

Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Emio Halilović

**Utjecaj antidepresiva esketamina na vrijednosti pokazatelja upale niskog stupnja u
pacijenata s terapijski rezistentnom depresijom**

Zagreb, 2024.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud, u sklopu znanstvenog projekta Sveučilišta u Zagrebu „Pokazatelji odgovora na liječenje esketaminom u bolesnika sa refrakternim depresivnim poremećajem“ (pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud) i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2023./2024.

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

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

ANCOVA - engl. *Analysis of covariance*; analiza kovarijance

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

BHS – *Beck Hopelessness Scale*; Beckova skala beznada

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

EKT – engl. *electroconvulsive therapy*; elektrokonvulzivna terapija

EMA - *European Medicines Agency*; Europska agencija za lijekove

FACIT-F - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale*; Funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – Skala umora

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

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

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

GMR - engl. *geometric means ratio*; geometrijska srednja vrijednost

HAM-D-17 – *Hamilton Depression Rating Scale – 17*; Hamiltonova skala za depresiju - 17

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

IL – interleukin

KKS – kompletna krvna slika

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

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

MLR - engl. *monocyte to lymphocyte ratio*; omjer monocita i limfocita

MKB-10 – 10. Međunarodna klasifikacija bolesti

MKB-11 – 11. Međunarodna klasifikacija bolesti

MSI-BPD - *McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder*; McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti

NLR - engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*; omjer neutrofila i limfocita

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

PLR - engl. *platelet to lymphocyte ratio*; omjer trombocita i limfocita

SERT – engl. *serotonin transporter*; serotoniniski prijenosnik

SII indeks - engl. *systemic immune-inflammatory index*; sistemski imunološko-upalni indeks

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

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

SSS-8 – *Somatic Symptom Scale – 8*; Skala somatskih simptoma – 8

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

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

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

Sadržaj rada

1.	Uvod.....	1
1.1.	Depresivni poremećaj.....	1
1.2.	Terapijski rezistentna depresija.....	2
1.3.	Esketamin.....	3
1.4.	Kompletna krvna slika i pokazatelji upale niskog stupnja.....	4
2.	Hipoteza i cilj.....	5
2.1.	Hipoteza.....	5
2.2.	Opći cilj.....	5
3.	Ispitanici i metode.....	6
3.1.	Ispitanici.....	6
3.2.	Metode.....	6
3.3.	Statistička analiza.....	8
4.	Rezultati.....	9
4.1.	Svojstva ispitanika i sažetak vrijednosti indikatora upale i psihopatologije.....	9
4.2.	Međudnos rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale prije početka i po završetku liječenja esketaminom.....	10
4.3.	Razlike rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale po završetku liječenja esketaminom (Dan 28) u odnosu na stanje prije početka liječenja (Dan 1).....	12
5.	Rasprava.....	13
6.	Zaključak.....	16
7.	Zahvale.....	17
8.	Popis literature.....	17
9.	Sažetak.....	22
10.	Summary.....	23
11.	Životopis.....	24

1. Uvod

1.1. Depresivni poremećaj

Depresivni poremećaj (u daljnjem tekstu depresija) je stanje sniženog raspoloženja, gubitka zadovoljstva i interesa za svakodnevne aktivnosti, smanjenja energije i povećanog umaranja te je praćen promjenama kognitivnih i vegetativnih funkcija (1). Prema 10. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) pripada poremećajima raspoloženja te je označen šiframa F32 za prvu depresivnu epizodu i F33 za povratni depresivni poremećaj. Prema najnovijoj 11. Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-11) pojedinačna epizoda depresivnog poremećaja označena je šifrom 6A70 te ponavljajući depresivni poremećaj šifrom 6A71.

U svijetu, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), boluje od depresije više od 280 milijuna ljudi. Pojavljuje se skoro dva puta češće kod žena nego kod muškaraca. Posljedica depresije je smanjena mogućnost ili nemogućnost svakodnevnog funkcioniranja u obiteljskom, radnom, socijalnom i emocionalnom aspektu. Prema studiji Globalno optećenje bolešću (*Global Burden of Disease*, GBD), depresija je svrstana na 13. mjesto među vodećim uzrocima onesposobljenosti u svijetu te je na prvom mjestu među svim mentalnim poremećajima (2).

Etiologija poremećaja je izuzetno kompleksna te su razvijene brojne biološke i psihosocijalne teorije o nastanku depresije. Teorija o genskoj predispoziciji imala je svoj temelj na longitudinalnim retrospektivnim kohortnim studijama koje su utvrdile povećani rizik za oboljenje od depresije u obiteljima pacijenata s depresijom u odnosu na opću populaciju. Iako je depresija poligenska bolest, istraživanja polimorfizama gena za serotoninški prijenosnik (engl. *serotonin transporter*, SERT) te moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) otkrila su težu kliničku sliku i slabiji odgovor na antidepresivnu terapiju kod pacijenata s određenim vrstama polimorfizama (3, 4). Neuroanatomska teorija zasniva se na studijama izvedenima neuroslikovnim metodama koje su utvrdile smanjenje volumena frontalnog režnja u prednjem cingulatnom i orbitofrontalnom korteksu, hipokampusu i putamenu u pacijenata oboljelih od depresije (5). Također, osim redukcije sive tvari, utvrđeno je i propadanje bijele tvari mozga tj. korpusa kalozuma i gornjeg longitudinalnog fascikulusa (6). Teorija koja je bila temelj za razvoj novih antidepresiva je neurotransmitska teorija. Zasniva se na konceptu da depresiju uzrokuje deficit monoamina (serotonina, noradrenalina i dopamina) ili promjene u ravnoteži drugih neurotransmitora poput glutamata i gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyric acid*; GABA). Također, istraživanja su pokazala kako važnu ulogu u depresiji ima BDNF čija plazmatska koncentracija je smanjena u pacijenata s neliječenom depresijom (7). BDNF sudjeluje u regulaciji neurogeneze, diferencijaciji neurona te su studije pokazale kako terapija antidepresivima povisuje razinu BDNF-a (8). Važnu ulogu u patogenezi depresije ima i upala niskog stupnja. Naime, u pacijenata s depresijom izmjerene su povišene razine proupalnih markera poput

interleukina 1 (IL-1), IL-6, čimbenika tumorske nekroze α (engl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), TNF- β 1 i C-reaktivnog proteina (engl. *C-reactive protein*, CRP) (9). Razina proupalnih markera može imati utjecaja na ishod liječenja pacijenata. Prema metaanalizi Liu i sur. pacijenti s boljim terapijskim odgovorom imali su početno nižu razinu IL-8 te je antidepresivna terapija značajno smanjila razine drugih citokina poput IL-5 i TNF- α (10). Istraživanja su pokazala kako u nastanku depresije sudjeluju izloženost stresu u djetinjstvu te kronični stres (11). To može dovesti do poremećaja osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) uslijed hiperkortizolemije koja će uzrokovati atrofiju hipokampusa i disregulaciju HPA (12).

Prema MKB-10 klasifikaciji, u depresiji moraju biti prisutni sljedeći simptomi (A-simptomi): depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva (anhedonija) te umor ili smanjena energija. B-simptomi depresije su: poremećaj spavanja, poremećaj koncentracije, smanjeno samopouzdanje, ideje krivnje, pesimističan pogled na budućnost i suicidalno razmišljanje ili ponašanje. Prisutni su i tjelesni simptomi poput gubitka teka i tjelesne mase (minimalno 5 % u zadnjih mjesec dana), smanjenja libida, jutarnjeg pogoršanja depresije, psihomotorne usporenosti ili nemira te ranog buđenja.

Temelj liječenja srednje teške i teške depresivne epizode čine antidepresivi. Većina antidepresiva ima odgođen učinak, odnosno za početak njihovog djelovanja potrebno je minimalno 2 do 4 tjedna, a maksimalni učinak postiže se u prosjeku nakon 12. tjedna (13). Postoji više klasifikacija antidepresiva te se najčešće u kliničkoj primjeni koristi podjela prema mehanizmu djelovanja koja dijeli antidepresive u 13 skupina (14).

Farmakološko liječenje započinje primjenom selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) ili inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI). Napretkom znanosti i tehnologije došlo je do razvoja novih antidepresiva koji, uz odgođeni, imaju brzodjelujući antidepresivni učinak, a to su esketamin, koji je odobren u Republici Hrvatskoj, breksanolon i kombinacija deksmetorfana i bupropiona. Osim farmakološkog liječenja, moguć je i psihosocijalni modalitet koji uključuje psihoterapiju i socioterapijske metode.

