

# Esketamin u liječenju terapijske rezistentne depresije

---

Vudrić, Margareta

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:867116>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Margareta Vudrić

ESKETAMIN U LIJEČENJU TERAPIJSKI REZISTENTNE DEPRESIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 17. rujna 2024., pred povjerenstvom u sastavu:

- 1) prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
- 2) izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg  
Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet
- 3) izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo  
Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 56 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom izv. prof.dr.sc. Miroslava Hercega.

*Zahvaljujem mentoru izv. prof.dr.sc. Miroslavu Hercegu na pristupačnosti, strpljenju i pomoći pri izradi ovog rada.*

*Hvala mojim kolegicama iz Ljekarne Plokite.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima.*

## SAŽETAK

### CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog preglednog rada je opisati i istražiti mehanizam djelovanja, učinak i razinu sigurnosti upotrebe esketamina u liječenju rezistentne depresije.

### MATERIJALI I METODE

U izradi ovog preglednog rada korištena je stručna i znanstvena literatura na temu antidepresiva, s posebnim naglaskom na upotrebi esketamina u liječenju terapijski rezistentne depresije. Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja, od općih do specijaliziranih članaka, pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada. Ciljana pretraga je provedena putem akreditiranih baza podataka kao što su PubMed, ScienceDirect i Cochrane Library, kao i baza sažetaka opisa svojstava lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA).

### REZULTATI

Depresivni poremećaj pogađa oko 4,7 % svjetske populacije. Unatoč širokom spektru terapijskih opcija razvijenih za liječenje, samo 60-70 % pacijenata postiže zadovoljavajući odgovor na standardnu terapiju. Trećina pacijenata ne odgovara na standardne terapijske pristupe. Ovakvi oblici bolesti nazivaju se depresijom otpornom na liječenje te predstavljaju složen izazov u dijagnostici i planiranju liječenja. Istraživanja pokazuju da intranasalni esketamin smanjuje rizik od suicida i simptome depresije. Nuspojave kao što su povećan krvni tlak i disocijacija su prolazne.

### ZAKLJUČAK

Tradicionalne opcije liječenja terapijski rezistentne depresije imaju spor početak djelovanja što ograničava njihovu korist kod najteže pogođenih pacijenata koji mogu biti pod visokim rizikom od samoubojstva. Stoga je brzodjelujuća terapija bitna. Nazalni esketamin se ističe

kao obećavajući brzodjelujući antidepresiv koji ima potencijal poboljšati simptome teške depresije već unutar 24 sata od primjene. Ova brza reakcija može biti ključna za pacijente, pružajući im brzo olakšanje od simptoma i poboljšavajući njihovu kvalitetu života.

## SUMMARY

### OBJECTIVES

The goal of this review paper is to describe and explore the mechanism of action, efficacy and safety level of using esketamine in the treatment of treatment-resistant depression.

### MATERIAL AND METHODS

The literature search was done by the subject of research from general to specialized articles relevant to the questions discussed in this paper. The targeted search was carried out via online databases such as PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library, summaries of product characteristics (SmPC) in the database Agency for Medicinal Products and Medical Devices, and European Medicines Agency.

### RESULTS

Depressive disorder affects approximately 4,7 % of the world's population. Despite a wide spectrum of therapeutic options developed for treatment, only 60-70 % of patients achieve a satisfactory response to standard therapy. One-third of patients do not respond to standard therapeutic approaches. Such forms of the disease are called treatment-resistant depression and represent a complex challenge in diagnosis and treatment planning. Research shows that intranasal esketamine reduces the risk of suicide and depressive symptoms. Side effects such as increased blood pressure and dissociation are transient.

### CONCLUSION

Traditional treatment options for treatment-resistant depression often have a slow onset of action, which limits their effectiveness, especially for severely affected patients who may be at high risk of suicide. Therefore, the need for rapid-acting therapies is crucial. One promising rapid-acting antidepressant is intranasal esketamine. It has the potential to improve symptoms

of severe depression within 24 hours of administration. This rapid response can be a key factor for patients, providing quick relief from symptoms and enhancing their quality of life.. In summary, while traditional treatments may have limitations, newer approaches like intranasal esketamine offer hope for more effective and timely relief for those struggling with treatment-resistant depression.



# Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Prevalencija depresije .....	2
1.2. Etiologija depresije .....	3
1.3. Mehanizam nastanka bolesti .....	4
1.4. Mehanizam djelovanja antidepresiva .....	6
1.4.1. Mjesta djelovanja antidepresiva.....	8
1.5. Terapijski rezistentna depresija .....	10
1.5.1. Kliničke karakteristike terapijski rezistentne depresije.....	10
1.5.2. Strategije liječenja terapijski rezistentne depresije i mjerenje razine terapijske rezistencije .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....	15
3.1. Mehanizam djelovanja esketamina .....	15
3.2. Farmakokinetika esketamina .....	19
3.3. Doziranje i primjena.....	20
3.3.1. Primjena esketamina u posebnim skupinama bolesnika.....	23
3.3.2. Primjena esketamina i mjerenje krvnog tlaka.....	26
3.3.3. Zloupotreba lijeka .....	27
3.3.4. Posebna upozorenja.....	28
3.4. Nuspojave.....	30
3.4.1. Neuropsihijatrijski i motorički poremećaji .....	32
3.4.2. Poremećaj svijesti (sedacija) .....	33
3.5. Kontraindikacije .....	33
3.6. Interakcije lijekova s esketaminom .....	34
3.6.1. Učinak drugih lijekova na esketamin .....	34
3.6.2. Učinak esketamina na druge lijekove .....	34
4. RASPRAVA.....	36
4.1. Klinička istraživanja .....	36
4.1.1. TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002).....	39
4.1.2. TRANSFORM-3 (NCT02422186) .....	39
4.1.3. SYNAPSE (NCT01998958).....	40
4.1.4. NCT02133001 .....	41
4.1.5. SUSTAIN-1 (NCT02493868) (TRD3003) .....	41
4.1.6. TRD2005 i TRD3006.....	43
5. ZAKLJUČAK .....	45
6. LITERATURA.....	46

7. POPIS KRATICA.....	54
8. ŽIVOTOPIS.....	56

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Depresija, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*, WHO), predstavlja poremećaj raspoloženja koji se karakterizira specifičnim simptomima. Ovi simptomi uključuju tugu, gubitak interesa, osjećaj krivnje, anhedoniju (izostanak zadovoljstva), nisko samopouzdanje, poremećaje sna, neprestani osjećaj umora i slabu koncentraciju. Osobe koje pate od depresije opisuju različite intenzitete navedenih simptoma. Depresija može biti akutna ili kronična, pri čemu kronična depresija često rezultira značajnom nemogućnošću funkcioniranja u svakodnevnom životu. Bolest zahvaća cijelu populaciju, neovisno o rasi, dobi, spolu ili etničkoj pripadnosti i otvara vrata širokom spektru drugih bolesti. Pojava nekih vrsta depresije, poput distimije ili velikog depresivnog poremećaja, često se pripisuje genetskim i biološkim čimbenicima, dok se druge, poput manjih depresivnih epizoda, češće pripisuju određenim negativnim životnim događajima (1).

Veliki depresivni poremećaj (engl. *major depressive disorder*, MDD), najviše istraživani oblik depresije, može se definirati kao prisutnost jedne ili više velikih depresivnih epizoda (prisutnost depresivnog raspoloženja ili gubitak interesa), koje traju najmanje dva tjedna, s četiri pridružena simptoma depresije. Pridruženi simptomi su gubitak apetita, nesanica, smanjena psihomotorna aktivnost, umor i gubitak energije, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, otežano razmišljanje, smanjena koncentracija, suicidalne misli te planovi i pokušaji samoubojstva (1).

Dijagnostički kriteriji za potvrdu MDD-a, prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihičke poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition*, DSM-5) sažeto su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. DSM-5 dijagnostički kriteriji za veliki depresivni poremećaj (prilagođeno prema literaturnom navodu 2).

Za postavljanje dijagnoze velikog depresivnog poremećaja, uz depresivno raspoloženje, nužna je prisutnost $\geq 4$ sljedećih simptoma u trajanju od najmanje 2 tjedna:
značajna promjena tjelesne mase
gubitak apetita
nesanica
smanjena psihomotorička aktivnost
umor ili gubitak energije
osjećaj krivnje ili bezvrijednosti
smetnje koncentracije
suicidalne misli ili pokušaj samoubojstva

## 1.1. Prevalencija depresije

Više od 350 milijuna ljudi širom svijeta pati od depresije i posljedica depresije. Prema istraživanju provedenom 2016. godine u 17 zemalja, svaki sedamnaesti čovjek prijavio je barem jednu depresivnu epizodu u prethodnoj godini. Procjenjuje se da čak 4,7 % svjetske populacije pati od neke vrste depresije. Depresija se najčešće javlja u adolescenciji, a u prosjeku više pogađa žene nego muškarce, s najvećom prevalencijom kod žena nakon poroda (10 – 20 %) (1).

Depresija, osim što je ozbiljna bolest, predstavlja i veliki financijski problem. Primarna nemogućnost rada zbog depresivnih epizoda, u kombinaciji sa sekundarnim oboljenjima koja depresija povlači, čini depresiju jednom od najskupljih bolesti u svijetu. U Sjedinjenim

Američkim Državama depresija je 2000. godine odnijela 83,1 milijardu dolara; 26,1 milijarda dolara direktno je povezana s troškovima liječenja, 5,4 milijarde dolara zbog samoubojstava te 51,5 milijardi dolara zbog smanjene produktivnosti na poslu i izostanaka s posla (3). WHO procjenjuje da će depresija koštati svjetsku ekonomiju 16 bilijuna dolara u idućih 20 godina. Depresija povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih poremećaja, Alzheimerove bolesti, epilepsije i karcinoma, dok je rizik od razvoja šećerne bolesti kod oboljelih od depresije veći za čak 60 % (4).

## 1.2. Etiologija depresije

Etiologija depresije je složena i uključuje genetske, okolišne i neurobiološke faktore (5). Razvoj ljudskog mozga je dinamičan i dug proces koji započinje u prenatalnom periodu između trećeg i četvrtog tjedna gestacije, a seže u odraslu dob. Ukoliko dođe do određenog poremećaja ili traume u tom razdoblju, iz toga se kasnije može razviti neuropsihijatrijski poremećaj. Smatra se da postoje tri kritična razvoja u patogenezi depresivnog sindroma; prenatalni period, rano djetinjstvo i adolescencija. Postoji veći rizik kasnijeg razvoja depresije u djeteta ukoliko je majka u trudnoći izložena čestim infekcijama i stresu te konzumira alkohol ili opijate. Nadalje, traume u djetinjstvu, poput gubitka roditelja ili loših uvjeta odrastanja također mogu biti okidač depresije. Naposljetku, pokretač depresije mogu biti i stres i teški psihosocijalni događaji u adolescenciji. U skladu s istraživanjima, doima se kako svaki od okolišnih stresora može prouzročiti promjene u ekspresiji gena uključenih u regulaciju raspoloženja i prilagodbu na stres (6).

### 1.3. Mehanizam nastanka bolesti

Kroz povijest, mijenjale su se teorije o uzrocima nastanka depresije. Monoaminergična hipoteza iz 1960-ih godina uzrok depresije pronalazi u smanjenoj dostupnosti monoamina u određenim regijama mozga. Osamdesetih godina prošlog stoljeća smatralo se kako je za depresiju odgovorna disfunkcionalnost receptora za noradrenalin, serotonin i dopamin. Devedesetih godina uočene su adaptivne promjene u postsinaptičkim postreceptorskim signalnim putovima i ekspresiji gena. U 21. stoljeću je razvijena neurotrofna teorija koja ukazuje na promjene u neuroplastičnosti (sinaptičkoj plastičnosti i neurogenezi) u depresivnih pacijenata.

