u liječenju TRD-a, s stopama odgovora koje dosežu i do 60 % (25)

tDCS je eksperimentalna, neinvazivna tehnika stimulacije mozga koja isporučuje kontinuiranu električnu struju niske amplitude u određenu kortikalnu regiju pomoću dvije elektrode postavljene na tjemenu. (7,25) Veličina elektroda i njihova postava na tjemenu igraju ključnu ulogu u učinkovitosti tDCS stimulacije. tDCS se fokusira na lijevi dlPFC i utječe na aktivnost neurona. Ovaj oblik stimulacije može mijenjati električne potencijale staničnih membrana i modificirati prijenos signala između neurona u dlPFC-u, što potencijalno smanjuje simptome depresije. tDCS predstavlja obećavajuću terapijsku strategiju, uz relativno benigni profil nuspojava. (25)

VNS je tradicionalni oblik stimulacije vagusnog živca koji uključuje implantaciju uređaja za isporuku pulsnih električnih signala vagusnom živcu u vratu. (1,25) FDA je odobrila VNS kao dodatnu dugotrajnu terapiju za depresiju otpornu na liječenje, posebice u bolesnika koji nisu odgovorili na četiri ili više različitih terapija. Zanimljivo, čini se da postoji bimodalna distribucija s obzirom na vrijeme odgovora, pri čemu neki pacijenti reagiraju "akutno", dok se za druge glavni učinci pojavljuju nakon otprilike tri mjeseca liječenja. (1) S druge strane, tVNS označava transkutano stimuliranje vagusnog živca, što je relativno nova, neinvazivna metoda

električne stimulacije ušnog dijela vagusnog živca. tVNS uključuje intra-aurikularnu elektrodu, prijenosni stimulator i digitalno sučelje koje kontrolira amplitudu signala. tVNS ima prednost u smislu niskih troškova, sigurnosti i neinvazivnosti u usporedbi s tradicionalnom VNS metodom. Nadalje, tVNS se pokazao kao učinkovita metoda za liječenje teške depresije i siguran je i dobro podnošljiv u dozama testiranim u dosadašnjim istraživačkim studijama. (25)

6 Noviteti u farmakološkom liječenju

6.1 Ketamin kao novi obećavajući antidepresiv brzog djelovanja

6.1.1 Stereoizomerija, farmakokinetika i farmakodinamika ketamina

Racemični ketamin, derivat feniciklidlina koji se u medicini dugi niz godina koristi kao anestetik sa disocijativnim svojstvima, od početka novog milenija privlači pažnju radi otkrivenog brzog antidepresivnog odgovora. (31) Radi se o kiralnom spoju, odnosno racemičnoj smjesi R- i S-enantiomera, što znači da je sastavljen od dva izomera, S-ketamina i R-ketamina. Različite formulacije ketamina sadrže različite izomere. Racemični ketamin je mješavina dvaju izomera, S-ketamina i R-ketamina, dok je S-ketamin, odnosno esketamin čisti oblik molekule ketamina. (32)

Radi se o visoko lipofilnom spoju koji se metabolički razgrađuje uglavnom putem CYP3A4 i CYP2B6 enzima. (31,32) Racemični R,S-ketamin prvo se metabolizira jetrenim citokromima P450 (CYP2B6 i CYP3A4) u R, S-norketamin (NK), koji doseže vrhunac otprilike 1 sat nakon intravenske infuzije, a zatim se hidrosilira u stabilniji (2R,6R;2S,6S)-hidroksinorketamin (HNK) i (R,S)-dehidroksinorketamin, koji se mogu pronaći u plazmi do 48 sati nakon infuzije. (31) Poluživot eliminacije iznosi otprilike 2–4 sata za racemički ketamin i 5 sati za esketamin. Bioraspoloživost ketamina razlikuje se ovisno o načinu primjene, a primjećuje se gradijent bioraspoloživosti. Bioraspoloživost iznosi otprilike 100 % za intravenski ketamin i otprilike 30 %–50 % za intranazalni esketamin. (32)

6.1.2 Mehanizam djelovanja

Saznanja kako poremećaji u glutaminičkoj prijenosu zajedno sa poremećenom funkcijom, odnosno strukturom neuronskih krugova uključenima u regulaciju raspoloženja igraju ulogu u nastanku poremećaja raspoloženja doveli su do daljnjeg istraživanja utjecaja modulatora N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora na depresiju. (33) Ketamin, antagonist NMDA receptora razvijen ranih 1960-ih kao anestetik, predstavlja terapijski agens s jedinstvenim antidepresivnim mehanizmom djelovanja koji u konačnici može rezultirati poboljšanom glutamatnom neurotransmisijom, pojačanom sinaptogenezom i sinaptičkom potencijacijom, što su trenutačno prihvaćene teorije ključnog mehanizma djelovanja ketamina u liječenju TRD-a. (32,34,35) Još jedan način djelovanja ketamina na TRD je preko aktivacije ionotropnog AMPA receptora (AMPA) koja nastaje povećanom razinom glutamata. Aktivacijom AMPAR pokreće se niz intracelularnih signalnih kaskada, uključujući povećanu aktivnost BDNF-a, receptora TrkB i signalnih puteva poput ERK, PI3-AKT i mTOR u mozgu. (31) Ketamin može djelovati i putem opioidnog sustava što uključuje aktivaciju μ , κ i δ receptora. Točan mehanizam djelovanja preko ovog sustava nije u potpunosti razjašnjen. (31,32) Nedavna istraživanja ukazuju djelovanje ketamina na smanjenje razine aktivnosti sACC regije mozga, čija je prekomjerna aktivnost povezana s pojavom depresije. (32)