1.2. Terapijski rezistentna depresija

Zahvaljujući brojnim terapijskim opcijama, oko 70 % pacijenata ostvaruje zadovoljavajući odgovor na antidepresivnu terapiju. Preostalih 10 do 30 % pacijenata ulazi u kategoriju terapijski rezistentne depresije (engl. *treatment-resistant depression*, TRD) (15). TRD se definira kao podvrsta velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD) u kojoj nije postignut adekvatan terapijski odgovor na dva antidepresiva različitog mehanizma djelovanja u optimalnoj dozi i trajanju između 6 i 12 tjedana (16).

Etiologija i patogeneza TRD-a je kompleksna te uključuje genetske, biološke, kliničke i socioekonomske čimbenike. Na razvoj TRD-a utječu i suicidalnost, anksioznost, veći broj prethodnih epizoda i teža klinička slika pacijenta (17).

TRD predstavlja izazov u dijagnostici i liječenju. U procjeni težine kliničke slike u pacijenata s TRD-om koriste se modeli stupnjevanja terapijske rezistencije poput *Thase and Rush Staging Model*, europski model stupnjevanja, *Massachusetts General Hospital Staging model*, Maudsleyjeva metoda stupnjevanja i *Antidepressant Treatment History Form*. Svi modeli stupnjevanja zasnivaju se na broju pokušaja liječenja te skupinama uvedenih antidepresiva, duljini trajanja liječenja, kao i na primjeni augmentacije, primjeni elektronkonvulzivne terapije (engl. *electronconvulsive therapy*, EKT) i težini simptoma depresije.

Liječenje TRD-a je zahtjevno te uključuje farmakološke metode, EKT, psihoterapiju i neuromodulacijske metode liječenja. Nakon inicijalne optimizacije doze i promjene klase antidepresiva, farmakološko liječenje može uključiti augmentaciju, tj. lijekove koji nisu samostalno antidepresivi, poput atipičnih antipsihotika, litija i hormona štitnjače T3. Od novijih metoda liječenja, u Republici Hrvatskoj se za liječenje TRD-a koristi antidepresiv esketamin. EKT je neurostimulativna terapija koja je u primjeni već 80 godina te utječe na poboljšanje neurotransmitskog prijenosa i povećanje razine BDNF-a čime se potiče neurogeneza (18, 19). Neuromodulacijske metode uključuju transkranijalnu magnetsku stimulaciju, duboku stimulaciju mozga, stimulaciju vagusnog živca i magnetsku terapiju napadaja.

1.3. Esketamin

Esketamin je novi brzodjelujući antidepresiv čiji mehanizam djelovanja počiva na neselektivnom i nekompetitivnom antagonizmu N-metil-D-aspartatnih receptora (engl. *N-methyl-D-aspartate*, NMDA). NMDA receptori su ionotropni glutamatni receptori koji se nalaze na GABA neuronima te njihovim antagonizmom dolazi do smanjenja koncentracije GABA-e u sinaptičkoj pukotini što uzrokuje dezinhibiciju piramidalnih neurona i pojačano lučenje glutamata (20). Glutamat djeluje na postsinaptičke NMDA receptore te receptore alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (engl. *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*, AMPA). Aktivacijom AMPA receptora pokreće se intracelularna kaskada koja završava oslobađanjem BDNF-a (21). Osim navedenih učinaka, esketamin smanjuje potencijal vezanja dopaminskih D2/3 receptora u strijatumu, što dovodi do porasta koncentracije dopamina (22).

Esketamin je S-enantiomer racemičnog ketamina te ima 3 do 4 puta veći afinitet za NMDA receptore i veću učinkovitost u svom djelovanju (23).

Odobren je za liječenje pacijenata u obliku intranazalnog spreja te ga je moguće davati u dozama od 28 mg, 56 mg i 84 mg. Prilikom aplikacije doze od 84 mg, apsorbira se 48 % lijeka. Metabolizira se u jetri procesom N-demetilacije prilikom koje nastaje metabolit noresketamin

te u metabolizmu sudjeluju citokromi CYP2B6 i CYP3A4. Poluvrijeme eliminacije je između 7 i 12 sati te se esketamin izlučuje većinom urinom i fecesom (24).

U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima i primjeni, esketamin se pokazao kao siguran lijek koji ne stvara ovisnost kod pacijenata. Najčešće su nuspojave esketamina vrtoglavica, disocijacija, koja je blagog do umjerenog intenziteta, anksioznost, mučnina, glavobolja, sedacija i disgeuzija (poremećaj okusa). Također, esketamin uzrokuje tranzijentno povišenje krvnog tlaka, dosežući maksimum 40 minuta nakon primjene. Većina nuspojava nestaje nakon dva sata od primjene terapije te se njihov intenzitet smanjuje višestrukom primjenom lijeka (24).

Kontraindikacije za upotrebu esketamina uključuju hipersenzitivnost na aktivnu tvar lijeka (ketamin). Lijek je kontraindiciran kod pacijenata s aneurizmama te kod onih koji su pretrpjeli intrakranijalno krvarenje ili infarkt miokarda u posljednjih 6 tjedana. Poseban oprez potreban je kod pacijenata s teškim kardiovaskularnim ili plućnim bolestima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti, apneje u snu s prekomjernom tjelesnom težinom, aritmija i težeg srčanog zatajivanja. Oprezan pristup je potreban kod pacijenata sa psihozom, anamnezom ozljede mozga, hipertenzivne encefalopatije i drugih stanja s povišenim intrakranijalnim tlakom (24). Nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti esketamina tijekom trudnoće, stoga se preporučuje prekid terapije tijekom trudnoće i laktacije zbog neurotoksičnosti dokazanoj u animalnim studijama (25).

Američka agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA), kao i Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA), odobrile su primjenu esketamina u obliku intranazalnog spreja za TRD i MDD s akutnim suicidalnim ideacijama i ponašanjem. Protokol liječenja esketaminom izgleda tako da se prvi dan primjenjuje doza od 56 mg. Kod starijih pacijenata liječenje bi trebalo započeti dozom od 28 mg. Terapija se nastavlja davati dva puta tjedno idućih mjesec dana u dozi od 56 mg ili 84 mg. Od 5. do 8. tjedna esketamin se primjenjuje jedanput tjedno, a nakon 9. tjedna liječenja daje se svaki drugi tjedan.

1.4. Kompletna krvna slika i pokazatelji upale niskog stupnja

Kompletna krvna slika (KKS) je pretraga u sklopu koje se određuje ukupan broj krvnih stanica (eritrocita, leukocita i trombocita, količina hemoglobina, hematokrit i sl.) te je njena upotreba nezaobilazna u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Jedna od njenih mnogobrojnih uloga je utvrđivanje upale u organizmu.

Neutrofili su vrsta leukocita koji sudjeluju u obrani organizma od infekcije te su njihove vrijednosti povišene i u nespecifičnim upalama poput autoimunih bolesti i ateroskleroze. Limfociti imaju važnu ulogu u virusnim infekcijama i specifičnoj imunosti. Stoga, uveden je omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil to lymphocyte ratio*, NLR) koji predstavlja ravnotežu između ta dva imunosna puta te je povećan u pacijenata sa psihijatrijskim bolestima

(26). Računa se kao omjer između apsolutnog broja neutrofila i apsolutnog broja limfocita ili njihovih postotaka.

Važnu ulogu u upali imaju monociti koji sudjeluju u prezentaciji antigena, sekreciji citokina ili se diferenciraju u makrofage koji vrše fagocitozu. Upravo zbog toga, omjer monocita i limfocita (engl. *monocyte to lymphocyte ratio*, MLR) se pokazao kao još jedan pokazatelj upale. Računa se kao omjer između apsolutnog broja ili postotka monocita i apsolutnog broja ili postotka limfocita.

Glavna uloga trombocita je sudjelovanje u procesu hemostaze. U istraživanjima je zamijećeno je da trombociti sudjeluju u protuupalnim procesima regulirajući aktivnosti leukocita (poput infiltracije) i propusnost krvnih žila (27). Na temelju spomenute funkcije trombocita, moguće je izračunati omjer trombocita i limfocita (engl. *platelet to lymphocyte ratio*, PLR) na isti način kao i NLR i MLR.

Ipak, spomenuti indeksi ne integriraju sve sudionike upale zajedno te njihovi rezultati ne mogu pouzdano prikazati ravnotežu između upalnog i imunosnog statusa. Hu i sur. su 2014. godine kreirali sistemski imunološko-upalni indeks (engl. *systemic immune-inflammation index*, SII indeks) koji se računa kao omjer umnoška neutrofila i trombocita te limfocita (28). Geng i sur. su 2016. godine potvrdili superiornost povišenog SII indeksa u upali u odnosu na ostale pokazatelje (NLR, MLR, PLR) (29).