Danas je jasno kako je depresija heterogeni sindrom s vrlo kompleksnom patofiziologijom, te je bolest koja se ne može opisati na jednostavan način jednim mehanizmom. Postojeća znanstvena otkrića daju do znanja kako različiti stanični, neurokemijski i neuroendokrini mehanizmi doprinose patofiziologiji depresije. Također, postoje jasne indikacije kako dolazi do neuroanatomskih promjena, pogotovo u prefrontalnom korteksu (PFC), te amigdali i hipokampusu (6).

Hipotalamično-hipofizno-adrenalna (HHA) os ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze u organizmu izloženom stresu. Disfunkcija HHA osi može prouzročiti disbalans u koncentraciji i omjeru neurotransmitora što može izazvati zdravstvene probleme poput depresije. Pretjerano aktivna HHA os dovodi do lučenja velike količine kortizola čija je koncentracija značajno povećana kod depresivnih osoba (6). Kortizol i glukokortikoidi snažno utječu na neurotransmitski sustav. Izravnim utjecajem dolazi do rapidnog oslobađanja glutamata u hipokampusu, a posredno preko endokanabinoidnog sustava stimuliraju stvaranje endokanabinoda u mozgu. Endokanabinoidi utječu na lučenje neurotransmitora, prvenstveno u glutamatnom i adrenalnom, ali i serotoninском, acetilkolinском sustavu i sustavu gama aminomaslačne kiseline (GABA) (7). Uslijed povećane koncentracije glutamata dolazi do glutamatne hiperfunkcije. Iako je hi-

poteza još nedovoljno istražena, smatra se kako ta povećana količina novooslobođenog glutamata može "otupiti" N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore koje inače glutamat aktivira. To posredno dovodi do inhibicije ekscitatornih piramidalnih neurona u prefrontalnom korteksu sisavaca, koji je pretežno zadužen za kritično razmišljanje. Vjeruje se i kako taj proces onemogućuje aktivaciju glutamatnih  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina (AMPA) receptora, za koje je više istraživanja pokazalo kako je njihova aktivacija vjerojatno ključna za plastičnost mozga (8). Aktiviranje AMPA receptora vodi do složenih promjena u sinaptičkoj plastičnosti, pretežno u prefrontalnom korteksu, što dovodi do poboljšanog učenja i pamćenja (9). Kako poremećaj u glutamatoj koncentraciji i osjetljivosti NMDA receptora onemogućuje odgovarajuću aktivaciju AMPA receptora, posljedično se ne luči ni moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) koji ima vrlo važnu ulogu u izgradnji neuronskih putova. Također, pokazano je kako ljudi s depresivnim poremećajima imaju smanjenu koncentraciju BDNF-a. Smatra se kako BDNF utječe na "izgradnju" mozga preko aktivacije mTOR kinaze (engl. *mammalian target of rapamycin*), serin/treonin kinaze koja regulira stanični metabolizam, rast i preživljavanje, kao i sintezu proteina i transkripciju (8). Sve gore navedeno utječe i na koncentraciju monoamina noradrenalina, serotonina i dopamina. Noradrenalin modulira funkciju prefrontalnog korteksa i radnu memoriju te regulira pažnju i ponašanje. Serotonin je neurotransmitor koji povezuje funkcije najviše dijelova mozga, a zadužen je za raspoloženje, dok dopamin modulira funkcije za nagradu i motivaciju. Serotonin ima ulogu u formaciji sinapse, konstrukciji sinaptičkih mreža, te u međusobnom povezivanju stanica. Poremećaj koncentracije serotonina može imati za posljedicu morfološke i bihevioralne promjene. Dopamin regulira neuronalnu proliferaciju i migraciju, rast dendrita i aksona i sinaptogenezu. Treba napomenuti kako dopaminski sustav najviše dozrijeva u adolescenciji. Studije sugeriraju da tijekom adolescencije u depresivnih pacijenata dolazi do poremećaja enzima koji

razgrađuje monoamine, monoaminooksidaze A (MAO-A), što posljedično ometa metabolizam serotonina, dopamina i noradrenalina (6).

#### 1.4. Mehanizam djelovanja antidepresiva

Trenutačno na tržištu postoji velik broj antidepresiva različitih mehanizama djelovanja. Prvi antidepresivi na tržištu, inhibitori monoaminooksidaze sprječavaju razgradnju monoamina čime dolazi do njihove povećane koncentracije te samim time i povećane neurotransmisije. Ovi lijekovi se danas, zbog loše podnošljivosti i sigurnosnog profila, izbjegavaju u prvoj liniji liječenja. Dijelimo ih na dvije podskupine, ireverzibilne, poput izokarboksazida, fenelzina i tranilcipromina, te reverzibilne poput moklobemida. Ireverzibilni MAO inhibitori imaju velik potencijal za predoziranje i mogu izazvati serotoninski sindrom, što može imati fatalni ishod (javljaju se simptomi poput visoke tjelesne temperature, pojačanih refleksa, tremora, znojenja, midrijaze, proljeva, a komplikacije uključuju epileptične napadaje i rabdomiolizu). Također, MAO inhibitori sprječavaju razgradnju viška tiramina zbog čega može doći do naglog povišenja krvnog tlaka, odnosno do potencijalno fatalne hipertenzivne krize. Zbog svih gore navedenih nuspojava, primjena MAO inhibitora kao antidepresiva je danas svedena na minimum (10). Triciklički antidepresivi (TCA), poput amitriptilina, nortriptilina ili dezipramina došli su na tržište nakon MAO-A inhibitora. Srodni ovoj skupini su i tetraciklički antidepresivi poput mirtazapina. TCA su prilično neselektivni, zbog čega imaju dosta nuspojava. Svoje djelovanje ostvaruju prvenstveno preko blokade serotoninskog transportera (engl. *serotonin reuptake transporter*, SERT) i noradrenalinskog transportera (engl. *noradrenaline transporter*, NET) i time povećavaju neurotransmisiju. Zanimljivo je da ova skupina lijekova ne blokira dopaminski transporter (engl. *dopamine transporter*, DAT). Dosta nuspojava može se pridružiti antimuskarinskim svojstvima TCA, poput suhih usta, zamućenog vida, konstipacije, urinarne



retencije, kao i anksioznosti, zbunjenosti, vrtoglavice, promjene apetita i težine, mučnine te seksualne disfunkcije. Neki TCA, poput imipramina, amitriptilina i nortriptilina su i vrlo toksični uslijed predoziranja (11).

Sljedeća skupine antidepresiva su inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonine and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI). SSRI su stigli na tržište 1985. godine, prvo fluvoksamin, a zatim i fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram i escitalopram. Oni djeluju tako da inhibiraju ponovnu pohranu serotonina s minimalnim utjecajima na druge neurotransmitore i receptore. Ovi lijekovi imaju čak do 1500 puta manji učinak na noradrenalin te nemaju gotovo nikakav afinitet za adrenergične, muskarinske, histaminske i dopaminske receptore. SNRI, poput venlafaksina, inhibiraju i ponovni povrat noradrenalina. Nuspojave ovih lijekova mogu biti već opisani serotoninski sindrom, povećan rizik od frakture kostiju za oko 1,7 puta, zatim gastrointestinalno krvarenje čiji se rizik povećava u kombinaciji s antikoagulantima poput varfarina i antiagregacijskim lijekovima poput acetilsalicilne kiseline, te smanjeni libido, anorgazmija i erektilna disfunkcija. Zbog potonje nuspojave ovi lijekovi nisu omiljeni, pogotovo među mlađom populacijom muškaraca, za koje je pokazan najveći stupanj neadherencije i prekida terapije.

Vortiooksetin je antidepresiv koji inhibira serotoninske, dopaminske i noradrenalinске transportere, s nešto većim afinitetom za SERT. Zbog dodatnih afiniteta vezanja za različite serotoninske receptore, od kojih neka aktivira, a druge blokira, smatra se da ima multimodalno djelovanje. Nuspojave su usporedive sa SSRI, ali je učestalost seksualne disfunkcije značajno smanjena. Postoji i rizik za debljanje, ali je znatno manji u usporedbi s TCA (12).

### 1.4.1. Mjesta djelovanja antidepresiva

Serotonin (5-HT) se egzocitozom ispušta iz presinaptičkog završetka i veže se za jedan od 15 podtipova 5-HT receptora. Obitelji receptora su označene brojevima od 1 do 7, od kojih su svi osim 5-HT<sub>3</sub> metabotropni receptori. 5-HT se ponovno pohranjuje putem transportera serotonina (SERT) u presinaptički završetak.

SERT je glavna meta svih SSRI, a slijed jakosti afiniteta vezanja za receptore je paroksetin, sertralin, fluoksetin, escitalopram, fluvoksamin. Usporediv afinitet imaju i tercijarni amini amitriptilin i imipramin te SNRI.

Osim SERT-a i većina ostalih serotoninskih receptora ima ulogu u modulaciji depresije i depresiji sličnog ponašanja. 5-HT<sub>1A</sub> je najistraživaniji receptor zbog njegove uloge u depresiji. Kvantifikacija 5-HT<sub>1A</sub> receptora u istraživanjima s pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) na post mortem studijama bolesnika s MDD-om pokazala je povećanje njihova izričaja. Klinička istraživanja su pokazala antidepresivni i anksiolitički učinak buspirona kao 5-HT<sub>1A</sub> agonista, te pindolola i vilazodona kao parcijalnih agonista (13). Njihov učinak se čini posebno koristan kao dodatna terapija uz SSRI jer im može pojačati učinak i smanjiti vrijeme do početka djelovanja.

5-HT<sub>B</sub> receptori prisutni su na presinaptičkoj kao autoreceptori i postsinaptičkoj membrani kao heteroreceptori. Iz nekoliko istraživanja vidjelo se da antagonisti na 5-HT<sub>B</sub> autoreceptore pokazuju antidepresivne simptome, dok se terapijom SSRI desenzitiziraju. Smanjena ekspresija heteroreceptora 5-HT<sub>B</sub> s druge strane pokazuje prodepresivne učinke (13).

Aktivnost TCA, pogotovo sekundarnih amina nortriptilina i desipramina te SNRI poput duloksetina i levomilnaciprana ukazuje na značaj modulacije NAT-a u depresiji. Povećanje razine noradrenalina u sinaptičkim pukotinama može dovesti do poboljšanja u nekih ljudi s

MDD-om. Meta analize su pokazale komparativno smanjenu efikasnost selektivnog NAT inhibitora reboksetina naspram SSRI i SNRI. Iz navedenog možemo pretpostaviti da je efikasnija kombinacija ponovne pohrane 5-HT i NA nego samog NA (14). Istraživanja učinaka klonidina ( $\alpha$ 2-AR agonista) i mirtazapina ( $\alpha$ 2-AR antagonista) pokazala su da antidepresivno djelovanje, prvenstveno poboljšanje osjećaja straha, gubitka i anksioznosti, proizlazi iz blokiranja ovih receptora. No s obzirom da mirtazapin manjim afinitetom djeluje i na 5-HT<sub>2</sub> i histaminske H<sub>1</sub> receptore ne možemo sa sigurnošću pripisati njegovo antidepresivno djelovanje  $\alpha$ 2-AR-u. Slični pozitivan učinak na negativne depresivne simptome ima i kombinacija fluoksetina s olanzapinom koji djeluje kao  $\alpha$ 1-AR antagonist (15).

