

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
POTENCIALNO ZDRAVLJENJE DEPRESIJE IN
BIPOLARNE MOTNJE S KETAMINOM

LAURA JEREB

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Potencialno zdravljenje depresije in bipolarne motnje s
ketaminom**

(Potential ketamine – based treatment of depression and bipolar disorder)

Ime in priimek: Laura Jereb
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Laura JEREB

Naslov zaključne naloge: Potencialno zdravljenje depresije in bipolarni motnje s ketaminom

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 37

Število slik: 4

Število referenc: 55

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: ketamin, terapevtsko rezistentna depresija, bipolarna motnja, antidepresivi, N-metil-D-aspartatni antagonist

Izvleček:

Motnje razpoloženja so ene izmed najpogostejših motenj v psihiatriji. Vplivajo na človekovo razpoloženje in posledično na vsakodnevno sposobnost funkcioniranja. Znanih je več motenj razpoloženja, najpomembnejši sta depresija in bipolarna motnja.

Depresivna motnja je kronična, ponavljajoča in izčrpavajoča duševna bolezen. Minilo je že skoraj 50 let od odkritja prve farmakološke terapije za depresijo. Trenutno razpoložljiva zdravila za depresijo temeljijo na monoaminskem sistemu. Stopnja remisije je relativno nizka, pogosto manj kot 60%. Bolniki, ki se ne odzivajo na zdravljenje trpijo za depresijami, ki so odporne na terapije (TRD). Antidepresivi imajo odložen začetek delovanja, pogosto potrebujejo več tednov, da pride do prvih odzivov in izboljšanj simptomov. Od prve raziskave, leta 2000, se razvoj antidepresivnih zdravil usmerja v glutamatergični sistem. Natančneje, v raziskovanje antidepresivnega delovanja ketamina, nekompetativnega NMDA antagonist. Trenutne predklinične raziskave kažejo na hitro in učinkovito antidepresivno delovanje ketamina. Prva generacija študij pri bolnikih z depresijo, odporno na zdravljenje, je pokazala varno in akutno učinkovitost enkratnega intravenoznega (IV) subanaestetičnega odmerka (0,5 mg/kg) ketamina. Druga generacija študij je osredotočena na testiranje alternativnih načinov vnosa ketamina. Terapije s ketaminom ostajajo zelo eksperimentalen pristop zdravljenja depresije. Potrebno bo še veliko raziskav, da se bo preverila varnost uporabe, še posebej pri večkratnih odmerkih, in

učinkovitost antidepresivnega delovanja ketamina. Ne glede na vse, ketamin trenutno predstavlja pomemben prototip nove generacije antidepresivnih zdravil.

Key words documentation

Name and SURNAME: Laura JEREB

Title of the final project paper: Potential ketamine – based treatment of depression and bipolar disorder

Place: Koper

Year: 2018

Number of pages: 37 Number of figures: 4

Number of references: 55

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: ketamine, treatment-resistant depression, bipolar disorder, antidepressant, N-methyl-D-aspartate antagonist

Abstract:

Mood disorders are among the most common psychiatric disorders. Having an adverse effect on a person's mood, they hamper one's ability to function normally. Of several well-known and documented mood disorders, depression and bipolar disorder are the most important.

Depressive disorder is a chronic, repetitive as well as extremely excruciating mental disease.

Its pharmacological treatment started almost 50 years ago while most currently available medicines are based on the monoamine system. However, this approach is not without issues. The percentage of patients who reach the remission stage is rather small and frequently drops under 60%. There are also patients that are immune to therapies and suffer from treatment-resistant depressions (TRD). Moreover, antidepressants are known for their delayed onset of action as it often takes several weeks for the first positive results of treatment can be observed.

Since the first relevant research in 2000, the efforts to develop new antidepressants are primarily focussed on the glutamatergic system and thus on the study of ketamine, a non-competitive NMDA antagonist. According to the first preclinical studies, ketamine has rapid and lasting antidepressant effects. This is supported by the first generation of studies on patients with treatment-resistant depression, which has confirmed the antidepressant

efficacy of one subanaesthetic intravenous (IV) dose of ketamine (0,5 mg/kg) as well as the relative safety of such therapy.