Kompleksni „multi-target” mehanizam djelovanja, zajedno s brzim terapijskim odgovorom je učinilo ketamin najopširnije istraženom novom farmakološkom opcijom za liječenje TRD-a. (34)

6.1.3 Načini primjene i doziranje

Mogućnosti načina primjene ketamina su raznolike, uključujući intravensku (iv) primjenu, intramuskularnu (im), intranazalnu, oralnu, rektalnu, potkožnu i epiduralnu primjenu. Među njima, intravenski i intranazalni načini primjene imaju najuvjerljivije dokaze o terapijskoj učinkovitosti u liječenju TRD-a. (34)

Ova dva glavna načina terapijske primjene ketamina razlikuju se po svom stereoizomernom sastavu, što ima utjecaj na postojanje međusobnih razlika u terapijskom učinku i nuspojavama. Intravenski se daje

infuzija racemičnog (R,S)-ketamina, lijeka koji je široko dostupan u generičkom obliku te je njegova primjena u liječenju TRD-a bez oznake (eng. *off-label use*). (32,36) Intranazalni sprej sadrži isključivo esketamin koji ima veći afinitet za NMDAR u odnosu na R-enantiomer. Njegov komercijalni pripravak odobren je od strane američke FDA za liječenje TRD u odraslih. (33,36) Lijek je odobren i u Hrvatskoj te se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama.

Intranazalni esketamin se primjenjuje zajedno s novopropisanim antidepresivom, dok se intravenski racemični ketamin istražuje u obliku monoterapije ili kao dodatak postojećim psihotropnim režimima. Precizna usporedba doza između intravenskog ketamina i intranazalnog esketamina još uvijek nije u potpunosti utvrđena. (32)

Raspon doza za akutnu intravensku primjenu ketamina iznosi 0,5-1,0 mg/kg, uz trajanje infuzije 40-60 minuta, dva puta tjedno tijekom 2 tjedna. Doziranje od 1,0 mg/kg općenito je dobro podnošljivo i povezano s intenzivnijim psihodeličnim iskustvima uz povećan rizik od nuspojava. Jedan pristup doziranju bi započeo s 'titracijskom' fazom od 2-3 tjedna počevši s dozom od 0,5 mg/kg infuzije tijekom 40 minuta i postupno povećavajući za 0,1 mg/kg kako bi se podnosile do 1,0 mg/kg za svaku od sljedećih doza titracije (do prvih šest tretmana). U kliničkoj praksi za postizanje zadovoljavajućeg smanjenja simptoma depresije, mnogima trebaju doze veće od 0,5 mg/kg (do 1,0 mg/kg). (31,32)

Predložen je sljedeći protokol za provođenje terapije infuzijom ketamina: tri sata prije infuzije prestaje unos hrane, kako bi se ograničila mučnina. Po dolasku bolesnika mjere se težina i početni vitalni znakovi, provodi kratak psihijatrijski razgovor, određuje terapijska doza i postavlja intravenska linija. Infuzija ketamina se daje tijekom 40 minuta. Vitalni znakovi se prate nakon 20 minuta i na kraju infuzije (nakon 40 minuta) te ponovno nakon 60 minuta kako bi se pratila moguća promjena srčane frekvencije i krvnog tlaka. Nakon posljednjeg mjerenja krvnog tlaka 40 minuta nakon infuzije, pacijentu bi se ponudila pomoć/supervizija pri odlasku do WC-a. To bi omogućilo procjenu hoda i vrtoglavice. Poticanje hidratacije i mokrenja nakon infuzije može pomoći u sprječavanju komplikacija genitourinarnog sustava. (31)

Intranazalni esketamin se isporučuje u obliku raspršivača za nos, pri čemu je svaki sadržavao 200 µL otopine po uređaju (tj. 2 prskanja). Raspon doza za intranazalni esketamin je 56-84 mg dva puta tjedno tijekom 4 tjedna. (32,33)

6.1.4 Učinkovitost

Učinkovitost ketaminskog liječenja u odabranim studijama mjerila se procjenom stopa odgovora i remisije, smanjenjem ozbiljnosti depresije i rezultatima vezanim uz suicidalnost. (32,37)

Jedan od načina mjerenja uključuje samoprocjenu simptoma depresije prije i nakon infuzije putem različitih upitnika: upitnik o zdravlju bolesnika-9 (PHQ-9, od eng. *Patient Health Questionnaire-9*), Beckov inventar depresije (BDI, od eng. *Beck Depression Inventory*) i upitnik brze inventar depresijske simptomatologije - Samoprocjena (QIDS-SR16, od eng. *16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*). Procjena tjeskobe, psihosocijalne funkcije, kognitivnih funkcija i blagostanja također je važna. (32)