Lijekovi na bazi dopaminergičkog sustava većinom su uključeni u liječenje psihoza i ovisnosti dok je liječenje depresije ovim mehanizmom u drugom planu. Bupropion je prototip antidepresiva koji se većinom oslanja na dopaminergičku neurotransmisiju. Bupropion djeluje na DAT za ponovnu pohranu dopamina. Često ulazi u kombinacije sa SSRI ili SNRI pri liječenju MDD-a zbog manje pojavnosti seksualne disfunkcije i dobitka na težini. Amfetamini, metilfenidat ili modafinil su danas lijekovi koji se koriste u terapiji narkolepsije, opstruktivne apneje u spavanju ili poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hiperactivity disorder*, ADHD). Dokazano je da ovi lijekovi djeluju povećavajući raspoloživost dopamina. U nekih bolesnika s TRD-om terapija psihostimulansima može biti od koristi, pogotovo u smanjivanju umora i pospanosti. Većinom postoji kratkotrajna korist od uzimanja psihostimulansa u MDD-u (16). Jedan od smjerova istraživanja antidepresiva, koji pokazuje obećavajuće rezultate je pronalaženju adekvatnih trostrukih inhibitora, lijekova koji bi smanjivali ponovnu pohranu 5-HT, NA i dopamina.

Različita istraživanja pokazala su alteracije glutamatskog i GABA sustava u MDD-u. Otkriće da ketamin kao NMDA antagonist ima brzo djelujuća antidepresivna svojstva potaknulo je dodatna istraživanja za novim antidepresivom koji bi djelovali na glutamatergičnu

neurotransmisiju koja je opet usko vezana uz GABA-u kao potencijalni prediktivni čimbenik (17). O ionotropnim glutamatnim receptorima i esketaminu koji djeluje preko njih raspravljat će se u idućim poglavljima.

## 1.5. Terapijski rezistentna depresija

Unatoč širokom spektru terapijskih opcija razvijenih za liječenje depresije, samo 60-70 % pacijenata postiže zadovoljavajući odgovor na standardnu terapiju. Trećina pacijenata ne odgovara na standardne terapijske pristupe. Ovakvi oblici bolesti nazivaju se terapijski rezistentnom depresijom te predstavljaju složen izazov u dijagnostici i planiranju liječenja. Terapijski rezistentna depresija (TRD) je, dakle, termin koji se koristi u kliničkoj praksi i istraživanjima za opis stanja u kojem bolesnik ne reagira na standardno liječenje depresije. Iako definicija TRD-a nije jednostavna i ne postoje strogi kriteriji za mjerenje klinički značajnih poboljšanja, općenito prihvaćena definicija uključuje nepostizanje zadovoljavajućeg odgovora na uzastopnu provedbu dvije terapije različitim klasama antidepresiva u optimalnoj dozi i trajanju od 6-12 tjedana (18).

### 1.5.1. Kliničke karakteristike terapijski rezistentne depresije

Istaknuti prediktori za depresiju koja ne reagira na liječenje su komorbidni anksiozni poremećaj, suicidalnost, ozbiljnost simptoma depresije i broj prethodnih epizoda. Ostali prediktivni čimbenici uključuju dulje trajanje trenutne epizode depresije, prisutnost psihotičnih simptoma, sniženi socioekonomski status, veći broj prethodnih hospitalizacija i prethodno korištenih anti-depresiva te rana dob pojave bolesti (19). Osim toga, TRD je često povezana s većim rizikom od suicida i s visokim stupnjem funkcionalnog oštećenja. To uključuje poteškoće u radu, socijalnim odnosima i u svakodnevnim aktivnostima (20).

## 1.5.2. Strategije liječenja terapijski rezistentne depresije i mjerenje razine terapijske rezistencije

Farmakološke strategije liječenja TRD 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 (21). 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 (21). 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. 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 (22). Augmentacija ili adjuvantna terapija podrazumijeva dodavanje dodatnog lijeka postojećem režimu prve linije u farmakoterapiji, pri čemu taj dodatni lijek nije samostalno antidepresiv (21). 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 (23). 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.

Definiranje kriterija i načina mjerenja terapijske rezistencije ključno je za razumijevanje i pravilno upravljanje ovim podtipom depresije. Razina terapijske rezistencije može se mjeriti na temelju broja neuspjelih pokušaja liječenja antidepresivima i ozbiljnosti stanja (12). 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. Najčešće korišten model stupnjevanja terapijske rezistencije je Maudsley Staging Method (MSM). 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 (24).

Stupnjevanje terapijske rezistencije po MSM modelu provodi se na sljedeći način: MSM sažima stvarni stadij TRD-a u jedan rezultat koji varira između 3 i 15. Stadij TRD-a tako se prikazuje u 3 redne kategorije: blagi (rezultati=3–6), umjereni (rezultati=7–10) i teški (rezultati=11–15). MSM se sastoji od pet faza. U početnoj fazi, bolesnik ne reagira na jedan odgovarajući tretman antidepresivom prve linije. Rezultat ove faze iznosi 3 te traje 6-8 tjedana. Nakon što bolesnik ne reagira na prvu liniju liječenja prelazi se u fazu 2, gdje dolazi do rezistentnosti na dva ili više odgovarajućih tretmana antidepresivima različitih klasa. Ova faza rezultata 4-6 traje dulje, obično 12-16 tjedana. Otpornost postaje dugotrajna u fazi 3 u kojoj bolesnik ne reagira na nekoliko tretmana antidepresivima različitih klasa, uključujući strategije augmentacije. Rezultat ove faze iznosi 7-9, uz trajanje najmanje 12 mjeseci. U fazi 4 otpornost obuhvaća otpornost na tretmane iz faze 3, uz dodatak neuspjeha odgovarajućeg tretmana MAOI. Rezultat ove faze iznosi 10-12. Konačni stadij depresije, faze 5, rezultata 13-15, uključuje otpornost na

sve prethodne tretmane iz faze 4 i zahtijeva elektrokonvulzivnu terapiju (EKT) kako bi se postigao napredak (25).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Depresivni poremećaj pogađa oko 4,7 % svjetske populacije. Unatoč širokom spektru terapijskih opcija razvijenih za liječenje, samo 60-70 % pacijenata postiže zadovoljavajući odgovor na standardnu terapiju. Trećina pacijenata ne odgovara na standardne terapijske pristupe. Ovakvi oblici bolesti nazivaju se depresijom otpornom na liječenje te predstavljaju složen izazov u dijagnostici i planiranju liječenja. Među novim terapijskim opcijama, nazalni esketamin se ističe kao obećavajući brzodjelujući antidepressiv. koji ima potencijal poboljšati simptome teške depresije već unutar 24 sata od primjene.

Ovaj specijalistički rad će prikazati mogućnosti liječenja terapijski rezistentne depresije, s naglaskom na upotrebu esketamina.

Cilj ovog preglednog rada je opisati i istražiti mehanizam djelovanja, učinak i razinu sigurnosti upotrebe esketamina u liječenju rezistentne depresije te pružiti temeljito razumijevanje njegovog potencijala.

U radu će se prikazati sveobuhvatan pregled dosadašnjih znanstvenih istraživanja esketamina.



## 3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED

### SAZNANJA O TEMI

U izradi ovog rada proveden je temeljit pregled odgovarajuće stručne i znanstvene literature na temu antidepresiva, s posebnim naglaskom na terapijski rezistentnu depresiju i upotrebu esketamina. Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja, od općih do specijaliziranih članaka, pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada.

Ciljana pretraga provedena je putem akreditiranih baza podataka kao što su PubMed, ScienceDirect i Cochrane Library prema ključnim riječima: major depressive disorder, treatment-resistant depression, ketamine, esketamine, nasal esketamine. Kao izvor podataka upotrijebljene su baza sažetaka opisa svojstava lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA).

Ovaj rad pruža sveobuhvatan pregled trenutnog stanja istraživanja.

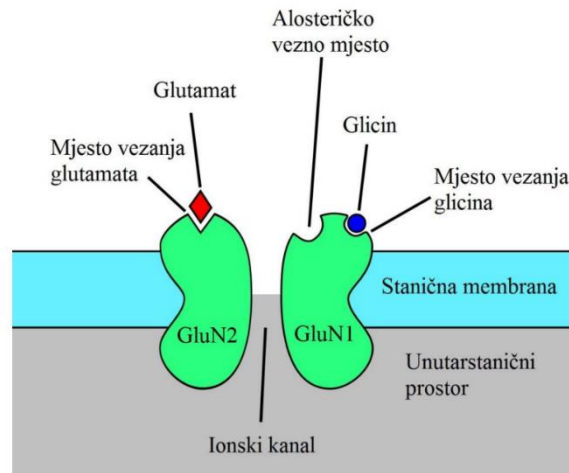
#### 3.1. Mehanizam djelovanja esketamina

Ketamin, neselektivni antagonist NMDA glutamatnih receptora, uveden je na američko tržište početkom 1970-ih kao zamjenski anestetik i analgetik za fenciklidin. Istraživanja su pokazala kako ketamin u subanestetičkim dozama pokazuje antidepresivni učinak. Ketamin se, kao anestetik, obično primjenjuje intravenski zbog loše oralne bioraspoloživosti (26). Intravenski primijenjeni ketamin pokazuje brz učinak u bolesnika s TRD, već dva sata nakon primjene (27). S-ketamin enantiomer ima veći afinitet prema NMDA receptorima i uzrokuje manje nuspojave (pospanost, letargija) od R- enantiomera. Iz tih razloga, S-ketamin (ili esketamin) odabran je kao aktivni agens za formulaciju intranazalnog esketamina (28). Intranazalni esketamin ima

višestruke prednosti u odnosu na druge načine primjene. Manje je invazivan i manje bolan od injekcija, a ima veću bioraspoloživost od oralne primjene (29, 30).

Esketamin je u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina indiciran za odrasle osobe s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje koje nisu odgovorile na najmanje dvije različite terapije antidepresivima tijekom trenutne umjerene do teške depresivne epizode (31).

U obitelji ionotropnih glutamatnih receptora, uz delta i kainatne receptore, spadaju i za ovaj rad bitniji NMDA i AMPA receptori. Aktiviranjem (vezanjem agonista) dolazi do neselektivnog propuštanja natrijevih, kalijevih i kalcijevih iona. Ukoliko je prirodnih agonista previše, dolazi do pretjerane aktivacije NMDA receptora koji propuštaju previše kalcijevih kationa u stanicu, koji nadalje mogu izazvati ekscitotoksične procese koji vode do neurodegeneracije. To će izazvati, kako je već u uvodu opisano, smanjenu osjetljivost NMDA receptora i onemogućeno normalno funkcioniranje ekscitatornog glutamatnog sustava, što u konačnici dovodi do razvoja depresije. Stoga, kako bi optimalno modulirali glutamatni sustav, moramo blokirati ili negativno alosterički modulirati NMDA receptor, neku od njegovih podjedinica ili samu poru, odnosno ionski kanal (32). Prikaz NMDA receptora je na Slici 1. NMDA receptor je tetramer koji se sastoji od dvije GluN1 podjedinice i najčešće dvije GluN2 podjedinice. Na GluN1 podreceptore djeluju dva prirodna agonista, glicin i D-serin, a na GluN2 podreceptore djeluje glutamin. Aktiviranjem receptora dolazi do neselektivnog propuštanja natrijevih, kalijevih i kalcijevih iona. Antagoniziranjem veznog mjesta za glicin, odnosno glutamat ili negativnim alosteričkim moduliranjem alosteričkog veznog mjesta mogli bismo spriječiti posljedični unos ekscitotoksične količine iona (ponajviše kalcija) u neuron koja za posljedicu može izazvati promjene u neuroplastičnosti, što pak dovodi do razvoja depresije. Potencijalni lijek može inhibirati cijeli receptor ili njegovu podjedinicu (33).