S obzirom na to da upala sudjeluje u patogenezi depresije, proveden je veliki broj istraživanja i metaanaliza koji su potvrdili više vrijednosti NLR, MLR, PLR i SII indeksa u pacijenata s depresijom u odnosu na zdrave pojedince (30, 31).

2. Hipoteza i cilj

2.1. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je da će promjene (poboljšanje) težine simptoma depresije i drugih psihopatoloških smetnji tijekom četverotjednog liječenja bolesnika s terapijski rezistentnom depresijom esketaminom biti popraćene sniženjem indikatora upale niskog stupnja, odnosno neuroinflamacije (CRP, NLR, MLR, PLR i SII indeks). Težina simptoma depresije primarno je mjerena Hamiltonovom skalom za depresiju (*Hamilton Depression Rating Scale 17*, HAM-D-17) (32).

2.2. Opći cilj

Opći ili glavni cilj istraživanja jest procijeniti međuodnos između indikatora upale niskog stupnja (CRP, NLR, MLR, PLR, SII indeks) i težine simptoma depresije i druge psihopatologije u ispitanika s TRD-om, te procijeniti kreću li se promjene simptomatologije i indikatora upale „u istom smjeru“ tijekom četverotjednog liječenja esketaminom.

3. Ispitanici i metode

3.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 18 osoba oboljelih od povratnog depresijskog poremećaja bez simptoma psihoze (šifra F33.2 prema MKB-10 klasifikaciji).

Uključni kriteriji za bolesnike bili su: osobe s dijagnozom povratnog depresivnog poremećaja bez simptoma psihoze, potvrđene od strane psihijataru, starije od 18 godina te pacijenti koji su pristali sudjelovati u istraživanju.

Isključni kriteriji su bili: hipersenzitivnost na ketamin, neliječena ili slabo kontrolirana arterijska hipertenzija, anamneza aneurizmatičke bolesti, teških kardiovaskularnih ili plućnih bolesti, prisustvo bipolarnog afektivnog poremećaja, prisustvo psihoze te ovisnosti o psihoaktivnim tvarima.

Istraživanje je provedeno u razdoblju od listopada 2023. do srpnja 2024. godine u Klinici za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb. 17 ispitanika liječeno je ambulantno, a samo jedan bolesnik je bio hospitaliziran na Klinici.

Ispitanici su informirani o temi i načinu provođenja istraživanja, prednostima sudjelovanja te potencijalnim rizicima te su potpisali informirani pristanak. Za provođenje ovog istraživanja dobivena je dozvola Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb 2. listopada 2023. godine (Klasa: 8. 1-23/229-2; Broj: 02/013 AG) te Radne skupine etičkog povjerenstva za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 10. srpnja 2024. godine (Klasa: 641-01/24-02/04; Broj: 251-59-10106-24-111/81).

3.2. Metode

Metodologija istraživanja uključuje dva oblika:

1. Ispitanici su ispunjavali upitnike u prisutnosti istraživača koji je bio spreman pojasniti način rješavanja ili razjasniti pitanje. Prosječno vrijeme rješavanja upitnika iznosilo je između 20 i 30 minuta.

Za potrebe istraživanja izrađen je semistrukturirani upitnik o sociodemografskim podacima: dobi, spolu, bračnom i poslovnom statusu te postojanju tjelesnih bolesti.

U istraživanju su korišteni slijedeći standardizirani upitnici:

- a) Funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – skala umora (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale*, FACIT-F)

Funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – skala umora (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale*, FACIT-F) je upitnik sastavljen od 13 tvrdnji koja mjeri umor pacijenata i utjecaj umora na njihove dnevne aktivnosti u proteklih tjedan dana na skali

od 0 (uopće ne) do 4 (jako puno). Osim pacijenata koji boluju od depresije, upitnik je primjenjiv za pacijente s karcinomom, na kemoterapiji, s autoimunskim bolestima (sistemski eritematozni lupus, psorijaza), kroničnom opstruktivnom bolešću pluća i drugim kroničnim bolestima. Pacijenti ju mogu sami ispunjavati. Rezultat se dobiva tako da se broj 4 oduzima od rezultata svakog pitanja, osim za pitanja „Imam energije“ i „U stanju sam obavljati moje uobičajene aktivnosti“ čiji se rezultat zbraja s 0. Svi rezultati se međusobno zbrajaju te množe s brojem 13, a zatim se dijele s brojem pitanja na koje je ispitanik odgovorio. Maksimalni broj bodova je 52. Veći broj bodova je pokazatelj bolje kvalitete života i manje količine umora (33).

b) Beckova skala beznađa (*Beck Hopelessness Scale*, BHS)

Beckova skala beznađa (*Beck Hopelessness Scale*, BHS) je upitnik sastavljen od 20 tvrdnji na koje ispitanici odgovaraju s „točno/netočno“. Upitnik nastoji procijeniti 3 kategorije beznađa: osjećaji vezani za budućnost, gubitak motivacije i očekivanja ispitanika. Osim kao dodatni čimbenik procjene depresije pacijenata, BHS može poslužiti i za procjenu budućeg suicidalnog ponašanja. Ukupni rezultat se dobiva tako da se rezultati tvrdnji 1, 3, 5, 6, 8, 10, 13, 15 i 19 obrnu te se zbroje s rezultatima ostalih tvrdnji. Najveći broj bodova je 20 te viši rezultat BHS-a upućuje na veću razinu beznađa (34).

c) Skala somatskih simptoma - 8 (*Somatic Symptom Scale - 8*, SSS-8)

Skala somatskih simptoma - 8 (*Somatic Symptom Scale - 8*, SSS-8) je kratki upitnik za procjenu težine somatskih simptoma koje predstavljaju pacijentima opterećenje u svakodnevnom funkcioniranju. Pitanja uključuju procjenu problema sa želucem ili crijevima, bol u leđima, rukama, nogama ili zglobovima, glavobolju, bol u prsima, vrtoglavicu, umor te probleme sa spavanjem. SSS-8 je pokazao pozitivnu korelaciju sa skalama depresije i anksioznosti. Pacijenti mogu dati odgovor na skali od 0 (uopće nije) do 4 (puno). Ukupni rezultat se računa zbrajanjem rezultata svake pojedine komponente. Maksimalni broj bodova je 32 te viši rezultat upućuje na loše opće stanje pacijenta i češće korištenje zdravstvenih usluga (35).

d) McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti (*McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder*, MSI-BPD)

McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti (*McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder*, MSI-BPD) je upitnik sastavljen od 10 pitanja te služi za evaluaciju ima li ispitanik granični poremećaj ličnosti. Ispitanici ga mogu samostalno ispuniti odgovarajući na pitanje s „da“ ili „ne“. Svako pitanje odnosi se na specifični simptom graničnog poremećaja ličnosti. Ukupni rezultat dobiva se zbrajanjem svih odgovora te je maksimalni broj bodova 10. Zbroj bodova od 7 ili više upućuje da ispitanik ima granični poremećaj ličnosti (36).

e) Hamiltonova skala za depresiju – 17 (HAM-D-17)

Hamiltonova skala za depresiju – 17 (HAM-D-17) je upitnik od 17 pitanja koja se odnose na simptome depresije ispitanika. Ispituju se depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, suicidalnost, spavanje, rad i aktivnost, usporenost, agitacija, anksioznost, tjelesni simptomi, gubitak tjelesne mase te uvid u bolest. Ukupni rezultat dobiva se zbrojem odgovora na svaku tvrdnju te najveći rezultat iznosi 52 boda. Smatra se da ispitanici koji ostvare između 8 i 13 bodova imaju blagu depresiju, između 14 i 18 srednje tešku, tešku između 19 i 22. Ispitanici s više od 22 boda imaju vrlo tešku depresiju (32).

Svi navedeni instrumenti postoje na hrvatskom jeziku i prošli su kros-kulturalnu prilagodbu i validaciju.

2. Vađenje krvi pacijentima

Pacijentima je izvađeno 3 mililitra krvi postupkom venepunkcije iz kubitalne vene prije prve primjene antidepresiva esketamina i nakon osme primjene tj. nakon mjesec dana od prve terapije. Dobiveni krvni biokemijski indikatori (KKS i CRP) detekrirali su se automatskim biokemijskim analizatorom. NLR, PLR, MLR i SII indeks su se računali iz vrijednosti neutrofila, limfocita, monocita i trombocita.