The second generation of studies focusses on testing the alternative ways of administering ketamine in treatment. The ketamine-based approach to treating depression is, however, still considered experimental. Several further studies will be needed to determine the safety and efficacy of such therapies, especially when several doses are administered. But despite this, ketamine is seen as a very important substance in the research and development of a new generation of antidepressants.

ZAHVALA

Iskreno bi se zahvalila mentorju prof. dr. Gorazdu Drevenšku, ki mi je pomagal pri pisanju zaključne naloge, me usmerjal in mi pri tem vseeno pustil prosto pot pisanja.

Zahvalila bi se tudi svoji družini, mami in očetu, ki sta mi omogočila študij, ter bratu, ki mi je vedno stal ob strani in me spodbujal k učenju.

Hvala!

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
1.1 Namen dela in raziskovalna vprašanja	2
2 DEPRESIVNA MOTNJA	3
2.1 Nevrofiziologija velike depresivne motnje.....	4
2.2 Vloga stresa pri depresiji	5
2.3 Depresija, ki se ne odziva na terapije (TRD).....	6
2.4 Bipolarna motnja	7
2.5 Monoaminska hipoteza.....	8
3 Zdravljenje razploženjskih motenj	8
3.1 Antidepresivno zdravljenje.....	8
3.1.1 Zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI)	9
3.1.2 Triciklični antidepresivi (TCA)	10
3.1.3 Selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT (SSRI).....	10
3.2 Elektrokonvulzivne terapije.....	11
3.3 Nefarmakološka zdravljenja depresije.....	11
4 POTENCIALNO ZDRAVLJENJE S KETAMINOM	12
4.1 Kaj je ketamin?	12
4.2 Učinkovitost ketamina pri motnjah razpoloženja.....	13
4.3 Antidepresivno delovanje ketamina	14
4.4 Protokol dajanja ketamina	16
4.5 Klinične študije.....	16
4.6 Drugi potencialni antidepresivi, ki delujejo preko glutamatnega sistema.....	19
4.7 Omejitve in nevarnosti uporabe ketamina pri depresiji.....	20
4.8 Usmeritve za nadaljnje raziskave zdravljenja razpoloženjskih motenj s ketaminom	21
5 SKLEP	22
6 LITERATURA IN VIRI.....	23

KAZALO SLIK

<i>Slika 2.01:</i> Prikaz povečane metabolne aktivnosti v amigdali pri osebah z depresijo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	5
<i>Slika 2.02:</i> Učinek stresa in antidepresivnega zdravljenja na BDNF in hipokampalne celice (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	6
<i>Slika 3.01:</i> Mehanizem delovanja monoaminskih oksidaznih zaviralcev (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).....	10
<i>Slika 4.01:</i> Mehanizem delovanja ketamina kot antidepresiva (povzeto po Zanos in Gould, 2018).....	15

1 UVOD

Prebivalci zahodne družbe postajajo vse bolj nezadovoljni in socialno osamljeni. Omogočeno nam je vse več tehnoloških in medicinskih dosežkov, vključno z daljšo pričakovano življenjsko dobo, vendar zato plačujemo določeno ceno. V kombinaciji s stresom, utrujenostjo in neaktivnostjo se oblikuje temelj za potencialen razvoj depresije. Trenutni podatki kažejo, da se je razširjenost depresije v zadnjih treh desetletjih povečala. (Sarris, O Neil, Coulson, Schweitzer in Berk, 2014).

Motnje razpoloženja uvrščamo med najbolj razširjene duševne motnje na svetu. Posamezniku predstavljajo težave na področju čustvenih razpoloženj. V splošnem se kažejo kot občutek žalosti ali občutek eforije. Med tovrstne motnje med drugim vključujemo depresijo in bipolarno motnjo (The United States Department, 2012).