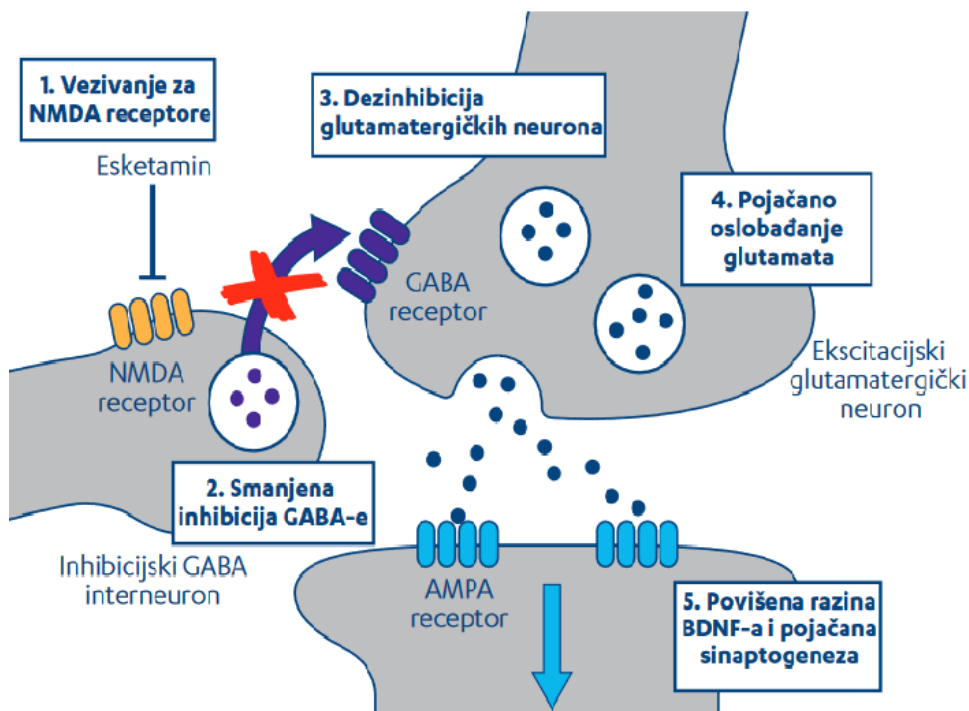


Slika 1. Shematski prikaz presjeka NMDA receptora (prilagođeno prema literaturnom navodu 33).

Esketamin je neselektivni, nekompetitivni antagonist NMDA receptora na GABA-ergičkim inhibitornim stanicama. Esketamin tako blokira djelovanje tih interneurona što posljedično uzrokuje tzv. nalet glutamata (engl. *glutamate burst*) oslobođen iz piramidalnih neurona (34). Esketamin ima sklonost inhibirati upravo NMDA receptore na GABA-ergičkim interneuronima najvjerojatnije zbog veće učestalosti otpuštanja glutamata s ovih receptora u usporedbi s aktivnosti NMDA receptora piramidalnih neurona. Također, esketamin ima veći afinitet za određene podjedinice NMDA receptora koje su većinom izražene na ovim inhibitornim interneuronima (35). Ovaj nalet glutamata uzrokuje pojačanu aktivaciju AMPA postsinaptičkih receptora što dovodi do aktivacije naponom kontroliranih kalcijevih kanala, što rezultira ulaskom velike struje kalcija u stanicu i egzocitozom BDNF-a. Kaskadno se aktivira protein kinaza B i ERK. Dolazi do pojačane neurotrofne signalizacije, što može pridonijeti obnavljanju sinaptičke funkcije u onim dijelovima mozga koji sudjeluju u regulaciji raspoloženja i emocionalnog ponašanja. Obnavljanje dopaminergičkog neuroprijenosa u dijelovima mozga odgovornima za osjećaj nagrade i motivacije te smanjena stimulacija dijelova mozga odgovornih za anhedoniju mogu pridonijeti brzom odgovoru na liječenje (31).

Na Slici 2. sažeto je prikazan mehanizam djelovanja esketamina po koracima:

- ketamin blokira NMDA receptore na GABA-ergičnim inhibitorynim interneuronima
- blokada ovih receptora uzrokuje više oslobođenog glutamata iz piramidalnih neurona
- oslobođeni glutamat se veže za postsinaptičke AMPA receptore
- posljedično se povećava količina oslobođenog BDNF koja vodi do sinaptogeneze
- povećava se aktivnost receptora TrkB i signalnih putova poput Akt i mTOR



Slika 2. Mehanizam djelovanja esketamina (prilagođeno prema literaturnom navodu 36).

## 3.2. Farmakokinetika esketamina

Bioraspoloživost esketamina je približno 48 % nakon nazalne primjene. Očekivano vrijeme dostizanja vršne koncentracije u plazmi je 20 do 40 minuta nakon posljednjeg spreja. Farmakokinetički profil esketamina sličan je nakon primjene jednokratne doze i ponovljenih doza te ne dolazi do njegove akumulacije u plazmi kada se primjenjuje dvaput tjedno. Udio ukupne koncentracije esketamina koji je vezan za proteine u ljudskoj plazmi u prosjeku iznosi 43-45 %. Stupanj vezivanja ne ovisi o jetrenoj ni bubrežnoj funkciji. Enantiomer S-ketamina ima približno četiri puta veći afinitet za NMDA receptor *in vitro* u usporedbi s R-ketaminom (39).

Intranazalni esketamin zaobilazi metabolizam prvog prolaska kroz jetru te se uglavnom metabolizira u noresketamin putem enzima CYP450, pri čemu CYP2B6 i CYP3A4 imaju veći doprinos od CYP2C9 i CYP2C19. Noresketamin se dalje metabolizira putem CYP-ovisnih putova s hidroksilacijom u hidroksinoresketamin. Naknadni metaboliti će zatim proći glukuronidaciju (40).

Iako je esketamin supstrat za navedene CYP-enzimske putove, ne čini se da je inhibitor ili induktor tih putova. Noresketamin je pokazao slabu inhibiciju CYP3A4. Srednja vrijednost klirensa intravenski primijenjenog esketamina iznosila je približno 89 L/h. Nakon što je nazalno primijenjen esketamin dosegnuo  $C_{max}$ , njegova je plazmatska koncentracija tijekom prvih nekoliko sati padala brzo, a zatim postupnije. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka nakon primjene lijeka u obliku spreja za nos u načelu se kretala u rasponu od 7 do 12 sati (41).

Nakon intravenske primjene radioaktivno označenog esketamina, približno 78 % primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a približno 2 % u fecesu. Nakon peroralne primjene

radioaktivno označenog esketamina, približno 86 % primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a približno 2 % u fecesu. Pronađenu radioaktivnost činili su prvenstveno metaboliti esketamina. Kod intravenske i peroralne primjene < 1 % doze lijeka izlučilo se u mokraći u nepromijenjenom obliku (42).

### 3.3. Doziranje i primjena

Pacijenti sami primjenjuju intranazalni esketamin pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika. Terapijski tretman sastoji se od primjene lijeka u nos i razdoblja promatranja nakon primjene. I primjena lijeka i promatranje nakon primjene trebaju se provoditi u odgovarajućem kliničkom okruženju. Krvni tlak pacijenta treba se procijeniti prije i nakon primjene. Zbog potencijalne mučnine i povraćanja uzrokovanih tretmanom, pacijentima se savjetuje da izbjegavaju hranu najmanje dva sata prije primjene i da izbjegavaju tekućine najmanje 30 minuta prije primjene. Ostale nazalno primijenjene lijekove, poput kortikosteroida ili dekongestiva, treba primijeniti najmanje jedan sat prije davanja intranazalnog esketamina.

Svaki uređaj za nazalni sprej sadrži ukupno 28 mg, isporučenih putem dva spreja (jedan sprej u svaku nosnicu). Da bi se spriječio gubitak lijeka, ne smije se provjeravati protok lijeka prije primjene. Za dozu od 56 mg potrebna su dva uređaja, s pet minuta odmora između svakog uređaja. Za dozu od 84 mg potrebna su tri uređaja, s još pet minuta odmora između drugog i trećeg uređaja. Ako odmah nakon primjene dođe do kihanja, ne smije se upotrijebiti nadomjesni sprej. Ako se oba potiska primijene u istu nosnicu, ne smije se upotrijebiti nadomjesni sprej (43, 44).

Preporučene doze intranazalnog esketamina za veliki depresivni poremećaj rezistentan na liječenje navede su u Tablici 2. i 3.

Tablica 2. Preporučeno doziranje intranazalnog esketamina u odraslih u dobi od < 65 godina s velikim depresivnim poremećajem rezistentim na liječenje (preuzeto iz literaturnog navoda 31).

Faza uvodnog liječenja	Faza održavanja
<p><u>1.-4. tjedan:</u></p> <p>Početna doza (1.dan): 56 mg</p> <p>Sljedeće doze: 56 mg ili 84 mg dvaput tjedno</p>	<p><u>5.-8. tjedan:</u></p> <p>56 mg ili 84 mg jedanput tjedno</p> <p><u>Od 9.tjedna nadalje:</u></p> <p>56 mg ili 84 mg svaka 2 tjedna ili jedanput tjedno</p>
<p>Na kraju faze uvodnog liječenja treba ocijeniti dokaze terapijske koristi kako bi se utvrdilo postoji li potreba za nastavkom liječenja.</p>	<p>Potrebno je periodički preispitivati potrebu za nastavkom liječenja</p>

Tablica 3. Preporučeno doziranje intranazalnog esketamina u odraslih u dobi od  $\geq$  65 godina s velikim depresivnim poremećajem rezistentim na liječenje (preuzeto iz literaturnog navoda 31).

Faza uvodnog liječenja	Faza održavanja
<p><u>1.-4. tjedan:</u></p> <p>Početna doza (1.dan): 28 mg</p> <p>Sljedeće doze: 28 mg, 56 mg ili 84 mg</p>	<p><u>5.-8. tjedan:</u></p> <p>28 mg, 56 mg ili 84 mg jedanput tjedno;</p> <p>svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg</p>

<p>dvaput tjedno; svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg</p>	<p><u>Od 9.tjedna nadalje:</u></p> <p>28 mg, 56 mg ili 84 mg svaka 2 tjedna ili jedanput tjedno; svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg</p>
<p>Na kraju faze uvodnog liječenja treba ocijeniti dokaze terapijske koristi kako bi se utvrdilo postoji li potreba za nastavkom liječenja.</p>	<p>Potrebno je periodički preispitivati potrebu za nastavkom liječenja</p>

Preporučuje se tijekom faze održavanja primjenjivati istu dozu koju je bolesnik primao na kraju faze uvodnog liječenja. Dozu treba prilagođavati na temelju djelotvornosti i podnošljivosti prethodne doze. Tijekom faze održavanja doziranje lijeka treba individualno prilagoditi do najmanje učestalosti primjene koja je potrebna za održavanje remisije/odgovora. Preporučuje se liječenje nastaviti još najmanje 6 mjeseci nakon poboljšanja simptoma depresije. Bolesnici koji su propustili jedan ili više terapijskih tretmana tijekom prvih 4 tjedna liječenja, trebaju nastaviti s trenutnim rasporedom primjene lijeka. U bolesnika s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje koji su propustili jedan ili više terapijskih tretmana tijekom faze održavanja i kojima se simptomi depresije pogoršavaju treba na temelju kliničke prosudbe razmotriti povratak na prethodni raspored primjene lijeka.



### 3.3.1. Primjena esketamina u posebnim skupinama bolesnika

U Tablici 4. prikazane su specifičnosti upotrebe esketamina u posebnim populacijama bolesnika.