3.3. Statistička analiza

Demografski podaci, vrijednosti indikatora upale (CRP, NLR, MLR, PRL i SII indeks) i rezultati dobiveni primjenom psihometrijskih instrumenata sažeti su metodama deskriptivne statistike, posebno za „Dan 1“, tj. neposredno prije početka liječenja esketaminom, te za „Dan 28“, tj. na kraju četverotjednog liječenja.

Međuodnos pojedinačnih indikatora upale i rezultata na psihometrijskim testovima ispitan je serijskim bivarijatnim neparametrijskim korelacijama, zasebno za Dan 1 i za Dan 28, te je određen Kendallov tau (neparametrijski koeficijent korelacije). Iznos promjene svakog pojedinog indikatora upale i svakog pojedinog psihometrijskog pokazatelja na kraju četverotjednog liječenja esketaminom u odnosu na početno stanje procijenjen je kao razlika „nakon – prije“, uz podešavanje za dob i početnu vrijednost analiziranog indikatora primjenom mješovitih linearnih modela za ponovljeno mjerenje. Svi indikatori upale imali su lognormalnu distribuciju, pa je analiza provedena na logaritmiranim (baza e) vrijednostima. Razlika „na kraju – prije“ iskazana je kao eksponent razlike podešenih srednjih vrijednosti, odnosno omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (engl. *geometric means ratio*, GMR): vrijednosti >1.0 ukazuju da su vrijednosti na kraju liječenja više nego na početku, a vrijednosti <1.0 ukazuju da su vrijednosti na kraju liječenja niže nego na početku. GMR iskazuje relativnu razliku, primjerice

GMR=0.90 znači 10 % relativno sniženje. Rezultati psihometrijskih testova analizirani su na normalnoj ljestvici i iskazani su kao razlike podešenih srednjih vrijednosti „na kraju – prije“. U analizi je korišten statistički program JAMOVI, verzija 2.3.28.

4. Rezultati

4.1. Svojstva ispitanika i sažetak vrijednosti indikatora upale i psihopatologije

Od ukupno 18 ispitanika u istraživanju, 15 su bile žene, a dob ispitanika bila je u širokom rasponu od 24 do 74 godine (Tablica 1). Sve vrijednosti psihometrijskih testova i indikatora upale prikupljene su za sve ispitanike i na Dan 1 i na Dan 28 (Tablica 1). S obzirom na prosječne vrijednosti psihometrijskih testova, početni intenzitet (Dan 1) simptoma depresije bio je znatan, a to vrijedi i za sve ostale simptome/psihopatologiju (Tablica 1). Prosječne vrijednosti svih psihometrijskih testova na kraju liječenja (Dan 28) numerički su bili jasno niži nego na početku liječenja ukazujući na ublažavanje depresivnih i svih ostalih smetnji (Tablica 1). Vrijednosti „klasičnog“ pokazatelja upale, CRP-a, na početku liječenja bile su uglavnom niske, u rasponu od 1 do 10 mg/L, ne ukazujući na posebno naglašeno upalu niskog intenziteta (Tablica 1). Ostali indikatori upale nemaju jasno definirane „normalne vrijednosti“ i nije ih, same po sebi, moguće jednoznačno interpretirati. Međutim, u svih (NLR, MLR, PLR, SII indeks) je, i na Dan 1 i na Dan 28, uočena znatna varijabilnost vrijednosti (znatan raspon između najnižih i najviših) (Tablica 1), te blaga numerička tendencija nižih prosječnih vrijednosti na Dan 28 nego na Dan 1 (Tablica 1).

Tablica 1. Svojstva ispitanika, vrijednosti indikatora upale, težine simptoma depresije i druge psihopatologije na početku (Dan 1) i na kraju liječenja esketaminom (Dan 28). Zastupljenost spolova prikazana je kao apsolutni broj. Sve ostale varijable sažete su i kao srednja vrijednost±standardna devijacija i kao medijan (raspon) – u malom uzorku nemoguće je pouzdano procijeniti jesu li za sažimanje rezultata pogodniji parametrijski ili neparametrijski postupci.

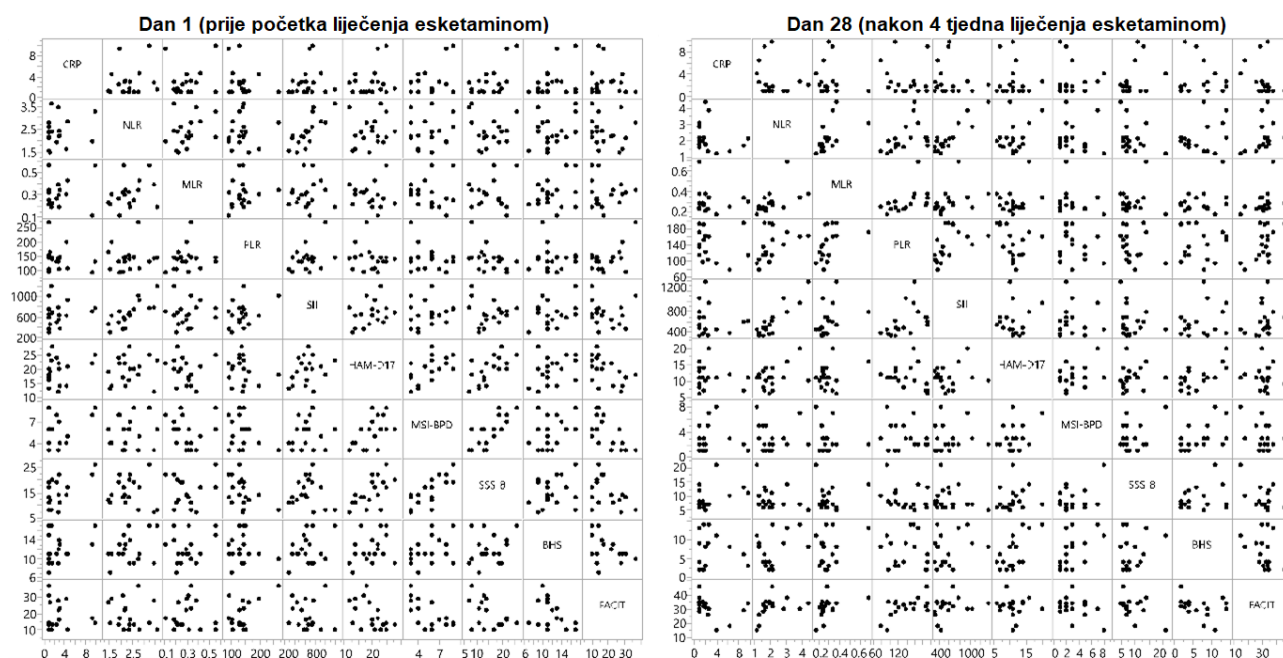
	Dan 1	Dan 28
N	18	18
Žene/muškarci	15/3	15/3
Dob (godine)	50±17; 51.5 (24-74)	50±17; 51.5 (24-74)
HAM-D 17	19.6±4.6; 20 (12-28)	11.2±3.4; 11 (6-20)
BHS	12.1±3.0; 11 (7-17)	6.7±4.2; 5 (2-14)
MSI-BPD	5.6±2.1; 6 (3-9)	3.1±2.1; 2.5 (1-8)
SSS-8	15.2±5.4; 14 (7-26)	8.9±4.0; 7 (5-21)

FACIT-F	18.7±8.5; 15 (10-37)	31.2±6.9; 32.5 (15-46)
CRP (mg/L)	2.9±2.7; 2.1 (1-10)	2.8±2.7; 1.8 (1-9.7)
NLR	2.37±0.63; 2.28 (1.44-3.61)	2.17±0.86; 1.97 (1.20-4.40)
MLR	0.31±0.12; 0.30 (0.11-0.56)	0.29±0.11; 0.27 (0.17-0.69)
PLR	140.7±41.8; 139.8 (92.1-269.6)	140.0±38.0; 137.2 (77.9-193.9)
SII indeks	654±231; 636 (296-1198)	603±282; (323-1367)

Kratice: HAM-D-17 – Hamiltonova skala za depresiju; BHS – Beckova skala beznađa; MSI-BPD - McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti; SSS-8 – skala somatskih simptoma – 8; FACIT-F – funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – skala umora; CRP – C-reaktivni protein; NLR – omjer neutrofila i limfocita; MLR – omjer monocita i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; SII indeks - sistemski imunološko-upalni indeks

4.2. Međuodnos rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale prije početka i po završetku liječenja esketaminom

Slika 1. prikazuje matricu bivarijatnih vrijednosti svih psihometrijskih testova međusobno, svih upalnih indikatora međusobno, te između pojedinih psihometrijskih testova i indikatora upale – prije početka liječenja (Dan 1) i po završetku četverotjednog liječenja esketaminom (Dan 28). Na temelju tih vrijednosti, generirani su neparametrijski koeficijenti korelacije prikazani na Slici 2.