Depresija je motnja razpoloženja, ki jo zaznamujejo ponavljajoča se obdobja disforije in negativnih misli.

Bipolarna motnja, znana tudi kot manično-depresivna bolezen, je opisana, kot sprememba počutja, ki niha med depresijo in manijo (Meyer in Quenzer, 2005). Delimo jo na:

1. bipolarno motnjo tipa 1, ki vključuje depresivne in manične epizode ter jo je mogoče diagnosticirati na podlagi ene manične epizode,
2. bipolarno motnjo tipa 2, ki vključuje depresivne in hipomanične epizode,
3. ciklotimično motnjo, pri kateri se združujejo hipomanični in depresivni simptomi, ki sicer ne izpolnjujejo meril za depresivne epizode, ter
4. bipolarni motnje, pri katerih depresivni in hipomanični simptomi ne izpolnjujejo diagnostičnih meril za katero od zgoraj omenjenih motenj (Phillips in Kupfer, 2013).

Večina ljudi se v življenju sreča z občutkom žalosti in obupa. Razlika je kdaj in koliko časa to občutimo. Reaktivna depresija je stanje žalosti kot odgovor na npr. izgubo bližnje osebe. Patološka depresija je čustveno stanje, ki je intenzivno in dolgotrajno. Oseba izgubi zanimanje za praktično vse in je nezmožna občutiti zadovoljstvo (anhedonija) (Meyer in Quenzer, 2005).

Po trenutno dostopnih podatkih zaradi depresije trpi kar 17% svetovne populacije (Li idr, 2010). Gre za zelo razširjeno in izjemno težavno bolezen, s katero se ni enostavno spopasti. Stroka predvideva, da bo do leta 2030 depresija glavni razlog nezmožnosti zahodne družbe, da bi normalno delovala (Tundo, de Filipps in Proietti, 2015).

Samomor je vodilni vzrok smrti na področju psihiatrije po vsem svetu. Konvencionalni pristop k zdravljenju samomorilnega vedenja, ki vključuje terapije z antidepresivi in kognitivne terapije, so sicer učinkoviti, a delujejo prepočasi. Stopnja pojavnosti samomorilnega vedenja v zadnjem desetletju in pol kljub lažjemu dostopu do zdravil ostaja nespremenjena, kar jasno kaže na potrebo po novih pristopih in načinih zdravljenja (Price idr, 2014).

Mnogo novejših raziskav se opira na študije glutamatergičnega sistema, ki prinašajo velike obete za razvoj naslednje generacije novih sredstev za zdravljenje depresije (Mathews, Henter in Zarate, 2012).

1.1 Namen dela in raziskovalna vprašanja

Področje zaključne naloge, ki obsega potencialno zdravljenje depresije in bipolarni motnje s ketaminom, je še precej novo in neraziskano. Ketamin, sintetiziran leta 1962, predstavlja prototip nove generacije antidepresivov, ki učinkuje preko glutamatnega sistema. Je nekompetitivni N-metil D-aspartat antagonist, primarno pa so ga razvili kot sredstvo za hitro indukcijo in vzdrževanje stanja globoke disociativne anestezije.

Najprej bomo pojasnili bistvene značilnosti depresivne in bipolarni motnje. Predvsem se bomo osredotočili na terapevtsko rezistentne depresije, ki ljudem znatno znižajo kvaliteto življenj. Nato se bomo osredotočili na zdravljenje razpoloženskih motenj, pri čemer bomo izpostavili predvsem trenutno sprejete antidepresivne terapije (monoaminska hipoteza). Omenili bomo tudi nekaj nefarmakoloških načinov zdravljenja depresije in bipolarni motnje.

V osrednjem delu bomo predstavili ketamin ter se pri tem osredotočili predvsem na biološki mehanizem delovanja ketamina kot antidepresiva ter njegov prispevek k izboljšanju počutja ljudi s hudimi, na zdravila rezistentnimi depresijami. Kar se da strukturirano in kritično bomo nato pregledali rezultate nekaterih relevantnih študij, ki preučujejo potencialno zdravljenje razpoloženskih motenj s ketaminom. Omenili bomo tudi pomanjkljivosti terapij z nekompetativnim N-metil D-aspartat antagonistom.