Tablica 4. Upotreba esketamina u posebnim populacijama bolesnika

Aktivna psihoza	Klinička ispitivanja su isključila pacijente s osnovnom psihotičnom dijagnozom, stoga postoji malo podataka o primjeni intranazalnog esketamina u ovim populacijama. Potrebno je oprezno postupati kod pacijenata s trenutnim ili prethodnim MDD s psihotičnim poremećajem, psihotičnim poremećajem, bipolarnim poremećajem ili drugim srodnim poremećajima. Nuspojave poput disgeuzije i disocijacije mogu pogoršati osnovnu psihotičnost (28).
Povijest zlouporabe lijekova	Potreban oprez u ovoj skupini bolesnika. Bolesnike koji primaju esketamin treba pratiti tijekom liječenja zbog moguće zlouporabe i razvoja kompulzivnog traženja lijeka (engl. <i>drug-seeking</i> ).  Kod dugotrajne primjene ketamina prijavljene su ovisnost i tolerancija na lijek. U osoba koje su bile ovisne o ketaminu su nakon prekida njegove primjene prijavljeni simptomi ustezanja koji uključuju žudnju, anksioznost, tremor, znojenje i palpitacije.  Prijavljena je zlouporaba ketamina. Mogućnost zlouporabe, namjerne pogrešne uporabe i prosljeđivanje intranazalnog spreja esketamina drugim osobama u nedopuštene svrhe minimizira se zahvaljujući primjeni pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika (45).
Povećan krvni tlak	Kod svih pacijenata potrebno je nadzirati krvni tlak prije i nakon doziranja. Potreban je oprez kod pacijenata s kompenzacijom srca ili

	<p>teškom hipertenzijom. Budući da je doza intranazalnog esketamina za liječenje TRD-a znatno niža od analgetske doze, manje je vjerojatno da će doći do respiratorne depresije. Medicinska stanja poput aneurizmatičkih vaskularnih bolesti, uključujući torakalnu ili abdominalnu aortu, intrakranijalne i periferne arterijske bolesti te arteriovenske malformacije, su kontraindikacije za upotrebu intranazalnog esketamina (45).</p>
Plućne bolesti	<p>Utjecaj intranazalnog esketamina na pacijente s astmom, KOPB-om ili drugim plućnim stanjima je nepoznat. Jedno istraživanje o primjeni esketamina putem nebulizacije nije pokazalo nikakve plućne ili respiratorne nuspojave tijekom ili nakon inhalacije. Ne može se pretpostaviti da će intranazalni esketamin pokazati iste rezultate na plućni odgovor. Nelagoda u nosu, bol u orofaringealnoj regiji i iritacija grla prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima (46).</p>
Dječja dob	<p>Intranazalni esketamin nije ispitivan u ovoj populaciji</p>
Starija populacija	<p>Klinička ispitivanja pokazuju da je upotreba intranazalnog esketamina u starijoj populaciji sigurna i učinkovita. Istraživanja provedena na starijim pacijentima, starosti <math>\geq 65</math> godina, s TRD-om pokazala su značajno smanjenje MADRS rezultata s blagim do umjerenim nuspojavama, sličnim onima koje se nalaze u općoj populaciji odraslih u dobi od 18-64 godine. Klinička ispitivanja koristila su slične režime doziranja u svim dobnim skupinama. Stariji bolesnici mogu biti izloženi većem riziku od pada nakon što se ponovno počnu kretati i stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati (43,44).</p>

<p>Jetrena i bubrežna funkcija</p>	<p>Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, maksimalnu dozu od 84 mg treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.</p> <p>Nazalni esketamin se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Ne preporučuje se primjena lijeka u toj populaciji.</p> <p>Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.</p> <p>Lijek se nije ispitivao u bolesnika na dijalizi. Preporučuje se tijekom čitavog liječenja nadzirati bolesnike zbog mogućih simptoma urinarnog trakta i mokraćnog mjehura (41).</p>
<p>Trudnoća i dojenje; plodnost</p>	<p>Primjena lijeka ne preporučuje se u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Životinjske studije pokazuju embriofetalnu toksičnost ketamina. Ketamin prolazi posteljicu i u većim dozama uzrokuje komplikacije u trudnoći poput pojačanih kontrakcija maternice, ototoksičnih učinaka, prekomjernog mišićnog tonusa novorođenčeta, apneja. Mnogi od ovih učinaka mogu se izbjeći korištenjem nižih doza ketamina. Ne može se isključiti sličan rizik kod primjene esketamina. Ako žena zatrudni tijekom liječenja esketaminom, liječenje treba prekinuti, a bolesnicu upoznati s mogućim rizicima za plod i kliničkim mogućnostima što je prije moguće. Nije poznato izlučuje li se esketamin u majčino mlijeko. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se esketamin</p>

	izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su da esketamin nema štetnih učinaka na plodnost i reproduktivnu sposobnost (44).
--	---

### 3.3.2. Primjena esketamina i mjerenje krvnog tlaka

Intranazalna primjena esketamina može uzrokovati privremene poraste sistoličkog i/ili dijastoličkog krvnog tlaka, koji dosežu vrhunac otprilike 40 minuta nakon primjene lijeka i traju otprilike 1 - 2 sata. Krvni tlak može se značajno povećati nakon bilo kojeg terapijskog tretmana. Prije propisivanja lijeka, potrebno je pažljivo procijeniti pacijente s drugim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim stanjima kako bi se utvrdilo nadmašuju li potencijalne koristi liječenja rizike povezane s njegovom primjenom. Krvni tlak treba procijeniti prije primjene lijeka. Kod pacijenata kod kojih se prije primjene doze procijeni da je krvni tlak povišen (općenita smjernica: > 140/90 mmHg za pacijente mlađe od 65 godina i > 150/90 mmHg za pacijente u dobi od  $\geq$  65 godina), odgovarajuća mjera prije početka liječenja lijekom je prilagoditi način života i/ili farmakološke mjere kako bi se snizio krvni tlak. Ako je krvni tlak povišen prije primjene lijeka, odluku o odgodi liječenja treba donijeti uzimajući u obzir omjer koristi i rizika za pojedinog pacijenta. Nakon primjene doze, potrebno je pratiti krvni tlak. Krvni tlak treba izmjeriti otprilike 40 minuta nakon primjene doze. Zdravstveni radnik treba nadzirati bolesnike zbog mogućeg povišenja krvnog tlaka sve dok ne ocijeni da je bolesnik klinički stabilan i spreman za odlazak iz zdravstvene ustanove.

Ako krvni tlak ostane povišen tijekom duljeg razdoblja, treba odmah zatražiti pomoć liječnika s iskustvom u liječenju krvnog tlaka. Pacijente koji pokazuju simptome hipertenzivne krize treba odmah uputiti na hitno liječenje. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se bolje razumjeli mehanizmi ovih promjena krvnog tlaka i kako bi se optimizirale strategije za njihovo upravljanje. U kliničkim ispitivanjima provedenim na pacijentima s velikim depresivnim

poremećajem rezistentnim na liječenje, koji su primali esketamin u kombinaciji s oralnim antidepresivima, zabilježena su povišenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (SKT i DKT). Promatrano tijekom vremena, povišenja su iznosila približno 7 - 9 mmHg za SKT i 4 - 6 mmHg za DKT 40 minuta nakon primjene doze. Nakon 1,5 sata od primjene doze, povišenja su iznosila 2 - 5 mmHg za SKT i 1 - 3 mmHg za DKT. Učestalost izraženih povišenja krvnog tlaka u pacijenata koji su primali esketamin plus oralni antidepresiv varirala je. Za SKT (povišenje za  $\geq 40$  mmHg), učestalost se kretala od 8 % kod pacijenata mlađih od 65 godina do 17 % kod pacijenata starijih od 65 godina. Za DKT (povišenje za  $\geq 25$  mmHg), učestalost se kretala od 13 % kod pacijenata mlađih od 65 godina do 14 % kod pacijenata starijih od 65 godina. Incidencija povišenja SKT-a do vrijednosti  $\geq 180$  mmHg iznosila je 3 %, dok je incidencija povišenja DKT-a do vrijednosti  $\geq 110$  mmHg iznosila 4 %. U dugoročnom ispitivanju manje od 1 % bolesnika prekinulo je liječenje zbog povišenja krvnog tlaka (31). Ova istraživanja pružaju važne uvide u potencijalne kardiovaskularne učinke esketamina, što je od ključne važnosti za daljnje kliničke odluke i smjernice za liječenje.

### 3.3.3. Zloupotreba lijeka

U ispitivanju mogućnosti zloupotrebe lijeka provedenom u rekreacijskih korisnika više droga (n=41), uz jednokratne doze esketamina u spreju za nos (84 mg i 112 mg) i intravenski primijenjenog ketamina (0,5 mg/kg u obliku 40-minutne infuzije), koji se koristio kao pozitivna kontrola, zabilježeni su značajno veći rezultati na ljestvici kojom su ispitanici subjektivno ocjenjivali "koliko im se lijek sviđa", kao i prema drugim mjerilima subjektivnih učinaka lijeka u odnosu na placebo. Podaci iz svih kliničkih ispitivanja intranazalnog esketamina kod depresije rezistentne na liječenje analizirali su se radi utvrđivanja nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom koje ukazuju na zloupotrebu lijeka. Najčešće nuspojave nakon primjene doze koje bi mogle biti povezane sa zloupotrebom lijeka bile su omaglica, somnolencija i disocijacija. Simptomi su se uglavnom prijavljivali ubrzo nakon primjene lijeka

i bili su prolazni i samoograničavajući te blagog ili umjerenog intenziteta. Mogućnost zlorporabe, namjerne pogrešne uporabe i prosljeđivanja lijeka intranazalnog esketamina drugim osobama u nedopuštene svrhe minimizira se zahvaljujući primjeni pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika.

Sprej za nos za jednokratnu uporabu sadrži minimalnu rezidualnu količinu lijeka nakon primjene i treba ga pažljivo zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Lijek se primjenjuje u malim dozama i rijetko (28 – 84 mg dvaput tjedno u fazi najčešće primjene, uz postupno smanjenje učestalosti primjene na jedanput svaka dva tjedna). Nasuprot tome, primjena nepropisanog ketamina može se kretati u rasponu od 10 – 250 mg među rekreacijskim korisnicima pa sve do 4000 mg među osobama koje ga često zloroptrebljavaju. U kliničkim ispitivanjima intranazalnog esketamina kod depresije rezistentne na liječenje nije prijavljeno da su bolesnici tražili povećanje doze ili učestalosti primjene (mogući rani pokazatelj kompulzivnog traženja lijeka).

Znakovi zlorporabe mogu uključivati: pokušaj prosljeđivanja lijeka drugim osobama u nedopuštene svrhe (pokušaj nabavljanja više sprejeva za nos), kompulzivno traženje lijeka (zahtjev za povećanjem doze ili učestalosti primjene lijeka kad ne postoji medicinska potreba za time) i druge simptome žudnje za lijekom ili ustezanja. Ako se u bolesnika javi intersticijski cistitis, to može biti znak zlorporabe nepropisno nabavljenog ketamina (ni u jednom od kliničkih ispitivanja nije opažan intersticijski cistitis povezan s intranazalnim esketaminom) (47).

#### 3.3.4. Posebna upozorenja

Esketamin u spreju za nos se primjenjuje isključivo u zdravstvenoj ustanovi pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika; bolesnici ne smiju sami primjenjivati lijek kod kuće. U većini europskih zemalja, uključujući Republiku Hrvatsku, intranazalni esketamin je kontrolirani lijek

za čiju opskrbu i nabavu postoje strogi zahtjevi (31). U Europskoj uniji je uveden i novi postupak označavanja lijekova koji se nalaze pod posebnim praćenjem regulatornih tijela. U tu skupinu lijekova spada i intranazalni esketamin. Ti su lijekovi označeni kao lijekovi pod "dodatnim praćenjem". Lijekovi pod dodatnim praćenjem u svojem sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku imaju istaknut simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta i kratku rečenicu koja objašnjava što simbol znači:

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem.

Crni trokut se koristiti u svim državama članicama Europske unije kako bi se identificirali lijekovi pod dodatnim praćenjem. Taj simbol pojavljuje se u sažecima opisa svojstava lijeka i uputama lijekova na koje se odnose od jeseni 2013. godine. Crni trokut neće biti istaknut na vanjskom pakiranju ili označivanju lijekova. Ako je lijek označen crnim trokutom, to znači da ga se prati intenzivnije od ostalih lijekova. Najčešće je to zbog toga što je o tom lijeku dostupno manje informacija nego o drugim lijekovima, primjerice, jer je nov na tržištu ili zato što postoje ograničeni podaci o njegovoj dugoročnoj primjeni. Crni trokut ne znači da lijek nije siguran za primjenu već je njegova namjena aktivno potaknuti zdravstvene radnike i pacijente da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka označenog ovim simbolom.

Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Europska komisija (EK), Mreža nacionalnih agencija za lijekove (HMA) i EMA objavile su dana 12. prosinca 2023. godine prvu verziju popisa kritičnih lijekova Unije. Popis sadrži više od 200 djelatnih tvari lijekova za primjenu u ljudi koji se smatraju ključnima za zdravstvene sustave diljem Europe, za koje je kontinuitet opskrbe prioritet te za koje se teži izbjegavanju nestašica. Europska regulatorna mreža za lijekove poduzet će radnje za jačanje opskrbnog lanca kritičnih lijekova. Popis kritičnih lijekova Unije proširit će se u 2024. godini, a zatim će se redovito ažurirati svake godine. Uvrštavanje na popis ne znači nužno da će lijek u bliskoj

budućnosti doživjeti nestašicu, već da je prevencija nestašica posebno važna jer bi potencijalna nestašica mogla uzrokovati značajnu štetu pacijentima i predstavljati važne izazove zdravstvenim sustavima. Lijek se smatra kritičnim ako se koristi kod težih oblika bolesti i ne može se lako zamijeniti drugim lijekovima. Predmetni popis uključuje aktivne tvari lijekova koje obuhvaćaju širok raspon terapijskih područja, a uključujući cjepiva i lijekove za rijetke i teške bolesti. Na navedenom popisu nalazi se i intranazalni esketamin što dovoljno govori o značaju ovoga lijeka.

### 3.4. Nuspojave

Prijavljene nuspojave intranazalnog esketamina su obično blage i prolazne. Disocijacija počinje ubrzo nakon uzimanja lijeka, a doseže vrhunac otprilike 40 minuta kasnije i nestaje otprilike dva sata nakon doze (28). Međutim, čini se da se učinak disocijacije smanjuje s ponovljenim doziranjem (45). U jednoj studiji s placebom, disocijacija se dogodila kod 31,4 % pacijenata u esketaminskoj skupini, u usporedbi s 12,9 % pacijenata u skupini s placebom (28). Ostale prijavljene nuspojave uključuju neugodan okus, halucinacije, euforiju, mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, glavobolju i parestezije (44). Također su prijavljena prolazna povećanja krvnog tlaka i brzine otkucaja srca (54). Vrtoglavica i mučnina su povezane s dozom lijeka, dok većina ostalih nuspojava nije povezana s dozom lijeka. Esketamin značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno da uzrokuje somnolenciju, sedaciju, poremećaje percepcije, omaglicu, vrtoglavicu i anksioznost. Prije primjene lijeka bolesnicima treba reći da ne poduzimaju potencijalno opasne aktivnosti koje zahtijevaju potpunu mentalnu budnost i motoričku koordinaciju, poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, sve do sljedećega dana nakon što se dobro naspavaju. U Tablici 5. prikazan je popis nuspojava.

Tablica 5. Popis nuspojava (preuzeto iz literaturnog navoda 31).



Organski sustav	Nuspojava			
	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	disocijacija	anksioznost, euforično raspoloženje, konfuzija, derealizacija, razdražljivost, halucinacije uključujući vizualne halucinacije, agitacija, iluzije, napadaj panike, promijenjena percepcija vremena	psihomotorička retardacija, emocionalni distres, disforija	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja, somnolencija, disgeuzija, hipoestezija	parestezija, sedacija, tremor, mentalni poremećaji, letargija, dizartrija, poremećaj pažnje	nistagmus, psihomotorička hiperaktivnost	
Poremećaji oka		zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	tinitus, hiperakuzija		
Srčani poremećaji		tahikardija		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		nelagoda u nosu, iritacija grla, bol u ustima i ždrijelu, suhoća nosa uključujući stvaranje krasti		respiratorna depresija

		u nosu, svrbež nosa		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	hipoestezija usne šupljine, suha usta	hipersekreција sline	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza	hladan znoj	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		polakizurija, dizurija, hitna potreba za mokrenjem		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Neuobičajeno osjećanje, osjećaj opijenosti, astenija, plač, osjećaj promjene tjelesne temperature	poremećaj hoda	
Pretrage	povišen krvni tlak			

### 3.4.1. Neuropsihijatrijski i motorički poremećaji

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno da esketamin uzrokuje somnolenciju, sedaciju, disocijativne simptome, poremećaje percepcije, omaglicu, vrtoglavicu i anksioznost. Ti učinci mogu štetno utjecati na pažnju, sposobnost prosuđivanja i razmišljanja, brzinu reagiranja i motoričke sposobnosti. Pri svakom terapijskom tretmanu praćenje bolesnika treba se odvijati pod nadzorom zdravstvenog radnika, koji na temelju kliničke prosudbe treba ocijeniti kada se bolesnik smatra stabilnim.

Disocijacija uključuje amneziju, depersonalizaciju, derealizaciju i poremećaj identiteta. Može uključivati prolazan poremećaj percepcije vremena i prostora, promjenu percepcije osjetljivih, vidnih ili slušnih doživljaja (primjerice zvukovi se doimaju glasnijima, a boje svjetlijima) ili subjektivan osjećaj nepovezanosti s okolinom ili vlastitim tijelom.

Neke su osobe ovo iskustvo opisale kao osjećaj da stvari promatraju izvan vlastita tijela. Disocijacija nije psihotično stanje. Neke su je osobe opisale kao pozitivno, a neke kao negativno iskustvo, no u kliničkim je ispitivanjima disocijacija bila prolazna i njezin se intenzitet obično smanjivao nakon opetovane primjene doza lijeka. Disocijacija se češće javlja u osoba koje u anamnezi imaju: posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), traumu ili zlostavljanje u djetinjstvu, poremećaj prehrane, zlouporabu opojnih tvari (uključujući alkohol), aleksitimiju, anksioznost i poremećaje raspoloženja, suicidalnost (48).

### 3.4.2. Poremećaj svijesti (sedacija)

Poremećaji svijesti uključuju čitav niz prijavljenih simptoma, od sedacije, promijenjenog stanja svijesti, fluktuacije svijesti, smanjene razine svijesti i gubitka svijesti sve do letargije, somnolencije, sopora i stupora. Prema podacima o prijavljenim nuspojavama, u kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje 21,7 % bolesnika doživjelo je poremećaje svijesti nakon primjene lijeka; 94,8 % tih događaja prijavljeno je kao nuspojava blage ili umjerene težine. Pet bolesnika prekinulo je sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima faze 3 kod depresije rezistentne na liječenje zbog poremećaja svijesti. U kliničkim ispitivanjima kod depresije rezistentne na liječenje sedacija se obično javljala ubrzo nakon primjene, a vršnu je razinu dosegala 30 – 45 minuta nakon primjene lijeka (44).

## 3.5. Kontraindikacije

Esketamin je kontraindiciran kod pacijenata s poznatom preosjetljivošću na esketamin, ketamin ili bilo koju komponentu ili pomoćnu tvar formulacije, te kod pacijenata kod kojih bi povećanje

krvnog ili intrakranijalnog tlaka bilo opasno. Specifične kontraindikacije za intranasalni esketamin su aneurizmalna vaskularna bolest, intracerebralno krvarenje te nedavni kardiovaskularni događaj (unutar 6 tjedana) (31).

### 3.6. Interakcije lijekova s esketaminom

Esketamin se metabolizira putem citokroma P450 (CYP), najvećim dijelom preko CYP 3A4 i CYP 2B6, što sugerira predispoziciju za potencijalne interakcije lijek-lijek tog sustava. Međutim, kao što je već ranije navedeno, iako je supstrat ovih enzima, ne djeluje kao značajni induktor ili inhibitor te do sada nisu prijavljene značajne interakcije (48).

#### 3.6.1. Učinak drugih lijekova na esketamin

Poznate su interakcije koje uključuju rifampin/rifampicin i tiklopidin. Rifampin/rifampicin, snažni induktor CYP 3A4 i CYP 2B6, smanjuje plazmatsku koncentraciju esketamina u području ispod krivulje (AUC) i maksimalnu serumsku koncentraciju za 10 % do 25 % (49). Tiklopidin, inhibitor CYP 2B6, povećava plazmatski AUC esketamina za približno 29 % (31). Istodobna upotreba esketamina s depresorima središnjeg živčanog sustava može povećati rizik od sedacije. Budući da istodobna upotreba esketamina s psihostimulansima može rezultirati povećanim krvnim tlakom, pacijenti koji primaju amfetamine, metilfenidat, razne lijekove za mršavljenje, modafanil i armodafinil, trebali bi pažljivo nadzirati tlak. Također, hormoni štitnjače, vazopresin ili inhibitori monoamino oksidaze kao što su tranilcipromin, selegilin ili fenelzin mogu povisiti krvni tlak pa je potreban oprez ukoliko se koriste u terapiji ovih bolesnika (31).

#### 3.6.2. Učinak esketamina na druge lijekove

Nazalna primjena 84 mg esketamina dvaput tjedno tijekom 2 tjedna smanjila je srednju vrijednost plazmatskog  $AUC_{\infty}$  oralnog midazolama (jedna doza od 6 mg), koji je supstrat jetrenog enzima CYP3A4, za približno 16 %.

Nazalna primjena 84 mg esketamina dvaput tjedno tijekom 2 tjedna nije utjecala na srednju vrijednost plazmatskog AUC-a oralnog bupropiona (jedna doza od 150 mg), koji je supstrat jetrenog enzima CYP2B6 (31).

## 4. RASPRAVA

### 4.1. Klinička istraživanja

Odobrenje Američke agencije za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) za intranazalno primijenjen esketamin dolazi 2019. za terapiju rezistentne depresije u odraslih (50).

Djelotvornost i sigurnost intranazalnog esketamina ispitivala se u više kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje koji su zadovoljili kriterije za veliki depresivni poremećaj prema DSM-5 i koji tijekom trenutne velike depresivne epizode nisu odgovorili na najmanje dva oralna antidepresiva primijenjena u odgovarajućim dozama i tijekom odgovarajućeg razdoblja. Za evaluaciju ishoda liječenja najčešće je korištena MADRS ljestvica (engl. *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) koja je prikazana u Tablici 6. Ljestvica se sastoji od 10 stavki koje procjenjuju osnovne simptome depresije. Ove stavke boduju kliničari na sedmostupanjskoj skali, bodovi se zbrajaju kako bi se proizveo ukupni rezultat skale koji se kreće od 0 do 60, pri čemu viši rezultati odražavaju veću težinu depresije.