Rezultati ponavljanih kratkoročnih randomiziranih kontroliranih istraživanja nedvojbeno su potvrdili brzu i značajnu učinkovitost oba načina primjene u liječenju TRD-a u odraslih. Intranazalni esketamin pokazuje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost do 1 godine kod odraslih osoba s TRD-om. Dokazi o dugoročnoj učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti intravenskog ketamina u TRD-u su nedostatni. (32)

Istraživanja o učinkovitosti intravenskog ketamina u liječenju TRD-a izvijestila su o stopama odgovora do 70% unutar 24 sata nakon tretmana. Također, prikazana je nadmoć u učinkovitosti viših doza intravenskog racemičnog ketamina (npr., 0,5–1,0 mg/kg) na grupnoj razini u usporedbi s nižim dozama (npr., 0,1–0,2 mg/kg) dan nakon primjene. Međutim, dugoročna učinkovitost intravenskog ketamina nije dobro utvrđena te postoje zabrinutosti zbog potencijala zloupotrebe i razvijanja ovisnosti pri ponovnoj primjeni. (32)

Oba načina unosa, intravenski i intranazalni, pokazali su akutne euforične, anksiolitičke i disocijativne učinke s subakutnim poboljšanjima raspoloženja i suicidalnosti koji obično traju 3-7 dana, s najizraženijim odgovorom unutar prvih 24 sata. (31) U istraživanju koje je uspoređivalo učinkovitost racemičnog ketamina i esketamina prikupljeni su podaci podaci iz 24 randomizirane kontrolirane studije koje su obuhvatile 1877 sudionika. Podaci iz svih studija su analizirani putem sustavnog pregleda i meta-analize. Racemični ketamin u usporedbi s esketaminom pokazao je veću ukupnu stopu odgovora (RR = 3,01 naspram RR = 1,38) i stope remisije (RR = 3,70 naspram RR = 1,47), kao i manji broj ispada iz studije (RR = 0,76 naspram RR = 1,37), što intravenski ketamin čini učinkovitijim od intranazalnog esketamina u liječenju depresije. (37)

Pokazalo se kako liječenje TRD-a esketaminom u obliku nazalnog spreja u kombinaciji s oralnim antidepresivom može održati antidepresivne učinke kod pacijenata s liječenjem otpornom depresijom u većoj mjeri u odnosu na monoterapiju oralnim antidepresivom. (33,38)

Među bolesnicima koji su postigli stabilnu remisiju, 24 (26,7%) u grupi koja je primila esketamin s antidepresivom i 39 (45,3%) u grupi koja je uzimala samo antidepresiv doživjeli su relaps tijekom faze održavanja. Među bolesnicima koji su postigli stabilan odgovor, ali ne i remisiju, 16 njih (25,8%) u esketamin i antidepresiv grupi i 34 (57,6%) u antidepresiv i placebo grupi doživjelo je relaps. Nastavak liječenja esketaminom i antidepresivom značajno je odgodio relaps u usporedbi s liječenjem antidepresivom i placebom, što je ocijenjeno korištenjem ponderiranog kombiniranog log-rank testa. (38)

Klinički relevantno povoljno poboljšanje simptoma depresije uz esketamin u obliku nazalnog spreja u kombinaciji s novopokrenutim antidepresivom dokazano je promjenom u MADRS bodovima nakon 28 dana kod odraslih pacijenata s TRD-om, uz klinički značajnu korist 24 sata nakon prve doze. (1,33) Stope odgovora i remisije viđene u skupini s antidepresivom i placebom bile su veće od onih prijavljenih u STAR*D studiji za korak 3 i u olanzapin-fluoksetin studiji. Obe skupine pacijenata imale su smanjenje prosječnih bodova na ljestvici Generalized Anxiety Disorder od početka do kraja dvostruko slijepog tretmana. Srednji CGI-S (od eng. *Clinical Global Impressions severity scale*) bodovi poboljšali su se od početka do kraja dvostruko slijepog tretmana u obje skupine, a sekundarni učinci ispitivanja, uključujući primarni krajnji ishod, bili su značajni na razini od 0,05 na dvije strane. (33)

Studije potvrđuju postojanje brzog učinka ketamina i esketamina u smanjenju suicidalnih ideja kod osoba s MDD-om i bipolarnim poremećajem. Ketamin je pokazao brzo smanjenje suicidalnih ideja kod osoba s TRD-om te da je intranazalni esketamin pokazao brzo smanjenje simptoma depresije i suicidalnosti kod pacijenata koji su bili u neposrednoj opasnosti od samoubojstva. Međutim, važno je napomenuti da studije nisu dosljedno pokazale značajnu razliku u suicidalnoj ideaciji između skupina koje su primale ketamin i placebo. Uočeno je u programu razvoja esketamina da su se samoubojstva događala kod osoba nakon prekida liječenja. (32)