Namen zaključne naloge je zajeti osnovna spoznanja o potencialnem zdravljenju depresije in bipolarni motnje s ketaminom. Pri tem bomo kritično preučili rezultate dosedanjih kliničnih raziskav.

Cilj zaključne naloge je pregled študij in raziskav, ki obravnavajo antidepresivno delovanje ketamina pri depresivni in bipolarni motnji. Na podlagi omenjenega pregleda bomo

izpostavili uspešnost ketamina kot potencialnega sredstva za antidepresivno zdravljenje, ki pripomore k izboljšanju stanja pri bolnikih.

2 DEPRESIVNA MOTNJA

Depresivna motnja je oblika motnje razpoloženja, katere bistvena značilnost je depresivno razpoloženje ali izguba interesa za skorajda vse aktivnosti (Erić in Timotejević, 2012). Je najpogostejša kronična duševna bolezen, ki izčrpava moderno družbo in jo napada kot epidemija (Hillhouse in Porter, 2015). Povezana je z visoko stopnjo obolevnosti, umrljivosti in stroškov za javno zdravstvo (Murrough idr, 2013).

Simptomi za diagnozo depresivne motnje po kriterijih DSM-IV so: depresivno razpoloženje, zmanjšan interes in zadovoljstvo pri skoraj vseh dejavnostih (skoraj vsak dan oz. večji del dneva), znatna izguba apetita in zmanjšanje telesne teže (lahko pa pride tudi do povečanega apetita), nespečnost ali pretirana želja po spanju, utrujenost in izguba energije, občutki nevrednosti ali hude krivde, zmanjšana sposobnost mišljenja in ponavljajoče misli o samomoru. Za klinično diagnosticiranje depresije mora biti pri posamezniku opaženih in zabeleženih vsaj pet od zgoraj naštetih depresivnih simptomov v obdobju 14 dni (DSM-IV, 2013).

Depresivna obdobja se lahko pojavijo v kateri koli starosti, vendar so najpogostejša pri odraslih, starih od 18 do 64 let, mediana starosti, pri kateri se pričnejo pojavljati, pa se nahaja v dvajsetih letih (Hillhouse in Porter, 2015). Depresija se dvakrat pogosteje izrazi pri pripadnicah ženskega spola (Shyn in Hamilton, 2010). Prav tako se simptomi pri ženskah kažejo v težji obliki kot pri moških (Erić in Timotejević, 2012). Epidemološke raziskave so pokazale, da med 6% in 17% žensk v nekem trenutku svojega življenja doživi veliko depresivno epizodo, kar je stopnja, ki je enkrat do trikrat večja kot pri moških (Erić in Timotejević, 2012 po Kessler idr, 2006). Za tovrstne razlike obstajajo številne razlage, mnogi pa jih utemeljujejo tudi z dejstvom, da pomoč poišče več žensk kot moških, kar seveda vpliva na znane statistične rezultate. Dokončnega odgovora, zakaj so ženske bolj dovzetne za depresijo, pa kljub vsemu še ni (Erić in Timotejević, 2012).

Depresija je duševna motnja, ki ima več oblik. Glede na jakost jo opredeljujemo kot blago zmerno in hudo, glede na trajanje pa govorimo o posameznih depresivnih epizodah ali ponavljajočih se depresivnih obdobjih. Pri hudih oblikah depresij je možna še dodatna oznaka, ki opredeljuje prisotnost ali odsotnost psihotičnih simptomov (Pregelj, Kores Plesničar, Tomori, Zalar in Ziherl, 2013).

Depresija navadno traja od šest do devet mesecev. Ko se enkrat pojavi, se lahko ponovi, in to v hujši obliki (Meyer in Quenzer, 2005).