Tablica 6. MADRS ljestvica (prilagođeno prema literaturnom navodu 51)

<b>1. Uočljiva žalost</b>	<b>2. Iskazana žalost</b>
Predstavlja žalost, malodušnost i očaj (izraženi od uobičajenog prolaznog lošeg raspoloženja) što se odražava u govoru, izrazu lica i držanju tijela.	Predstavlja iskazanu žalost bez obzira na to odražava li se ona na izgled ili ne. Uključuje malodušnost i osjećaj bespomoćnosti.
0,1 Odsutnost žalosti	0,1 Povremena žalost ovisna o okolnostima
2,3 Izgleda malodušno, ali se oraspoloži bez teškoća	2,3 Tužan, ali se raspoloži bez teškoća
	4,5 Sveobuhvatan osjećaj žalosti ili potištenosti

<p>4,5 Izgleda žalosno većinu vremena</p> <p>6 Izgleda mizerno čitavo vrijeme. Ekstremno očajan</p>	<p>nosti. Raspoloženje se mijenja pod utjecajem vanjskih okolnosti</p> <p>6 Kontinuirana ili nepromjenjiva tuga i očaj.</p>
<p><b>3. Unutrašnja napetost (anksioznost)</b></p> <p>Predstavlja osjećaje nejasne nelagodnosti, razdražljivosti, nemira, duševne napetosti koja se razvija u panični strah ili tjeskobu.</p> <p>0,1 Miran. Samo prolazna napetost</p> <p>2,3 Povremena razdražljivost i nelagoda</p> <p>4,5 Kontinuiran osjećaj unutrašnje napetosti ili intermitentne panike koju bolesnik može kontrolirati samo uz veći napor</p> <p>6 Strah i tjeskoba koji ne popuštaju, panika</p>	<p><b>4. Smetnje spavanja</b></p> <p>Predstavljaju skraćeno trajanje ili dubinu spavanja u usporedbi s bolesnikovim normalnim ritmom kada je dobro.</p> <p>0,1 Spava kao i obično</p> <p>2,3 Blage teškoće kod usnivanja ili malo skraćeno, plitko ili isprekidano spavanje</p> <p>4,5 Spavanje skraćeno ili isprekidano za najmanje dva sata</p> <p>6 Manje od dva ili tri sata spavanja</p>
<p><b>5. Smanjeni apetit</b></p> <p>Predstavlja osjećaj gubitka apetita u usporedbi sa stanjem kada je bolesnik dobro. Ocijeniti prema gubitku želje za hranom ili prema potrebi za prisiljavanjem na jelo.</p> <p>0,1 Normalni ili pojačani apetit</p> <p>2,3 Neznatno smanjen apetit</p> <p>4,5 Bez apetita. Hrana je bez okusa</p> <p>6 Potrebna prisila na hranu, odbija hranu</p>	<p><b>6. Teškoće koncentracije</b></p> <p>Predstavlja raspon od teškoća sabiranja misli do potpunog gubitka koncentracije.</p> <p>0,1 Bez teškoća koncentracije</p> <p>2,3 Povremene teškoće sabiranja misli</p> <p>4,5 Teškoće u koncentraciji i zadržavanju misli</p> <p>6 Nesposobnost čitanja ili razgovaranja bez velikih teškoća</p>

<p><b>7. Umor (malaksalost, tromost)</b></p> <p>Predstavlja poteškoću započinjanja svakodnevnih aktivnosti ili usporenost pri izvođenju</p> <p>0,1 Teškoće u počinjanju aktivnosti gotovo da ne postoje, nema usporenosti</p> <p>2,3 Teškoće u počinjanju aktivnosti</p> <p>4,5 Aktivnosti izvodi uz napor</p> <p>6 Potpuna malaksalost. Nesposobnost da se bilo što učini bez pomoći</p>	<p><b>8. Nemogućnost emocionalnog doživljaja</b></p> <p>Predstavlja subjektivno iskustvo smanjenog interesa za okolinu ili aktivnosti koje obično pružaju užitak.</p> <p>0,1 Normalno zanimanje za okolinu i ljude</p> <p>2,3 Smanjena sposobnost uživanja u uobičajenim interesima</p> <p>4,5 Gubitak zanimanja za okolinu</p> <p>6 Osjećaj emocionalne paralize. Nesposobnost osjećanja ljutnje, boli ili užitka i potpuni ili čak bolni nedostatak emocija</p>
<p><b>9. Pesimistične misli</b></p> <p>Predstavlja misli o krivnji, inferiornosti, grižnji savjesti, grešnosti, kajanju i propasti.</p> <p>0,1 Bez pesimističkih misli</p> <p>2,3 Povremene ideje o neuspjehu, grižnji savjesti i samooptuživanju</p> <p>4,5 Kontinuirano samooptuživanje ili definitivne, ali još uvijek racionalne, ideje o krivnji ili grijehu.</p> <p>6 Sumanute misli propasti, kajanja ili nepopravljivog grijeha. Apsurdno i nepokolebljivo samooptuživanje</p>	<p><b>10. Suicidalne misli</b></p> <p>Predstavljaju osjećaj da život nije vrijedan življenja, da bi prirodna smrt dobro došla, suicidalne misli i pripreme za suicid.</p> <p>0,1 Uživa život ili ga uzima kakav jest</p> <p>2,3 Umoran od života. Prolazne misli o suicidu.</p> <p>4,5 Bolje bi bilo biti mrtav. Suicidne misli su česte, a suicid se smatra rješenjem, ali uz odsutnost određenih planova ili namjera.</p> <p>6 Eksplicitni planovi za suicid ako se pruži mogućnost. Aktivne pripreme za suicid.</p>



U nastavku će biti navedeno nekoliko takvih istraživanja, a sva su financirana od strane nositelja odobrenja za stavljanje intranazalnog esketamina u promet.

#### 4.1.1. TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002)

Dvije randomizirane, placebo-kontrolirane, dvostruko slijepe studije pokazale su antidepresivnu efikasnost esketamina. Prva je studija TRANSFORM-1, u kojoj je 346 ispitanika s rezistentnom depresijom primalo dva puta tjedno intranazalnu terapiju esketaminom u dozi 56 mg ili 84 mg u kombinaciji s jednim oralnim antidepresivom, odnosno placebo s oralnim antidepresivom. U usporedbi grupe koja je dobivala esketamin u dozi 84 mg i oralni antidepresiv s grupom koja je dobivala placebo i oralni antidepresiv nije bilo statistički značajne razlike, a analogno uspoređena grupa 56 mg esketamina, zbog tehničkih ograničenja prethodno određenih značajki testiranja, nije mogla dati statistički značajan rezultat koji bi bio formalno prihvaćen. Iako nije opažen statistički značajan učinak, u ispitivanju TRD3001 opažen je klinički važan učinak liječenja na promjenu ukupnog MADRS rezultata koji je bio u korist nazalnog esketamina (52). Druga, TRANSFORM-2 studija, kao treća faza kliničkog pokusa, trajala je četiri tjedna te je uključila 223 sudionika koji su primali ili dva puta tjedno intranazalno esketamin doze 56 ili 84 mg ili placebo nazalni sprej, oboje u kombinaciji s oralnim antidepresivom; rezultat je pokazao značajno poboljšanje simptoma u grupi koja je primala intranazalni esketamin u kombinaciji s oralnim antidepresivom u usporedbi sa placebo u kombinaciji s oralnim antidepresivom (43). Rezultati ove studije bili su temelj FDA za odobrenje korištenja esketamina u terapiji depresije (53).

#### 4.1.2. TRANSFORM-3 (NCT02422186)

Ovo istraživanje provedeno je sa sličnim postavkama kao prethodna dva istraživanja (pacijenti s rezistentnom depresijom podijeljeni u dvije grupe, od kojih je jedna primala intranazalni

esketamin doze 28, 56 ili 84 mg u kombinaciji s oralnim antidepresivom, a druga placebo s oralnim antidepresivom), no 138 ispitanika je bilo starije od 65 godina te u u toj skupini nije dobiven statistički značajan rezultat u korist terapije esketaminom, ali zanimljivo je da je isti dobiven u podskupini sudionika, godina od 65 do 74. Tijekom studije prikupljali su se i podaci o prijavljenim nuspojavama radi procjene sigurnosti. Glavne prijavljene nuspojave su bile blage do umjerene te su uključivale mučninu, vrtoglavicu, disocijaciju i glavobolju. 93 % ispitanika bilo je spremno za otpust 1,5 sat nakon primljene doze. Važno je napomenuti kako tijekom ovog istraživanja nisu primijećeni simptomi psihoze. Također, pacijenti koji su primali esketamin pokazali su 5,3 puta veću vjerojatnost poboljšanja opće kliničke slike od pacijenata koji su primali placebo (44).

#### 4.1.3. SYNAPSE (NCT01998958)

Ovo kliničko ispitivanje faze 2 bilo je nasumično, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje u 67 bolesnika s TRD. Studija se sastojala od četiri dijela: selekcije, dvostruko-slijepe terapije (dva 1-tjedna razdoblja), opcionalne otvorene terapije i praćenja nakon terapije. Tijekom prve faze liječenja, pacijenti su nasumično raspoređeni u četiri skupine: placebo (n = 33) te esketamin u dozama od 28 mg (n = 11), 56 mg (n = 11) ili 84 mg (n = 12), primjenjivan dva puta tjedno. Tijekom druge faze liječenja, ispitanici su ponovno nasumično raspoređeni. Promjena u ukupnom rezultatu MADRS-a za oba razdoblja u sve tri skupine esketamina bila je bolja od promjene u placebo grupi. Dokazana je korelacija između viših doza esketamina i smanjenja simptoma depresije. Tijekom otvorene faze liječenja, primjena esketamina ili placeba odvijala se dva puta tjedno tijekom prva dva tjedna, zatim jednom tjedno tijekom sljedeća tri tjedna, a potom svaka dva tjedna. Tijekom faze praćenja, stope odgovora ukazivale su da je 56 % sudionika i dalje pokazivalo smanjenje ukupnog rezultata MADRS-a od 50 % ili više. Kao sekundarni ishod, procijenjeni su nepoželjni događaji. Disocijativni simptomi dosegli su vrhunac otprilike 30 do 40 minuta nakon primjene i obično su se povukli unutar

dva sata nakon primjene. Povećanje krvnog tlaka zabilježeno je 10 do 40 minuta nakon primjene i obično se povuklo unutar dva sata nakon primjene (nije zabilježeno povećanje brzine otkucaja srca). Ostale česte nuspojave prijavljene tijekom ispitivanja uključivale su vrtoglavicu, glavobolju, sedaciju i mučninu (54).

#### 4.1.4. NCT02133001

Ova je studija procijenila učinak intranazalnog esketamina na simptome depresije i suicidalne ideje kod bolesnika s MDD koji su bili u neposrednoj opasnosti od samoubojstva (n = 68). Ispitanici su nasumično podijeljeni u omjeru 1:1 na standardnu skrb i ili intranazalni esketamin 84 mg ili intranazalni placebo. Lijekovi su primjenjivani dva puta tjedno do 25. dana, jednom tjedno do 52. dana i svaka dva tjedna do 81. dana. Zapažena je značajna razina poboljšanja u MADRS bodovima za suicidalne misli četiri sata nakon doze intranazalnog esketamina. Kontinuirano je zabilježeno veće poboljšanje depresivnih simptoma kod pacijenata koji su primali esketamin u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo tijekom četverotjednog razdoblja (28).

#### 4.1.5. SUSTAIN-1 (NCT02493868) (TRD3003)

Ispitivanje SUSTAIN-1 (TRD3003) bilo je dugoročno, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama, u kojem se lijek primjenjivao u prevenciji relapsa. Primarna mjera ishoda za ocjenu prevencije relapsa depresije bilo je vrijeme do relapsa. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 705 bolesnika, pri čemu je njih 437 uključeno izravno, dok je njih 150 prešlo iz ispitivanja TRD3001, a njih 118 iz ispitivanja TRD3002. Izravno uključeni bolesnici primali su nazalni esketamin (56 mg ili 84 mg dvaput tjedno) plus oralni antidepresiv tijekom 4-tjedne otvorene faze uvodnog liječenja. Na kraju otvorene faze uvodnog liječenja 52 % bolesnika bilo je u remisiji (ukupan MADRS rezultat  $\leq 12$ ), dok je njih 66 % odgovorilo na liječenje (poboljšanje ukupnog MADRS rezultata

za  $\geq 50$  %). Bolesnici s odgovorom (455) nastavili su primati nazalni esketamin plus oralni antidepresiv tijekom 12-tjedne faze optimizacije terapije. Nakon faze uvodnog liječenja bolesnici su primali esketamin jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a počevši od 8. tjedna učestalost primjene određivala se na temelju algoritma (utemeljenog na MADRS rezultatu). Bolesnici u remisiji (tj. oni s ukupnim MADRS rezultatom  $\leq 12$ ) lijek su primali svaki drugi tjedan, no ako se ukupni MADRS rezultat povećao na  $> 12$ , učestalost primjene povećala se na jedanput tjedno tijekom sljedeća 4 tjedna; pritom je cilj bio da se održi najmanja učestalost primjene potrebna za održavanje odgovora/remisije. Na kraju 16-tjednog razdoblja liječenja bolesnici u stabilnoj remisiji (n=176) ili sa stabilnim odgovorom (n=121) bili su randomizirani za nastavak liječenja lijekom esketaminom ili za prekid liječenja esketaminom i prelazak na placebo u spreju za nos. Stabilna se remisija definirala kao ukupan MADRS rezultat  $\leq 12$  tijekom najmanje 3 od posljednja 4 tjedna faze optimizacije liječenja, dok se stabilan odgovor definirao kao smanjenje ukupnog MADRS rezultata za  $\geq 50$  % u odnosu na početnu vrijednost tijekom posljednja 2 tjedna faze optimizacije, ali bez postizanja stabilne remisije.