6.1.5 Nuspojave

Terapija ketaminom i esketaminom sa sobom nosi određene rizike od neželjenih učinaka koji se mogu podijeliti na psihijatrijske (npr. disocijacija, psihotomimetika), neurološke/kognitivne, hemodinamske, genitourinarne te na rizik od zlouporabe i razvoja ovisnosti. (31,32)

Najčešći psihotomimetski učinci prijavljeni kod ketamina u liječenju TRD uključuju disocijaciju, perceptualne poremećaje, abnormalne senzacije, derealizaciju i depersonalizaciju. Otprilike 72% studija s intravenskim racemičkim ketaminom u liječenju TRD izvješćuje o disocijaciji, u usporedbi s 36% u studijama koje ne koriste intravenski racemički ketamin. Među neurološkim nuspojavama najčešće su vrtoglavica, pospanost i osjećaj omaglice. Najčešće prijavljene hemodinamske nuspojave su povećanje brzine otkucaja srca i krvnog tlaka, praćeno palpitacijama, poremećajima srčanog ritma, bolom u prsima i hipotenzijom. Simptomi donjeg mokraćnog sustava kod osoba koje koriste ketamin zahvaćaju otprilike 20%–40% osoba koje ga koriste rekreativno. (32)

Dostupni dokazi nisu isključili mogućnost zloupotrebe i/ili aktivnosti koja bi poticala na upotrebu ketamina ili esketamina među pacijentima koji primaju ove tretmane. Zlouporaba rekreativnog ketamina, kokaina i/ili amfetamina može povećati rizik od nastanka ovisnosti. Intravenski racemični ketamin i esketamin navodno povećavaju privlačnost droge među rekreativnim korisnicima više vrsta droga.. Međutim, nema dokaza da su racemični ketamin ili esketamin, bilo kao pojedinačne ili ponavljajuće doze, povećali rizik za poremećaje u upotrebi supstanci. (31,32)

U novom istraživanju analize akutne učinkovitosti i sigurnosti korištenja racemičnog ketamina korišten je prototip Ketaminskog alata za praćenje nuspojava (KSET, od eng. *the ketamine side effect tool*) - strukturiranog instrumenta koji aktivno istražuje trenutne, kumulativne (između sesija) i dugoročne nuspojave tijekom 4 tjedna liječenja i do 1 mjeseca nakon posljednjeg tretmana. Rezultati su utvrdili sigurnost ketamina sa akutnim učinkom na smanjenje simptoma depresije. Međutim, taj učinak nije se održao četiri tjedna nakon tretmana, sugerirajući potrebu za kontinuiranim liječenjem kako bi se poboljšanje održalo. Primjećena je i veća želja za lijekom u skupini s ketaminom, ali to se može tumačiti potrebom za olakšanjem simptoma depresije. Studija također upućuje na važnost praćenja sigurnosti tijekom liječenja ketaminom. (36)

Tijekom dvostruko slijepe faze liječenja najčešće zabilježeni neželjeni događaji u skupini bolesnika koja je primila esketamin i antidepressive bili su vrtoglavica, disocijacija, disgeuzija (poremećaj okusa), vrtoglavica i mučnina. Većina neželjenih događaja bila je blagog do umjerenog intenziteta, prolazne prirode, počinjali su ubrzo nakon primjene doze i nestajali do 1,5 sata nakon primjene, dok su pacijenti bili u klinici. (33)

6.2 Ostali novi terapeutici

Postoje još nekoliko obećavajućih farmakoloških pristupa koji se trenutno istražuju u kliničkim ispitivanjima faza I-III za liječenje TRD-a. Neki od selektivnih tretmanskih opcija s najjačim dokazima za poboljšanje u liječenju TRD-a uključuju već spomenutu inhibiciju glutamatgerične neurotransmisije putem antagonista NMDA i AMPA receptora, inhibiciju metabotropnog glutamatnog receptora 5 (mGlu5), modulaciju opioidnog sustava putem antagonista κ receptora, halucinogene derivacije triptamina i protuupalni lijekovi. (10,34)

Metabotropni glutamatni receptor 5 (mGlu5) je G-proteinom povezani receptor koji sudjeluje u regulaciji glutamatne neurotransmisije. Basimglurant, selektivni negativni alosterni modulator mGlu5, dao je ohrabrujuće rezultate u liječenju TRD-a. Točan mehanizam djelovanja antagonista mGlu5 receptora u

liječenju TRD-a nije u potpunosti razumljiv, no vjeruje se kako moduliraju glutamatnu neurotransmisiju, za koju se smatra da je uključena u patofiziologiju depresije. (34)

Spojevi koji utječu na opioidnu kaskadu su potencijalni kandidati za lijekove u liječenju TRD-a. Među njima, čini se kako antagonisti κ opioidnih receptora imaju najpovoljniji učinak u liječenju TRD-a. (34) Buprenorfin je opioidni lijek koji se kombinira s drugim spojevima za bolje ciljanje μ i κ opioidnih receptora u nadi da će postići antidepresivni odgovor. Ovi novi kombinirani spojevi smatrani su podnošljivima i nisu rezultirali ustezanjem ili tolerancijom na opioide te su izazvali umjereni antidepresivni učinak, pokazujući najviše obećanja kao dodatna terapija s najvećom učinkovitošću u kliničkim ispitivanjima. (1,34) Istraživanja ukazuju kako su glavni postsinaptički inhibicijski receptori μ receptori i presinaptički κ receptori mete učinaka lijekova ove skupine. (34)