Večina znanstvenikov bo potrdila, da so psihološke bolezni posledica delovanja genetskega ozadja in vpliva okolja. Genetski okvir posameznika sicer lahko naredi bolj ranljivega, sam razvoj motnje pa je odvisen od številnih dejavnikov. Da na razvoj bolezni ne vpliva zgolj genetski okvir, dokazujejo študije dvojčkov. Slednje so namreč pokazale, da če ima eden od dvojčkov motnjo čustvovanja, ima drugi 20-odstotno možnost, da bo tudi on zbolel. Pri enojajčnih dvojčkih pa je ta možnost malo višja, in sicer 65-odstotna (Meyer in Quenzer, 2005).

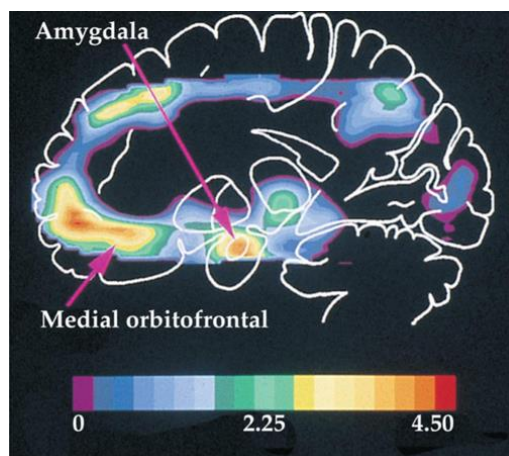
Depresija je vedno povezana s socialnim okoljem. Predvsem dejavniki, kot so odnosi z ljudmi, družbeni položaj, služba, stres in revščina, v precejšni meri vplivajo na razvoj depresivnih epizod (Erić in Timotejević, 2012).

Iz epidemioloških študij je razvidno, da je razširjenost depresije v državah zahodne civilizacije v primerjavi z državami Daljnega vzhoda večja. Najnižjo prevalenco, in sicer okoli 0,8 odstotka, so izmerili na Tajskem, v Hong Kongu in Južni Koreji (Erić, 2012 po Kessler idr, 2005, Weissman idr, 2000, Wilhelm idr, 2003).

2. 1 Nevrofiziologija velike depresivne motnje

Študije funkcionalnih nevroanatomskih in strukturnih magnetnih resonančnih slik (MRI) kažejo na nenormalnosti v strukturah možganov depresivnih oseb, povezane s čustvenimi procesi. Poročajo namreč o spremembah volumna prefrontalne skorje, hipokampusa in striatuma. Osebe z depresivno motnjo imajo zmanjšan obseg hipokampusa, bazalnih ganglijev, orbitofrontalne skorje ter prefrontalne skorje. Ugotovitve študij kažejo tudi na poškodbe in zmanjšanje števila nevronov v možganih (Sozeri – Varma, Kalkan – Oguzhanoglu, Efe, Kiroglu in Duman 2013).

PET slike možganskega krvnega obtoka depresivnih oseb kažejo na povečano aktivnost orbitofrontalne skorje ter amigdale. Stopnja depresije je povezana s povečano metabolno aktivnostjo v amigdali. Po zdravljenju z antidepresivi se raven metabolne aktivnosti v amigdali zniža (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 2.01. Prikaz povečane metabolne aktivnosti v amigdali pri osebah z depresijo (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

Študije so pokazale, da je koncentracija BDNF-ja (brain-derived neurotrophic factor) v plazmi oseb z bipolarno in depresivno motnjo nižja. Posledica takšnega stanja je izguba dendričnih vej v hipokampusu in prefrontalnem korteksu ter slabša nevrogenza v hipokampusu (Yu in Chen, 2011).