Slika 1. Matrica bivarijatnih vrijednosti indikatora upale i rezultata psihometrijskih testova na Dan 1 (prije početka liječenja) i na Dan 28 (nakon 4 tjedna liječenja).

Kratice: HAM-D-17 – Hamiltonova skala za depresiju; BHS – Beckova skala beznađa; MSI-BPD - McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti; SSS-8 – skala somatskih simptoma – 8; FACIT-F – funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – skala umora; CRP – C-reaktivni protein; NLR – omjer neutrofila i limfocita; MLR – omjer monocita i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; SII indeks - sistemski imunološko-upalni indeks

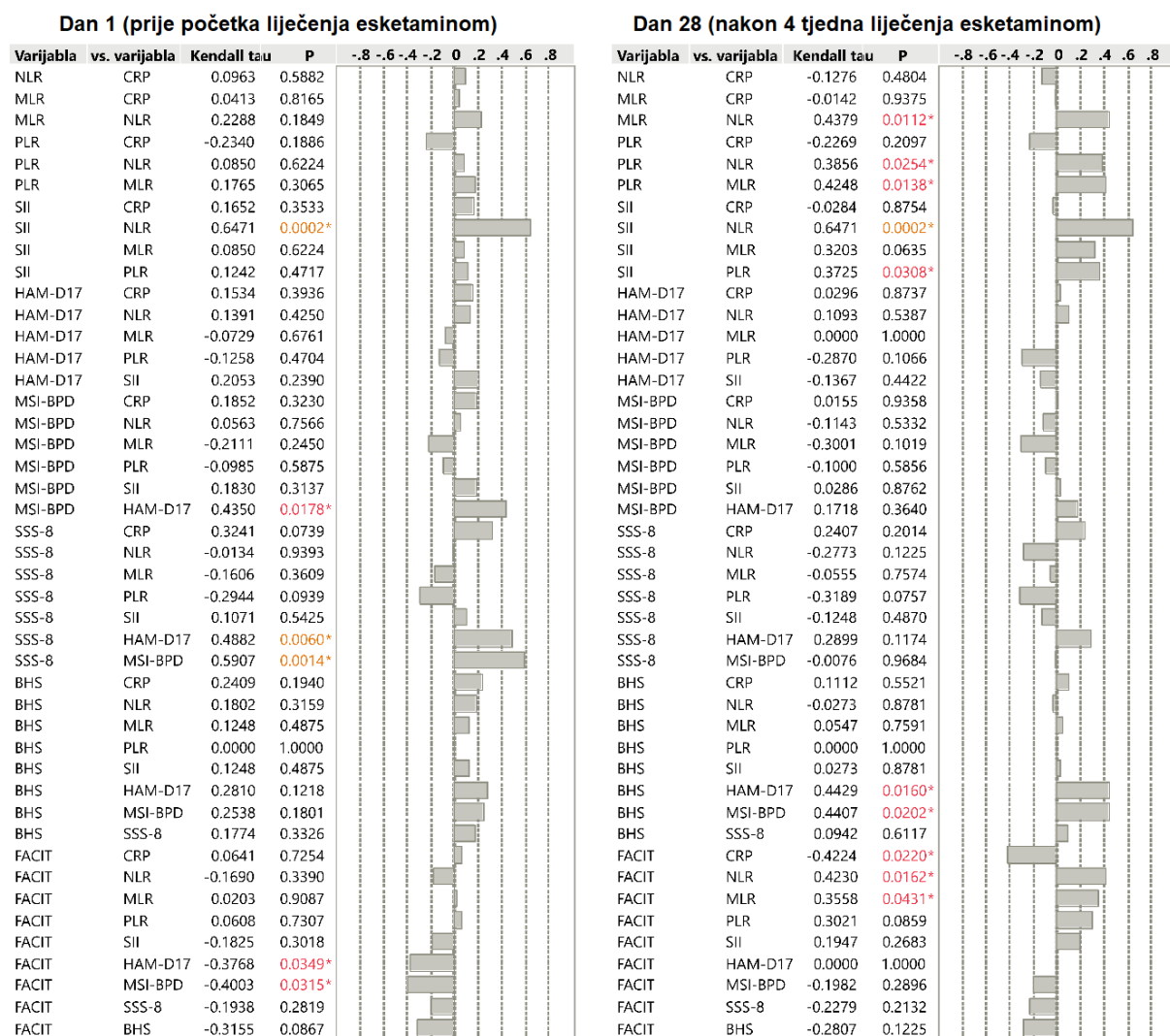
Prije početka liječenja (Dan 1):

- a) povezanost između indikatora upale uočena je samo za SII indeks i NLR – pozitivna korelacija ($\tau = -0.647$, $P < 0.0002$) (Slika 2);
- b) povezanost između rezultata psihometrijskih testova uočena je samo za:
 - i. MSI-BPD i HAM-D-17 – pozitivna korelacija ($\tau = 0.435$, $P = 0.0178$);
 - ii. SSS-8 i HAM-D-17 – pozitivna korelacija ($\tau = 0.4882$, $P = 0.006$),
 - iii. SSS-8 i MSI-BPD – pozitivna korelacija ($\tau = 0.5907$, $P = 0.0014$),
 - iv. FACIT-F i HAM-D-17 – negativna korelacija (niži, „lošiji“ FACIT rezultati s višim HAM-D-17 iznosom) ($\tau = -0.3768$, $P = 0.0349$) i
 - v. FACIT-F i MSI-BPD – negativna korelacija („lošiji“ FACIT s „lošijim“ MSI-BPD) ($\tau = -0.400$, $P = 0.0315$) (Slika 2);
- c) nije uočena povezanost nijednog indikatora upale s rezultatima bilo kojeg psihometrijskog testa (Slika 2).

Po završetku liječenja, obrazac korelacija je bio većinom sličan (Dan 28) (Slika 2), ali uz neke razlike. Uočene su korelacije između upalnih indikatora koje na Dan 1 nisu postojale, pojedine korelacije između psihometrijskih rezultata su se „smanjile“ ili „izgubile“, no najvažnija je činjenica da su nakon liječenja esketaminom uočene povezanosti rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale koje nisu postojale prije početka liječenja (Slika 2):

- i) više („bolje“) vrijednosti FACIT-F-a povezane su s nižim vrijednostima CRP-a ($\tau = -0.4224$, $P = 0.022$);
- ii) više vrijednosti FACIT-F-a povezane su s višim vrijednostima NLR-a ($\tau = 0.423$, $P = 0.0162$), i
- iii) više vrijednosti FACIT-F-a povezane su s višim vrijednostima MLR-a ($\tau = 0.3556$, $P = 0.0431$).

Iako se radi o ograničenom uzorku (pa su mogući i „slučajni nalazi“), odnos FACIT-F-a i CRP-a, NLR-a i MLR-a je po završetku liječenja uočljivo drugačiji nego prije liječenja, što ukazuje na mogućnost da je tijekom 4 tjedna liječenja esketaminom promijenjen odnos između tih varijabli.



Slika 2. Neparometrijske bivarijatne korelacije između indikatora upale i psihometrijskih testova prije početka (Dan 1) i po završetku (Dan 28) liječenja esketaminom. Prikazani su neparometrijski koeficijenti korelacije i pripadajuće P-vrijednosti.