Mehanizam djelovanja psihodelika, poput psilocibina i ayahuasce, pretpostavlja se da djeluje putem serotonergičkog/monoaminergičkog sustava. Psilocibin, prirodni alkaloid iz skupine triptamina poznat po svojim psihoaktivnim svojstvima, je psihodelični spoj izoliran iz halucinogenih gljiva koji je proučavan u malim, otvorenim ili pilot ispitivanjima pacijenata s TRD-om. Psilocibin se metabolizira u tijelu u psilocin, koji je djelomični agonist serotoninskih receptora 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} i inhibitor serotoninskih transportera. (1,34) Rezultati istraživanja o izvedivosti visokih doza psilocibina na grupi od 12 bolesnika s TRD-om pokazane su stope odgovora od 58% do 3 mjeseca nakon primanja 2 doze psilocibina. U studiji se koristila početna niska doza radi procjene sigurnosti, zatim visoka doza (25 mg) tjedan dana kasnije, iako su psihoaktivni učinci trajali otprilike 6 sati. Tvar je bila relativno dobro podnošljiva, iako je često doživljavana prolazna tjeskoba, kao i blaga tahikardija. (1) Unatoč dobro poznatim nuspojavama koje ovise o dozi (senzorske iluzije, halucinacije, mučnina, povraćanje i glavobolja), psilocibin je pokazao učinkovitost u liječenju poremećaja raspoloženja. Dokazana je učinkovitost kombinirane terapije psilocibinom i precizno strukturiranom psihoterapijom u liječenju TRD-a. (34)

Povišene razine C-reaktivnog proteina i citokina su čini se povezane s TRD-om, sugerirajući ulogu upale u tom poremećaju. Inhibitori ciklooksigenaze-2 (COX-2, (od eng. Cyclooxygenase-2 Inhibitors,) prvobitno su istraživani kao mogući protuupalni tretmani za TRD te kao opcije za poboljšanje uobičajene farmakoterapije antidepresivima. COX-2 inhibitori blokiraju proizvodnju prostaglandina, koji su povišeni u krvi nekih pacijenata s TRD-om. Ovi rezultati sugeriraju da terapija protiv upala može imati potencijalnu ulogu u liječenju TRD-a, posebno kod bolesnika koji pokazuju znakove upale. (1)

7 Zaključak

Proučavanjem dostupne literature o novim metodama liječenja terapijski rezistentne depresije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. MDD, čest i ponavljajući poremećaj raspoloženja karakteriziran je simptomima poput depresivnog raspoloženja, gubitka interesa, problema sa spavanjem, umorom i negativnim mislima. TRD je podtip MDD-a u kojem bolesnici ne reaguju na liječenje dvije ili više provedene terapije antidepresivima. Kliničke karakteristike TRD-a uključuju komorbiditetne anksiozne poremećaje, suicidalnost, ozbiljnost simptoma i više prethodnih epizoda. Utjecaj na pojedince i društvo uključuje visoku stopu funkcionalnog oštećenja i rizika od suicida, s povećanim troškovima zdravstvene skrbi i hospitalizacijama. Njegova etiologija je složena te uključuje kombinaciju genetskih, okolišnih i neurobioloških čimbenika.
2. Prilikom sumnje na terapijsku rezistenciju potrebno je napraviti reevaluaciju psihijatrijskih, medicinskih i neuropsiholoških procjena s ciljem isključivanja drugih bolesti koje mogu uzrokovati depresiju te uzrokovati pseudorezistenciju. Terapijska rezistencija mjeri se korištenjem modela stupnjevanja rezistencije koji uzima u obzir broj neuspjelih tretmana antidepresivima i ozbiljnost simptoma. Svaka naredna razina označava idući korak u algoritmu liječenja depresije, s većom stopom terapijske rezistencije. Ovi modeli su važni za određivanje odgovarajuće metode liječenja TRD-a.
3. Tradicionalni oblici liječenja TRD-a uključuju farmakološke, neurostimulacijske i psihoterapijske metode. Farmakološko liječenje podrazumijeva optimizaciju doze, zamjenu ili augmentaciju antidepresiva različitih klasa, uključujući SSRIs, SNRIs, TCAs i MAOIs. Većina antidepresiva ostvaruje svoje terapijsko djelovanje podizanjem razina monoaminskih neurotransmitera što ukazuje na slične mehanizme djelovanja i ograničenja u njihovoj učinkovitosti. EKT je učinkovita neurostimulacijska metoda i trenutačni zlatni standard liječenja TRD-a. Ostvaruje svoj terapijski učinak putem monoaminskih, neuroendokrinih, antikonvulzivnih i neotrofičnih mehanizama. Zabilježene kognitivne nuspojave, uz pojavu kratkotrajne amnezije zajedno sa stigmatizacijom terapije u medijima čine ovu metodu nedovoljno korištenom.
4. DBS predstavlja invazivnu neuromodulacijsku metodu liječenja koja uključuje direktnu stimulaciju specifičnih dijelova mozga povezanih s depresijom putem implantiranih elektroda. Točan mehanizam djelovanja DBS-a u liječenju TRD-a nije u potpunosti razumljiv, ali se vjeruje kako uključuje modulaciju neuronske aktivnosti u određenim moždanim regijama važnih za depresiju. Odabir ciljnih područja za DBS ovisi o modelima depresije i neuroanatomskim strukturama koje su povezane s depresivnim simptomima, uključujući CSTC mrežu te SCC i VC/VS regije. Terapija uključuje preoperacijsku obradu, implantaciju elektroda, praćenje neurofiziologije, postoperativnu evaluaciju i ambulantnu fazu liječenja. Učinkovitost DBS-a u liječenju teške depresije varira između studija, ali neka istraživanja pokazuju značajan terapijski odgovor i remisiju simptoma. Nuspojave DBS-a su rijetke, ali moguće, i obično su prolazne te se često mogu kontrolirati prilagodbom parametara stimulacije. CLS predstavlja napredniji, personalizirani pristup DBS-u koji koristi fiziološku aktivnost bolesnika za prilagodbu stimulacije. Usprkos obećavajućim rezultatima potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjela učinkovitost i primjenjivost DBS-a u liječenju TRD-a.
5. TMS je neinvazivna neuromodulacijska metoda liječenja čija se ponavljajuća forma rTMS koristi za liječenje određenih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, uključujući tešku depresiju. Postoji