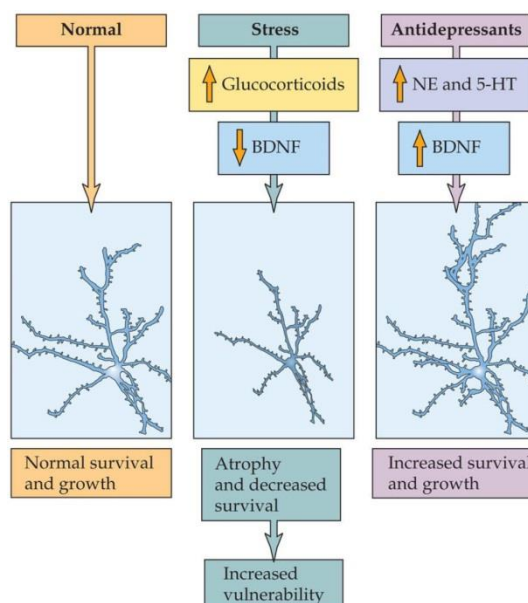
2. 2 Vloga stresa pri depresiji

Stres je navadno eden od glavnih krivcev za prvo depresivno epizodo (Meyer in Quenzer, 2005). Vsak posameznik stres doživlja na svoj način. Določeni posamezniki se z marsikatero težavo v življenju, tudi večjo, spoprimejo relativno uspešno, medtem ko druge iz tira vržejo tudi manjši sprotni problemi. Pri vprašanju, kako se bo oseba odzvala na vsakodnevne probleme in večje travme, igra pomembno vlogo njena genetska predispozicija (Meyer in Quenzer, 2005).

Pri posameznikih, ki trpijo za depresijo, se spremeni raven stresnih hormonov, kar je posledica motnje cirkadianega ritma. Povečana vrednost kortizola je posledica večjega sproščanja adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in kortikotropnega sproščevalnega faktorja (CRF) (Meyer in Quenzer, 2005).

Fiziološki odgovor organizma na stres je aktivacija osi hipotalamus – možganski privesek – nadledvična žleza (HPA). Z aktivacijo se začnejo izločati stresni hormoni glukokortikoidi iz nadledvične žleze. Jakost aktivacije HPA osi je odvisna od jakosti ter trajanja stresa. CRF vpliva na sproščanje adrenokortikotropnih hormonov (ACTH) v kri, ACTH pa vpliva na nadledvično žlezo. Zviša se izločanje kortizola in ostalih glukokortikoidov. Vse to vpliva na mobilizacijo energije, ki nam omogoča spopadanje s stresom (Meyer in Quenzer, 2005).

Določeni travmatični dogodki v otroštvu povzročijo povečanje občutljivosti stresne osi (HPA), tako da ta postane trajno prekomerno odzivna. S tem se povečajo možnosti za kasnejše depresije in tesnobnostne motnje. Raziskave na podganah so pokazale, da imajo mladiči podgan, ki so bili izpostavljeni zgodnjemu stresu, povišano raven ACTH in kortizola, stalno povišano raven CRF in trajno intenzivnejše izražanje gena za CRF. Prav tako so ugotovili, da kronični stres vpliva na zmanjšanje nivoja BDNF v hipokampusu podgan (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 2.02. Učinek stresa in antidepresivnega zdravljenja na BDNF in hipokampalne celice (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

2.3 Depresija, ki se ne odziva na terapije (TRD)

Poznamo več različnih definicij depresij, ki se ne odzivajo na terapije. Najširše sprejeta definicija je naslednja: »Ni odgovora na adekvaten poskus zdravljenja v določenem (dovolj dolgem) času« (Tavčar, 2008).

Po trenutnih podatkih se 10% do 15% bolnikov na antidepresivna zdravljenja ne odziva uspešno, od 30% do 40% bolnikov pa se na zdravljenje odziva zgolj delno (Tundo, de Filippis in Proietti, 2015).