Kratice: HAM-D-17 – Hamiltonova skala za depresiju; BHS – Beckova skala beznađa; MSI-BPD - McLeanov probirni instrument za granični poremećaj ličnosti; SSS-8 – skala somatskih simptoma – 8; FACIT-F – funkcionalna procjena terapije kronične bolesti – skala umora; CRP – C-reaktivni protein; NLR – omjer neutrofila i limfocita; MLR – omjer monocita i limfocita; PLR – omjer trombocita i limfocita; SII indeks - sistemski imunološko-upalni indeks

4.3. Razlike rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale po završetku liječenja esketaminom (Dan 28) u odnosu na stanje prije početka liječenja (Dan 1)

Rezultati svih psihometrijskih testova na kraju liječenja bili su jasno i upečatljivo niži nego na početku studije (Slika 3) (uz podešenje za dob i početnu vrijednost). Iako u istraživanju nije postojala istodobna kontrolna skupina, te se promjene opravdano mogu pripisati učinku

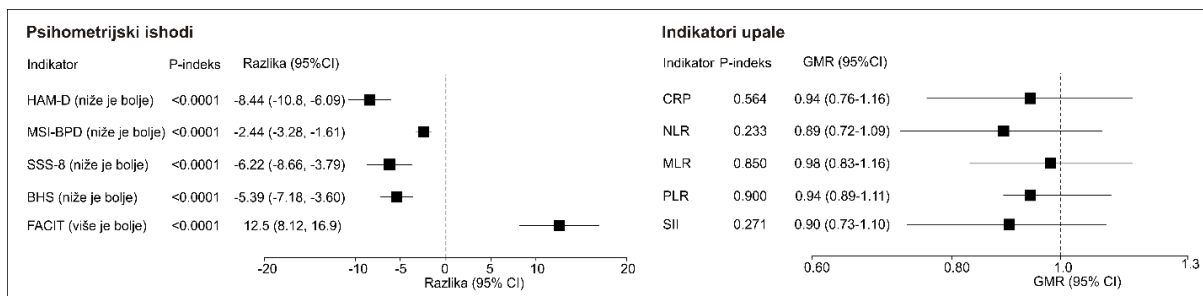
esketamina (ili barem većim dijelom) zbog idućih razloga: TRD je trajno stanje; brza (unutar 4 tjedna), i jasno vidljiva promjena intenziteta svih simptoma ne može se (ili barem ne potpuno) pripisati nekom drugom uzroku, osim same terapije.

Vrijednosti indikatora upale na kraju liječenja (podešene za dob i početnu vrijednost) bile su, međutim, sasvim slične vrijednostima na početku liječenja (Slika 3).

Ipak, za NLR i SII indeks je postojala blaga numerička tendencija nižih vrijednosti (za oko 10 %, GMR=0.90) (Slika 3), ali su granice pouzdanosti oko procjene široke i prelaze vrijednost GMR=1.0 („nema razlike“), pa nije sigurno radi li se o malom sniženju ili ne. Važno je naglasiti da su i na Dan 1 i na Dan 28, osim osnovne bolesti, svi ispitanici bili nepromijenjenog, dobrog općeg stanja, tj. nisu imali nikakve novonastale upalne bolesti.

Za CRP je razumljivo da nije uočena upečatljiva promjena – vrijednosti su i na početku bile niske i teško je očekivati da bi se mogle još „dodatno sniziti“.

Ukupno, u ovom uzorku ispitanika jasne promjene težine simptoma nakon četverotjednog liječenja esketaminom nisu popraćene jasnim promjenama indikatora upale, međutim, po tom je pitanju ovo istraživanje uvelike ograničeno razmjerno malim uzorkom ispitanika, što vrlo otežava bilo kakve zaključke vezane za upalne indikatore.



Slika 3. Razlike intenziteta simptoma (psihometrijski ishodi) i vrijednosti indikatora upale na kraju četverotjednog liječenja esketaminom u odnosu na početno stanje. Razlike psihometrijskih ishoda („kraj“ naspram „početak“) prikazane su na normalnoj ljestvici (razlike srednjih vrijednosti podešene za dob i početnu vrijednost) s 95 % granicama pouzdanosti. Razlike vrijednosti indikatora upale (podešene za dob i početnu vrijednost) prikazane su kao omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti (GMR), s 95 % granicama pouzdanosti: GMR >1.0 ukazuje da su vrijednosti na kraju liječenja više nego na početku, a GMR <1.0 ukazuje da su vrijednosti na kraju liječenja – niže nego na početku.

5. Rasprava

Glavni rezultat istraživanja jest učinak esketamina na simptome depresije, umora, beznađa, somatske simptome i simptome graničnog poremećaja ličnosti koji su mjereni psihometrijskim

instrumentima HAM-D-17, FACIT-F, BHS, SSS-8 i MSI-BPD. Prosječne vrijednosti psihometrijskih skorova su prije primjene esketamina bile visoke, što ukazuje na znatan početni intenzitet depresije (Tablica 1). Liječenje esketaminom u prvom terapijskom ciklusu rezultiralo je smanjenjem vrijednosti HAM-D-17-a za 42.86 %, FACIT-F-a za 66.85 %, BHS-a za 44.88 %, SSS-8-a za 41.18 % te MSI-BPD-a za 44.06 %.

Dobiveni rezultati potvrđuju dosadašnje spoznaje o antidepresivnom učinku esketamina kod pacijenata s TRD-om. Naime, antidepresivno djelovanje ketamina zamijećeno je već u prošlom stoljeću na animalnim studijama te kod osoba ovisnih o ketaminu. Studije TRANSFORM-1 (Fedgchin i sur.), TRANSFORM-2 (Popova i sur.) i TRANSFORM-3 (Och-Ross i sur.) ispitivale su učinak esketamina na simptome depresije nakon završenog prvog terapijskog ciklusa tj. mjesec dana od početka terapije, i sve su demonstrirale značajno sniženje simptoma depresije (37, 38, 39).

Dodatna vrijednost esketamina dokazana je u studiji faze IIIb gdje se uspoređivao učinak esketamina s antipsihotikom kvetiapiinom kod pacijenata s TRD-om. Rezultati studije su pokazali kako je nakon 8 tjedana remisiju postiglo više pacijenata koji su liječeni esketaminom (40). Studija Anand i sur. pokazala je jednaku učinkovitost intravenski primijenjenog ketamina kao i EKT kod pacijenata s TRD-om (41).

Do sada niti jedna studija, koja je proučavala utjecaj antidepresiva esketamina kod pacijenata s TRD-om, nije koristila skale SSS-8 i FACIT za procjenu somatskih simptoma i umora.

BHS skala se koristila jedino u istraživanjima ASPIRE I i ASPIRE II, koja su ispitivala utjecaj esketamina na pacijente s velikim depresivnim poremećajem, suicidalnim ideacijama i ponašanjem te su potvrdila utjecaj esketamina na smanjenje osjećaja beznađa (42). Psihometrijski instrument MSI-BPD, koji je inicijalno probirni upitnik za procjenu postojanja graničnog poremećaja ličnosti, koristio se jedino u individualnim prikazima slučajeva za potvrdu graničnog poremećaja ličnosti bez analize rezultata instrumenta prije i nakon terapije esketaminom.

Poznato je kako upala niskog stupnja sudjeluje u patogenezi depresije te je to potvrđeno mjerenjem povišenih upalnih parametara u pacijenata koji boluju od depresije (9). Dokazano je kako terapija antidepresivima smanjuje razinu upale niskog stupnja (10). Jednako tako, istražen je utjecaj EKT-a na razinu upale u pacijenata s depresijom te je pokazano blago smanjenje pokazatelja neuroinflamacije (43). S obzirom na to da se ketamin kao anestetik koristi i istražuje još od prošlog stoljeća, prepoznato je njegovo protuupalno djelovanje u mnogim animalnim, in vitro i kliničkim studijama sa sudionicima koji odlaze na operativni zahvat (44, 45). Ketamin svoj protuupalni učinak ostvaruje na više načina. Naime, kao antagonist NMDA receptora, ketamin inhibira učinak kinolinske kiseline, koja potiče oksidativni stres i neuroinlamciju, na spomenute receptore, što je dokazano mjerenjem kinolinske i kinureninske kiseline kod pacijenata sa suicidalnim ideacijama i ponašanjem (46). Istraživanja

su pokazala kako ketamin smanjuje proupalne čimbenike poput CRP-a, IL-1 i IL-6, TNF- α (45, 47).

Do sada ne postoji nijedna studija koja je istraživala utjecaj antidepresiva esketamina na nespecifične pokazatelje upale dobivenih iz KKS-a, a to su CRP, NLR, MLR, PLR te SII indeks. Stoga, ovo je prva studija koja istražuje spomenuto, a u tumačenju rezultata treba uzeti u obzir nekoliko činjenica. Najprije, početne su vrijednosti CRP-a uglavnom niske, u rasponu od 1 do 10 mg/L sa srednjom vrijednošću u iznosu od 2.9 ± 2.7 . Također, ispitanici na Dan 1 i Dan 28 nisu imali novonastale upalne bolesti. Iako je pokazatelj za upalu vrijednost CRP-a veća od 5 mg/L, za upalu niskog stupnja se gleda vrijednost od 3 mg/L. Na temelju dobivenih iznosa, ne može se sigurno utvrditi prisutnost posebno naglašene upale niskog intenziteta (Tablica 1). Ostali indikatori upale nemaju jasno definirane „normalne vrijednosti“ i nije ih, same po sebi, moguće jednoznačno interpretirati. Za NLR, MLR, PLR i SII indeks je uočena znatna varijabilnost vrijednosti, odnosno znatan raspon između najnižih i najviših vrijednosti na Dan 1 i Dan 28 (Tablica 1). Gledajući vrijednost GMR (Slika 3), za NLR i SII indeks je postojala blaga numerička tendencija nižih vrijednosti (oko 10 %, GMR=0.90) (Slika 3), ali su granice pouzdanosti oko procjene široke i prelaze vrijednost GMR=1.0 („nema razlike“), pa se ne može s potpunom sigurnošću utvrditi sniženje.