visokofrekventni (≥ 1 Hz) i niskofrekventni (≤ 1 Hz) oblik koji se koriste ovisno o ciljevima terapije. Točni mehanizmi djelovanja rTMS-a u liječenju TRD-a nisu potpuno razumljivi. Pretpostavlja se kako rTMS utječe na modulaciju kortikalne pobudljivosti i aktivnosti u određenim dijelovima mozga, što rezultira promjenama u neuralnim mrežama povezanim s regulacijom raspoloženja. rTMS također može povećati oslobađanje neurotransmitora poput serotonina, dopamina i noradrenalina. Liječenje rTMS-om obično uključuje pet dnevnih tretmanskih sesija tijekom razdoblja od tri do šest tjedana, ukupno 20 do 30 sesija. Terapija je neinvazivna i ne zahtijeva anesteziju. rTMS je pokazao značajnu učinkovitost u liječenju teške depresije, sa stopama odgovora između 50% i 55% i stopama remisije između 30% i 35%. Može se koristiti kao dodatak farmakoterapiji ili kao samostalna terapija. Nuspojave rTMS-a su obično blage i prolazne, uključujući glavobolje, trnjenje i nelagodu na vlasitištu, te suženje oka. Rijetko su prijavljene ozbiljnije nuspojave kao što su epi napadaji. iTBS je novi oblik rTMS-a koji pruža veće količine stimulacije mozgu u kraćem vremenskom periodu, koji se pokazao učinkovit kao visokofrekventni rTMS u liječenju TRD-a. rTMS zbog svoje učinkovitosti i nepostojanja kognitivnih nuspojava predstavlja potencijalnu alternativu EKT-u.

6. Od ostalih neuromodulacijskih metoda MST, tDCS, VNS i njegova nova verzija tVNS pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju TRD-a. MST koristi snažan uređaj za magnetsku stimulaciju mozga kako bi izazvao terapijske napadaje u ciljanim kortikalnim područjima, slično principu EKT-a. Rane studije sugeriraju obećavajuće rezultate u liječenju TRD-a, s visokim stopama odgovora. tDCS je eksperimentalna metoda koja koristi kontinuiranu električnu struju niske amplitude kako bi stimulirala određena kortikalna područja, posebno dIPFC. tDCS ima potencijal za smanjenje simptoma depresije i relativno je siguran, s malo nuspojava. VNS je tradicionalna metoda odobrena od američke FDA za liječenje TRD-a koja uključuje implantaciju uređaja za isporuku pulsnih električnih signala vagusnom živcu u vratu. tVNS je novija, neinvazivna metoda koja stimulira vagusni živac putem intra-aurikularne elektrode i prijenosnog stimulatora. Istraživanja pokazuju učinkovito postizanje terapijskog odgovora tVNS-a, što ovu metodu zajedno s niskim troškovima, visokom razinom sigurnosti i dobrom podnošljivošću čini potencijalno učinkovitom metodom liječenja. Ove metode su još uvijek u fazi istraživanja i eksperimentalnoj primjeni, te je potrebno daljnje istraživanje za potvrdu njihovoj potencijalnog terapijskog učinka u liječenju TRD.
7. Ketamin, posebno u obliku esketamina, predstavlja obećavajući brzo djelujući antidepresiv s mogućnošću poboljšanja simptoma teške depresije već unutar 24 sata nakon primjene. Radi se o kiralnom spoju s dva izomera: S-ketamin (esketamin) i R-ketamin, od kojih oba pokazuju antidepresivne učinke. Mehanizam antidepresivnog djelovanja ketamina uključuje antagonizam NMDA receptora, poticanje glutamatne neurotransmisije, sinaptogenezu i sinaptičku potencijaciju, te aktivaciju AMPA receptora i niz intracelularnih signalnih puteva u mozgu. Ketamin se primjenjuje intravenski ili intranazalno, pri čemu su obje metode pokazale učinkovitost. Intravenska forma sadrži oba izomera, dok intranazalni sprej posjeduje isključivo esketamin. Esketamin je odobren za liječenje TRD-a u odraslih kao adjuvantna terapija propisanom antidepresivu. Dostupni dokazi sugeriraju da intravenski racemični ketamin može biti učinkovit u liječenju TRD-a u obliku monoterapije. Nuspojave terapije uključuju psihotomimetske učinke, neurološke simptome poput vrtoglavice i pospanosti, hemodinamske promjene, genitourinarne simptome te rizik od zloupotrebe i razvoja ovisnosti. Ova terapija predstavlja inovativan pristup liječenju TRD-a, no potrebno je daljnje istraživanje njegovih učinaka, sigurnosti i optimalnih protokola primjene kako bi se bolje razumjelo njegovo mjesto u terapijskom planu TRD-a.