Kod bolesnika u stabilnoj remisiji koji su nastavili liječenje esketaminom i oralnim antidepresivom zabilježeno je statistički značajno dulje vrijeme do relapsa simptoma depresije nego u onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos. Relaps se definirao kao ukupan MADRS rezultat  $\geq 22$  tijekom 2 uzastopna tjedna, hospitalizacija zbog pogoršanja depresije ili bilo koji drugi klinički važan događaj koji ukazuje na relaps. Medijan vremena do relapsa iznosio je 273 dana uz novouvedeni oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos, dok se za esketamin plus oralni antidepresiv medijan nije mogao procijeniti, jer stopa relapsa u toj skupini nikada nije dosegla 50 %. Rezultati za djelotvornost bili su dosljedni i u bolesnika sa stabilnim odgovorom koji su nastavili liječenje esketaminom i oralnim antidepresivom. Naime, u tih je bolesnika zabilježeno statistički značajno dulje vrijeme

do relapsa simptoma depresije nego u onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos. Medijan vremena do relapsa bio je kraći (88 dana) u skupini koja je primala novouvedeni oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos nego u onoj liječenoj esketaminom i oralnim antidepresivom (635 dana). Bolesnici su se u ispitivanje TRD3003 uključivali postupno tijekom približno 2 godine. Faza održavanja bila je varijabilnog trajanja i nastavila se sve dok pojedini bolesnik nije doživio relaps simptoma depresije ili prekinuo liječenje zbog nekog drugog razloga, odnosno dok ispitivanje nije završilo zato što je dosegnut potreban broj relapsa. Na izloženost lijeku utjecao je prekid ispitivanja u trenutku postizanja unaprijed određenog broja relapsa na temelju interim analize. Nakon početnih 16 tjedana liječenja esketaminom i oralnim antidepresivom, medijan trajanja izloženosti esketaminu u fazi održavanja iznosio je 4, 2 mjeseca (raspon od 1 dana do 21,2 mjeseca) u bolesnika liječenih esketaminom (stabilna remisija i stabilan odgovor). U ovom je ispitivanju 31,6 % bolesnika primalo esketamin dulje od 6 mjeseci, dok je njih 7,9 % primalo esketamin dulje od godinu dana u sklopu faze održavanja (55).

#### 4.1.6. TRD2005 i TRD3006

U ovim istraživanjima ispitivala se djelotvornost lijeka u japanskih i kineskih bolesnika, no nije ustanovljena statistički ni klinički značajna djelotvornost. Stoga se čini kako lijek u ovoj skupini bolesnika treba proći dodatna istraživanja. Ispitivanje TRD2005 je provedeno u 202 odrasla japanska bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje. Bolesnici su tijekom 4 tjedna primali uvodno liječenje esketaminom u fiksnoj dozi od 28 mg, 56 mg ili 84 mg ili placebo u spreju za nos uz nastavak trenutnog liječenja oralnim antidepresivima. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do 28. dana. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u skupini koja je primala esketamin plus antidepresiv i onoj koja je primala placebo u spreju za nos plus antidepresiv. U ispitivanju TRD2005 nije zabilježena statistički značajna razlika u promjeni ukupnog MADRS

rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja za bilo koje doziranje esketamina plus oralni antidepresiv u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (56). Djelotvornost esketamina se ocjenjivala i u kratkoročnom (4-tjednom), randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju (TRD3006) provedenom u 252 odrasla bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje (224 kineska bolesnika, 28 bolesnika koji nisu bili kineskog porijekla). Bolesnici su tijekom 4 tjedna primali uvodno liječenje esketaminom u fleksibilnoj dozi (56 mg ili 84 mg) ili placebo u spreju za nos, uz novouvedeni oralni antidepresiv. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do 28. dana. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u skupini koja je primala esketamin plus antidepresiv i onoj koja je primala placebo u spreju za nos plus antidepresiv. U ispitivanju TRD3006, nije zabilježena statistički značajna razlika u promjeni ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja za esketamin plus oralni antidepresiv u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (57).

## 5. ZAKLJUČAK

Depresija je povezana s visokim stopama invaliditeta i povećanim rizikom od smrtnosti. Tradicionalne opcije liječenja imaju spor početak djelovanja što ograničava njihovu korist kod najteže pogođenih pacijenata koji mogu biti pod visokim rizikom od samoubojstva. Stoga je brzodjelujuća terapija bitna.

U kliničkim ispitivanjima dokazano je kako esketamin pruža brzo poboljšanje simptoma terapijski rezistentne depresije, uz samo prolazne i blage do umjerene nuspojave koje se često prijavljuju.

Nedostaci terapije intranazalnim esketaminom mogu biti troškovi liječenja, zahtjevi za skladištenjem, osobljem i administrativnom logistikom u vezi primjene lijeka. Međutim, s nedostatkom učinkovitih tretmana za pacijente s terapijski rezistentnom depresijom, intranazalni esketamin može biti klinički korisna opcija s povoljnim profilom rizika za neke od tih pacijenata.

## 6. LITERATURA

1. Jesusola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the Pathophysiology of Depression: From Monoamines to the Neurogenesis Hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res.* 2017; 341: 79-90.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
3. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr.* 2017; 27: 101-111.
4. Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem.* 2013; 31: 761-777.
5. Akil H, Gordon J, Hen R, Javitch J, Mayberg H, McEwen B i sur. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 84: 272–288.
6. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry.* 2018; 19(5): 349-359.
7. Popoli M, Yan Z, McEwen B, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 13(1): 22-37.
8. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA Jr., New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol.* 2015; 152: 21-37.
9. Moskal JR, Burgdorf JS, Stanton PK, Kroes RA, Disterhoft JF, Burch RM i sur. The Development of Rapastinel (Formerly GLYX-13); A Rapid Acting and Long Lasting Antidepressant. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15: 47-56.



10. Shulman KI, Herrmann N, Walker SE. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 2013;27(10):789-797.
11. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
12. 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; 22(7):483–494.
13. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Research*. 2017;6:123.
14. Del Re A. C., Spielsman GI, Fluckiger C, Wampold BE. Efficacy of New Generation Antidepressants: Differences Seem Illusory. *Plos One*. 2013;8(6): e63509.
15. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its  $\alpha$ -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:42.
16. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Syst Rev*. 2008;(2):CD006722.
17. Niciu MJ, Ionescu DF, Richards EM, Zarate CA. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Journal Neural Transm*. 2014;121(8):907-924.
18. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub*. 2018; 30(3):273-284.

19. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D i sur. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019; 139(1):78–88.
20. Papp M, Cubała WJ, Swiecicki L, Newman-Tancredi A, Willner P. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(17): 4181–4200.
21. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:221–234.
22. Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:369-388.
23. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ i sur. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 ;302:385–400.
24. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J i sur. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2020; 37(2): 134-145.
25. Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2012; 137(1–3): 35–45.
26. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Ann Pharmacother.* 2012;46(1):117–123.
27. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, Xi L, Melman C, De Bruecker G i sur. Intravenous esketamine in adult treatment resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2016;80(6):424–431.
28. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P i sur. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in

patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018;175(7):620–630.

29. Malhi GS, Byrow Y, Cassidy F, Cipriani A, Demyttenaere K, Frye MA i sur. Ketamine: stimulating antidepressant treatment? *BJPsych Open*. 2016;2(3):5–9.

30. Thomas R, Cetin M, Baker GB, Dursun SM. Comment on FDA's breakthrough therapy designation of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder with imminent risk of suicide. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*. 2016;26(4):329–331.

31. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Spravato. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato#product-info> , pristupljeno: svibanj, 2024.

32. Ruppia KB, King D, Olson RE. NMDA Antagonists of GluN2B Subtype and Modulators of GluN2A, GluN2C, and GluN2D Subtypes—Recent Results and Developments. *Ann Rep Med Chem*. 2012; 47: 89-103

33. Jaso BA, Niciu MJ, Iadarola ND, Lally N, Richards EM, Park M i sur. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15: 57-70.

34. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annu Rev Med*. 2015;66:509-523.

35. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*. 1994;12(3):529–40.

36. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Res*. 2018;7:659.
37. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77.
38. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):409-418.
39. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilization produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7(1):25–38.
40. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P i sur. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3): 621–660.
41. Mössner LD, Schmitz A, Theurillat R, Thormann W, Mevissen M. Inhibition of cytochrome P450 enzymes involved in ketamine metabolism by use of liver microsomes and specific cytochrome P450 enzymes from horses, dogs, and humans. *Am J Vet Res*. 2011;72(11):1505–1513.
42. Adams Jr JD, Baillie TA, Trevor AJ, Castagnoli Jr, N. Studies on the biotransformation of ketamine 1: identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. *Biomed Mass Spectrom*. 1981;8(11):527–538.
43. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P i sur. 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;176(8):669.

44. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL i sur. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(2):121-141.

45. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P i sur. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19m12891.

46. Moylan S, Maes M, Wray N, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5): 595–606.

47. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*. 2010;105(1):121-133.

48. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Wolters Kluwer; 2017: 789.

49. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A i sur. Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1435-1445.

50. Walsh Z, Mollaahmetoglu OM, Rootman J, Golsof S, Keeler J, Marsh B i sur. Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review. *BJPsych Open*. 2021;8(1):19.
51. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389.
52. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P i sur. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630.
53. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health*. 2022;2(1):9.
54. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC i sur. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139–148.
55. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X i sur. 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;76(9):893-903.
56. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):526.
57. Chen X, Hou X, Bai D, Lane R, Zhang C, Canuso C i sur. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Plus a Newly Initiated Oral Antidepressant in Adult Patients

with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Active-Controlled Study Conducted in China and USA. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023;19:693-707.

## 7. POPIS KRATICA

5-HT- serotonin

ADHD- poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hiperactivity disorder*)

AMPA-  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

AUC- područje ispod krivulje (engl. *area under the curve*)

BDNF- moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*)

CYP- citokroma P450

DAT- dopaminski transporter

DKT- dijastolički krvni tlak

DSM-5- Dijagnostički i statistički priručnik za psihičke poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition*)

EK- Europska komisija

EKT- elektrokonvulzivna terapija

EMA- Europska agencija za lijekove

GABA- gama aminomaslačna kiselina

HALMED- Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HHA- Hipotalamično-hipofizno-adrenalna

HMA- Mreža nacionalnih agencija za lijekove



MAO-A- monoaminooksidaza A

MDD- Veliki depresivni poremećaj (engl. *major depressive disorder*)

MSM- Maudsley Staging Method

NET- noradrenalinski transporter

NMDA- N-metil-D-aspartat

PET- pozitronska emisijska tomografija

PFC- prefrontalni korteks

PTSP- posttraumatski stresni poremećaj

SERT- serotoniniski transporter

SKT- sistolički krvni tlak

SNRI- inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonine and noradrenaline reuptake inhibitors*)

SSRI- inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonine reuptake inhibitors*)

TCA- triciklički antidepresivi

TRD- terapijski rezistentna depresija

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation, WHO*)