Uzevši u obzir prethodno navedene rezultate i hipotezu istraživanja da će promjene (poboljšanje) težine simptoma depresije, umora, beznađa, somatskih simptoma i simptoma graničnog poremećaja ličnosti tijekom četverotjednog liječenja bolesnika s terapijski rezistentnom depresijom esketaminom, biti popraćene sniženjem parametara neuroinflamacije, zbog malog uzorka ispitanika i velike varijabilnosti dobivenih rezultata, ne može se sa sigurnošću potvrditi hipoteza. Ipak, ako bi se uspoređivale isključivo srednje vrijednosti svih kliničkih i laboratorijskih parametara, uočeno je da poboljšanje težine simptoma depresije prati blago smanjenje laboratorijskih parametara, iako treba napomenuti kako nisu iznosi laboratorijskih parametara potpuno jasni uslijed velike varijabilnosti rezultata i nemogućnosti sigurnog utvrđivanja upale niskog stupnja.

Osim provjere hipoteze, glavni su cilj istraživanja bili procjena međuodnosa između indikatora neuroinflamacije (CRP, NLR, MLR, PLR i SII indeks) i težine simptoma depresije mjerenih skalama HAM-D-17, FACIT-F, BHS, SSS-8 i MSI-BPD te procjena „kretanja“ promjena simptomatologije i indikatora upale.

Prije početka liječenja, uočeno je kako su SII indeks i NLR međusobno u pozitivnoj korelaciji (Slika 2). Međusobna povezanost između psihometrijskih instrumenata uočena je za HAM-D-17 i MSI-BPD, HAM-D-17 i SSS-8 te SSS-8 i MSI-BPD. U sva tri slučaja, psihometrijski instrumenti su bili u pozitivnoj korelaciji (Slika 2). Negativna korelacija uočena je FACIT-F i HAM-D-17 te FACIT-F i MSI-BPD (Slika 2). Nije uočena povezanost nijednog indikatora upale s rezultatima bilo kojeg psihometrijskog testa.

Nakon završenog prvog terapijskog ciklusa, uočena je povezanost viših vrijednosti FACIT-F-a (manji umor) s nižom vrijednošću CRP-a, viših vrijednosti FACIT-F-a s višim vrijednostima NLR-a i PLR-a (Slika 2). Potrebno je napomenuti kako taj odnos nije postojao u Danu 1 tj. došlo je do promjene odnosa između varijabli. Pozitivna korelacija između SII indeksa i NLR-a je ostala jednaka nakon terapije esketaminom (Slika 2). Nove pozitivne korelacije koje su uočene između indikatora upale bile su između MLR i NLR, PLR i NLR, PLR i MLR te SII indeks i PLR (Slika 2). Također, dio korelacija između psihometrijskih rezultata su se na Danu 28 „smanjio“ ili „izgubio“, ali za većinu varijabli obrazac korelacija na Danu 1 i Danu 28 je bio sličan.

Ograničenja istraživanja

Ograničenja ovog istraživanja su:

- a) Mali uzorak ispitanika otežao je procjenu primjene parametrijskih ili neparametrijskih postupaka prilikom sažimanja rezultata. Također, mali uzorak je otežao pouzdanu procjenu promjene indikatora upale, a gotovo svi ispitanici su bile žene.
- b) Prisutnost tri muška ispitanika u uzorku za koje je iz literature poznato da imaju značajno drugačiji antidepresivni odgovor od ispitanica.
- c) Nije postojala zdrava kontrolna grupa pomoću koje bi se definirale „normalne“ vrijednosti NLR-a, MLR-a, PLR-a i SII indeksa.

6. Zaključak

Ovo je prvo istraživanje koje je nastojalo odrediti učinak antidepresiva esketamina na vrijednosti pokazatelja upale niskog stupnja, procijeniti međuodnos između parametara neuroinflamacije (CRP, NLR, MLR, PLR, SII indeks) i težine simptoma depresije, umora, beznađa, somatskih simptoma i simptoma graničnog poremećaja ličnosti kod ispitanika s TRD-om te ocijeniti kreću li se promjene simptomatologije i indikatora upale "u istom smjeru" tijekom liječenja esketaminom u prvom terapijskom ciklusu.

Hipoteza istraživanja, da će promjene (poboljšanje) težine simptoma depresije i drugih psihopatoloških smetnji tijekom četverotjednog liječenja esketaminom bolesnika s TRD-om biti popraćene sniženjem indikatora upale niskog stupnja, ne može se pouzdano potvrditi iz više razloga. Naime, izuzetno je mali uzorak, niske su početne vrijednosti CRP-a te postoji varijabilnost rezultata drugih upalnih parametara. Ipak, s druge strane, potvrđeno je već poznato antidepresivno djelovanje esketamina i promatrajući rezultate GMV-a, za NLR i SII indeks postojala je blaga numerička tendencija nižih vrijednosti (oko 10 %, GMV=0.90).

Izvršena je procjena međuodnosa između indikatora neuroinflamacije (CRP, NLR, MLR, PLR i SII indeks) i težine simptoma depresije izmjerene skalama HAM-D-17, FACIT-F, BHS, SSS-

8 i MSI-BPD te procjena "kretanja" promjena simptomatologije i indikatora upale serijskim bivarijatnim neparametrijskim korelacijama. Prije prve aplikacije esketamina nije utvrđena povezanost između parametara upale i težine simptoma depresije, dok je nakon završenog prvog terapijskog ciklusa uočena povezanost viših vrijednosti FACIT-F-a (manji umor) s nižom vrijednošću CRP-a, te viših vrijednosti FACIT-F-a s višim vrijednostima NLR-a i PLR-a. Također, utvrđeno je postojanje povezanosti između psihometrijskih instrumenata međusobno i između parametara upale međusobno. Obrazac korelacija većinom je bio sličan prije prve i nakon posljednje aplikacije esketamina.

S obzirom na to da je ovo prva studija takve tematike te uzevši u obzir sva ograničenja ovog istraživanja, potrebno je provesti dodatna istraživanja s većim uzorkom ispitanika kako bi se dobio bolji uvid u utjecaj esketamina na neuroinflamaciju. Isto tako, potrebno je proširiti istraživanja na druge proupalne čimbenike poput IL-1, IL-6 i TNF- α .

7. Zahvale

Najviše zahvaljujem svojoj prvoj mentorici izv. prof. dr. sc. Marini Šagud što mi je pružila priliku da sudjelujem u ovakvom istraživanju te na cjelokupno prenesenom znanju, strpljenju, razumijevanju i podršci koju mi je pružila tijekom čitavog ovog znanstvenog puta.

Zahvaljujem svom komentoru prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji što je moje znanstveno-analiitičke ideje „ukalupio“ i preobrazio u čari statistike.

Neizmerno sam zahvalan osobi s kojom sam imao veliku čast raditi više od godinu dana, a to je Zoran Bradaš, mag. med. tech. Magistar Bradaš nije bio samo ključna karika u provođenju čitavog ovog procesa, nego mi je pokazao svijet psihijatrije kakav do sada nisam upoznao.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Dunji Rogić koja je omogućila laboratorijsku obradu i analizu uzoraka ispitanika.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima, a posebno hvala ide mom prijatelju dr. Đidiću Delaliću bez čije podrške, savjeta i znanstvenih šala ne bih ni zakoračio u ovaj svijet ni završio s pisanjem ovog istraživanja.

Beskrajna je zahvalnost usmjerena prema mojoj najboljoj prijateljici Zari bez čijeg neiscrpnog razumijevanja i nepokolebljive vjere u mene, nikada ne bih imao hrabrosti odvažiti se na ovakav pothvat.

Na kraju, hvala osoblju Klinike za psihijatriju i psihološku medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i ispitanicima koji su pristali biti dio ovog istraživanja.