8. Postoje brojni novi farmakološki pristupi u istraživanju za liječenje TRD-a od kojih Inhibicija glutamatergične neurotransmisije putem antagonista NMDA i AMPA receptora, inhibicija mGlu5 i modulacija opioidnog sustava putem antagonista κ receptora pokazuju obećavajuće rezultate u kliničkim ispitivanjima za liječenje TRD-a. Basimglurant, selektivni negativni alosterni modulator mGlu5 receptora, pokazao je ohrabrujuće rezultate u liječenju TRD-a, iako točan mehanizam djelovanja još nije potpuno razumljiv. Antagonisti κ opioidnih receptora poput buprenorfina, također se istražuju kao potencijalni tretmani za TRD. Kombinirani spojevi koji ciljaju μ i κ opioidne receptore pokazali su umjereni antidepresivni učinak. Psilocibin, prirodni psihoaktivni spoj iz halucinogenih gljiva, također je u istraživanju za liječenje TRD-a. Iako ima psihodelične učinke, pokazao je obećavajuće rezultate u pilot ispitivanjima i kombinaciji s precizno strukturiranom psihoterapijom. Upala se smatra potencijalno važnom u patofiziologiji TRD-a, stoga se istražuju COX-2 inhibitori kao potencijalni protuupalni tretmani za ovaj poremećaj. Ovi pristupi su još u fazi istraživanja, a dugoročna učinkovitost i sigurnost trebaju biti temeljito ispitane.

8 Zahvale

Zahvalila bih se prije svega svojim prijateljima, što su mi bili podrška za vrijeme cijelog mog školovanja. Posebno se zahvaljujem svojim prijateljima Seadu i Maji koji su mi pružali oslonac kada je bilo najpotrebnije i koji su mi ustupili svoj prostor za pripremanje ispita često dugo u noć. Hvala mojem prijatelju i kolegi Tinu s kojim su se svi studijski koraci činili nešto lakše premostivim.

Veliko hvala mentoru doc. Aleksandru Saviću na mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada kao i svim prošlim i budućim suradnjama.

Zahvaljujem mojim kolegicama i kolegama iz CroMSIC-a koji su svojim drugačijim načinom rada i razmišljanja unijeli drugačiju notu shvaćanja studija medicine.

Hvala svim docentima i profesorima Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su mi pomogli u stjecanju znanja i održavali nam kvalitetnu nastavu u posljednjih 6 godina.

Za kraj željela bih se zahvaliti svojoj obitelji, mami, tati i bratu. Hvala vam za sve što ste napravili za mene i što ste vjerovali u mene.

9 Literatura

1. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan;Volume 16:221–34.
2. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan;84:272–88.
3. McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L, Patry S, Carvalho A, Cha DS, et al. Treatment-resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:1–7.
4. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Jan;139(1):78–88.
5. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017 Aug;143(8):783–822.
6. Department of Psychiatry, Northwest Boroughs Healthcare NHS Foundation Trust, Hollins park Hospital, Warrington, United Kingdom, Pandarakalam JP. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Psychiatr Danub*. 2108 Oct 1;30(3):273–84.
7. Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012 May;369.
8. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020 Feb;37(2):134–45.
9. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR, Bunker MT, Hollon SD, Demyttenaere K, et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med*. 2022 Feb;52(3):419–32.
10. Papp M, Cubala WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*. 2022 Sep;179(17):4181–200.
11. Dodd S, Bauer M, Carvalho AF, Eyre H, Fava M, Kasper S, et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry*. 2021 Aug 9;22(7):483–94.
12. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2012 Mar;137(1–3):35–45.
13. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Apr;302:385–400.
14. Kellner CH, Greenberg RM, Murrugh JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1238–44.

15. Yrondi A, Nemmi F, Billoux S, Giron A, Sporer M, Taib S, et al. Grey Matter changes in treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2019 Nov;258:42–9.
16. Park MJ, Kim H, Kim EJ, Yook V, Chung IW, Lee SM, et al. Recent Updates on Electro-Convulsive Therapy in Patients with Depression. *Psychiatry Investig.* 2021 Jan 25;18(1):1–10.
17. Anderson RJ, Frye MA, Abulseoud OA, Lee KH, McGillivray JA, Berk M, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Sep;36(8):1920–33.
18. La Torre D, Della Torre A, Chirchiglia D, Volpentesta G, Guzzi G, Lavano A. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a safe and effective option. *Expert Rev Neurother.* 2020 May 3;20(5):449–57.
19. Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry.* 2018 May;23(5):1094–112.
20. Roet M, Boonstra J, Sahin E, Mulders AEP, Leentjens AFG, Jahanshahi A. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Towards a More Personalized Treatment Approach. *J Clin Med.* 2020 Aug 24;9(9):2729.
21. Sheth SA, Bijanki KR, Metzger B, Allawala A, Pirtle V, Adkinson JA, et al. Deep Brain Stimulation for Depression Informed by Intracranial Recordings. *Biol Psychiatry.* 2022 Aug;92(3):246–51.
22. Malone DA, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* 2009 Feb;65(4):267–75.
23. Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, Makhoul GS, Sugrue LP, Zamanian H, et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1696–700.
24. Parvizi J, Kastner S. Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nat Neurosci.* 2018 Apr;21(4):474–83.
25. Vlaicu A, Bustuchina Vlaicu M. New neuromodulation techniques for treatment resistant depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020 Jun 1;24(2):106–15.
26. Pridmore S, Pridmore W. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. 2018;
27. Somani A, Kar SK. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: the evidence thus far. *Gen Psychiatry.* 2019 Aug;32(4):e100074.
28. Voineskos D, Blumberger DM, Rogasch NC, Zomorodi R, Farzan F, Foussias G, et al. Neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant depression. *Clin Neurophysiol.* 2021 Sep;132(9):2306–16.

29. Rizvi S, Khan AM. Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Cureus* [Internet]. 2019 May 23 [cited 2023 Sep 11]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/19715-use-of-transcranial-magnetic-stimulation-for-depression>
30. George MS. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 2011;
31. Kritzer MD, Pae CU, Masand PS. Key considerations for the use of ketamine and esketamine for the treatment of depression: focusing on administration, safety, and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Jun 3;21(6):725–32.
32. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):383–99.
33. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. 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;176(6):428–38.
34. Borbély É, Simon M, Fuchs E, Wiborg O, Czéh B, Helyes Z. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*. 2022 Mar;179(6):1146–86.
35. Medeiros GC, Gould TD, Prueitt WL, Nanavati J, Grunebaum MF, Farber NB, et al. Blood-based biomarkers of antidepressant response to ketamine and esketamine: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2022 Sep;27(9):3658–69.
36. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2023 Jul 14;1–9.
37. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021 Jan;278:542–55.
38. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. 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.

10 Životopis

Jana Jelenić rođena je 29. listopada 1998. godine u Zagrebu. Završila je prirodoslovno-matematičku XV. gimnaziju u Zagrebu i upisao studij medicine na Sveučilištu u Zagrebu u akademskoj godini 2017./2018. Od 2. godine studija aktivna je članica Međunarodne Udruge Studenata Medicine Hrvatska – CroMSIC, u kojoj sudjeluje u organizaciji i provođenju nekoliko nacionalnih javnozdravstvenih projekata: „Pogled U Sebe – Mentalni zdravlje mladih“, projekt vršnjačke edukacije s fokusom na očuvanje mentalnih zdravlja mladih te „Budi mRAK- izbjegni rak! – projekt prevencije najčešćih zloćudnih tumora, s fokusom na maligna oboljenja koja su povezana sa HPV infekcijom. U sklopu Udruge bila je na njihove dvije profesionalne razmjene, u Kataloniji i Egiptu. Dobitnica je posebne Dekanove nagrade za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta u vođenju projekta „Budi mRAK“ 2020./2021. god. U 2018./2019. godini dobitnica je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u provođenju projekta „Pogled U Sebe“ Udruge CroMSIC, dok u 2021./2022. godini osvaja dvije Rektorove nagrade za društveno koristan rad u provođenju projekata „Studentski zdravi dani“ te „I nastavnici/e promiču zdravlje“, projekte Zdravog Sveučilišta. Tijekom ljetnih mjeseci volontira u Znanstveno edukacijskom centru Višnjan kao mentor ili predavač na ljetnim školama znanosti, kojih je od svoje osnove škole bila i polaznik.

Uz redovito obrazovanje završila je osnovnu glazbenu škola Vatroslava Lisinskog, smjer klavir te srednju umjetničku školu Franje Lučića, smjer scenski plesač. Trenutačno se bavi suvremenim plesom, kojeg pleše u Masa Dance Company. U slobodno vrijeme je zaljubljenik u književnost i kazalište.