8. Popis literature

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 5th Edn. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-50.
3. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul 15;60(2):84-92.
4. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004 May 5;24(18):4401-11.
5. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3719-35.
6. Zhao W, Zhu D, Zhang Y, Tian H, Zhao R, Zheng L, et al. Relationship between illness duration, corpus callosum changes, and sustained attention dysfunction in major depressive disorder. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jul;11(7):2980-93.
7. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):239-44.
8. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72-9.
9. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57.
10. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb;25(2):339-50.
11. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):837-41.
12. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Sep 5;367(1601):2485-94.
13. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1.
14. Fasipe OJ. Neuropharmacological Classification of Antidepressant Agents Based on their Mechanism of Action. *Arch Med Health Sci*. 2018;6(1):81-94.
15. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Carvalho AF, Costanza A, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023 Oct;22(3):394-412.

16. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9:83-91.
17. Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Jan;139(1):78-88.
18. Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in Treatment Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2012 Dec;169(12):1238-44.
19. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A, et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 May;19(5):349-55.
20. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 1997 Apr 15;17(8):2921-7.
21. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016 Mar;22(3):238-49.
22. Hashimoto K, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Tsukada H. Reduction of dopamine D2/3 receptor binding in the striatum after a single administration of esketamine, but not R-ketamine: a PET study in conscious monkeys. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Mar;267(2):173-6.
23. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth.* 1985;57(2):197-203.
24. Janssen-Cilag Intl. Spravato, Summary of Product Characteristics. 2019. Retrieved online at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf. Pristupljeno 5. srpnja 2024.
25. Oye I, Frøyenes W, Gløersen G, Nafstad I. Altered behaviour in the progeny of rats exposed to ketamine, a N-methyl-D-aspartate receptor blocker. *Pharmacol Toxicol.* 1993 Oct;73(4):240-2.
26. Brinn A, Stone J. Neutrophil-lymphocyte ratio across psychiatric diagnoses: a cross-sectional study using electronic health records. *BMJ Open.* 2020;10.
27. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in inflammation: regulation of leukocyte activities and vascular repair. *Front Immunol.* 2015 Jan 6;5:678.

28. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):6212-22.
29. Geng Y, Shao Y, Zhu D, Zheng X, Zhou Q, Zhou W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-matched Analysis. *Sci Rep*. 2016 Dec 21;6:39482.
30. Meng F, Yan X, Qi J, He F. Association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio with depression: A cross-sectional analysis of the NHANES data. *J Affect Disord*. 2022 Oct 15;315:168-73.
31. Cui S, Li J, Liu Y, Yao G, Wu Y, Liu Z, et al. Correlation of systemic immune-inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: a large sample cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2023 May 18;14:1159889.
32. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
33. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
34. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974 Dec;42(6):861-5.
35. Gierk B, Kohlmann S, Kroenke K, Spangenberg L, Zenger M, Brähler E, et al. The somatic symptom scale-8 (SSS-8): a brief measure of somatic symptom burden. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar;174(3):399-407.
36. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA, Boulanger JL, Frankenburg FR, Hennen J. A screening measure for BPD: the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD). *J Pers Disord*. 2003 Dec;17(6):568-73.
37. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Oct 1;22(10):616-30.
38. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):428-38.
39. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With

- Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-41.
40. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1298-309.
 41. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, Murrough JW, Goes FS, Altinay M, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med*. 2023 Jun 22;388(25):2315-25.
 42. Jamieson C, Canuso CM, Ionescu DF, Lane R, Qiu X, Rozjabek H, et al. Effects of esketamine on patient-reported outcomes in major depressive disorder with active suicidal ideation and intent: a pooled analysis of two randomized phase 3 trials (ASPIRE I and ASPIRE II). *Qual Life Res*. 2023 Nov;32(11):3053-61.
 43. Carlier A, Rhebergen D, Schilder F, Bouckaert F, Sienaert P, Veerhuis R, et al. The pattern of inflammatory markers during electroconvulsive therapy in older depressed patients. *World J Biol Psychiatry*. 2021 Dec;22(10):770-7.
 44. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):665-9.
 45. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):934-43.
 46. Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, Zhan Y, Li H, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun*. 2018 Nov;74:205-12.
 47. Kopra E, Mondelli V, Pariante C, Ninkheslat N. Ketamine's effect on inflammation and kynurenine pathway in depression: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2021 Aug;35(8):934-45.

9. Sažetak

Emio Halilović

Utjecaj antidepresiva esketamina na vrijednosti pokazatelja upale niskog stupnja u pacijenata s terapijski rezistentnom depresijom

Terapijski rezistentna depresija (TRD) je podvrsta velikog depresivnog poremećaja u kojoj nije postignut adekvatan odgovor na dva antidepresiva različitog mehanizma djelovanja u optimalnoj dozi i trajanju između 6 i 12 tjedana. Agencija za hranu i lijekove odobrila je esketamin, antagonist N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptora, za liječenje TRD-a.

Trenutno nedostaju klinička istraživanja o učinku esketamina na pokazatelje neuroinflamacije. Ova studija ispitala je utjecaj esketamina na pokazatelje poput C-reaktivnog proteina (CRP-a), omjera neutrofila i limfocita (NLR-a), omjera monocita i limfocita (MLR-a), omjera trombocita i limfocita (PLR-a) i sistemskog imunološko-upalnog (SII) indeksa. Rezultati su uspoređivani sa simptomima depresije, umora, beznađa, somatskih simptoma i simptoma graničnog poremećaja ličnosti. Istraživanje je provedeno u prvom terapijskom ciklusu.

U istraživanju je sudjelovalo 18 pacijenata s TRD-om. Potvrđen je značajan učinak esketamina na simptome depresije. NLR i SII indeks pokazali su blagi pad vrijednosti nakon terapije esketaminom.

Nije se mogla pouzdano dokazati hipoteza da će poboljšanje simptoma depresije pratiti smanjenje laboratorijskih parametara neuroinflamacije zbog malog uzorka ispitanika i velike varijabilnosti rezultata.

Glavni cilj istraživanja bio je odrediti međudnos rezultata psihometrijskih testova i indikatora upale. Uočena je povezanost viših vrijednosti FACIT-F-a s nižom vrijednošću CRP-a te viših vrijednosti FACIT-F-a s višim vrijednostima NLR-a i PLR-a.

Ključne riječi: depresivni poremećaj, terapijski rezistentan; esketamin; neuroinflamacija;

10. Summary

Emio Halilović

The Effect of the Antidepressant Esketamine on Low-Grade Inflammation Markers in Patients with Treatment-Resistant Depression

Treatment-resistant depression (TRD) is a subtype of major depressive disorder where an adequate response is not achieved with two different antidepressants at optimal doses and durations between 6 and 12 weeks. The FDA has approved esketamine, an NMDA receptor antagonist, for TRD treatment.

Currently, there are no clinical studies on esketamine's effect on neuroinflammation markers. This study examined esketamine's impact on markers like C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation (SII) index, comparing results with symptoms of depression, fatigue, hopelessness, somatic symptoms, and borderline personality disorder. The research was conducted in the first treatment cycle.

The study included 18 patients with TRD. A significant effect of esketamine on depressive symptoms was confirmed. NLR and SII index showed a slight decrease after esketamine therapy.

The hypothesis that improvement in depressive symptoms would accompany a reduction in neuroinflammation markers could not be reliably proven due to the small sample size and large variability in results.

The main goal was to determine the relationship between psychometric test results and inflammation indicators. A correlation was observed between higher FACIT-F values and lower CRP values, and between higher FACIT-F values and higher NLR and PLR values.

Keywords: Depressive Disorder, Treatment-Resistant; Esketamine; Neuroinflammation

11. Životopis

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

Tijekom studija bio je demonstrator na kolegijima „Anatomija“ i „Patofiziologija“. Od prve godine bio je član STUDMEF-a, osobnog tima prof. dr. sc. Mirze Žiška, član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, predstavnik generacije te studentski pravobranitelj.

Vodio je nekoliko studentskih kongresa u ulozi predsjednika Znanstveno-programskog odbora: Hrvatski studentski simpozij o bioetici (HSSB) 1 i 2, te Croatian Student Summit (CROSS) 18. Za kongrese HSSB2 i CROSS18 bio je glavni urednik knjižice sažetaka.

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

Dobitnik je Zahvale Dekana za doprinos radu Medicinskog fakulteta u okviru rada STUDMEF-a pod mentorstvom prof. dr. sc. Mirze Žiška u akademskoj godini 2021./2022. te posebne Dekanove nagrade za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta za organizaciju Hrvatskog studentskog simpozija 2 pod mentorstvom prof. dr. sc. Dinke Pavičić Baldani u akademskoj godini 2022./2023.