Zakaj se bodo nekateri bolniki z depresijo odzvali na zdravljenje z enim monoaminergičnim antidepresivom, medtem ko bodo drugi potrebovali več različnih poskusov, da dosežejo remisijo (če je izboljšanje sploh kdaj doseženo)? Odgovor na to vprašanje je v heterogenosti depresije. Depresije se namreč razlikujejo po resnosti – spekter sega od blagih do hudih in po trajanju (prekinitvene, epizodične in kronične). Pri

razločevanju je poleg tega potrebno upoštevati tudi povezovanje depresije z drugimi bolezenskimi stanji, denimo z anksiozno motnjo, ali z uživanjem psihoaktivnih substanc. Po trenutnih statističnih analizah se bo le enemu izmed treh bolnikov stanje izboljšalo že po prvem poskusu zdravljenja z antidepresivi (Ionescu, Rosenbaum in Alpert, 2015).

Vzroki za neodzivnost bolnikov lahko tičijo tudi v napačni diagnozi, zaradi katere je proces zdravljenja neuspešen, ali pa v nerednem jemanju zdravil s strani bolnika (Tundo, de Filipps in Proietti, 2015).

V zadnjem času so nekatere študije začele preučevati vlogo antagonistov receptorja N – metil D – aspartata (NMDA) za TRD. V odprtih in randomiziranih dvojno slepih študijah so enojni ali večkratni subanestetični odmerki intravenskega ketamina povzročili hitrejše (s časom) izboljšanje (stopnja odziva do 100%, hitrost remisije do 72%) ter zmanjšanje samomorilnih idej pri bolnikih z zelo hudo TRD (Tundo, de Filipps in Proietti, 2015).

2. 4 Bipolarna motnja

Bipolarna motnja je kronična motnja razpoloženja, za katero so značilni ponavljajoči se depresivni, manični ali mešani napadi. Bipolarna motnja je ciklična, ob čemer je znano, da se število napadov povečuje, njihovo trajanje pa se zmanjšuje (Ozdel, Kalayci, Sozeri – Varma, Kiroglu, Tumkaya in Toker - Ugurlu, 2012).

Za bipolarno motnjo trpi približno 4% svetovne populacije (Diazgranados idr, 2010). Predstavlja veliko tveganje za zlorabo zdravil in samomorilno vedenje (Hui Poon, Sim in Baldessarini, 2015). Depresivne epizode so pri bipolarni motnji vodilne. Trenutno primarni zdravili za zdravljenje bipolarni motnje sta stabilizatorja razpoloženja litij in valproat (Xu idr, 2015). Litij je najbolj učinkovit pri samomorilnih nagnjenjih bipolarnih oseb, saj brez sprožanja depresije ali sedacije zmanjša ali povsem odpravi manične faze. Prav tako ojača serotonergično aktivnost, zviša raven triptofana v možganih in poviša sproščanje serotonina. Med neželjene učinke ob jemanju spadajo prekomerna žeja, uriniranje, utrujenost ter slabša koncentracija in spomin. Podobno učinkovitost ima valproat, antikonvulziv za zdravljenje manije, ki pa ima drugačne stranske učinke (Meyer in Quenzer, 2005).

Poudariti velja, da so odzivi bolnikov na razpoložljiva sredstva kljub vsemu na relativno nizki ravni (Hui Poon, Sim in Baldessarini, 2015). Pri bolnikih, ki trpijo za rezistentno bipolarno motnjo, se v raziskovalne namene prav tako uporablja zdravljenje s ketaminom (Xu idr, 2015).

2. 5 Monoaminska hipoteza

Trenutno je na voljo več kot 20 različnih antidepresivov, ki so osnovani na monoaminskem sistemu (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015). Večina od njih prične učinkovati šele po nekaj tednih ali celo mesecih (Li idr, 2010). Pri tem je treba poudariti, da znaten delež pacientov s pomočjo trenutnega nabora antidepresivnih zdravljenj ne doseže klinično pomembnih izboljšanj stanja. Tovrstni bolniki trpijo za rezistentno oz. na zdravila odporno depresijo. Slednjo lahko na splošno definiramo kot neuspešen odziv na vsaj dve zdravljenji z antidepresivi (Murrough idr, 2013).

Patofiziologija velike depresivne motnje je dolgo veljala za skrivnost. Kot prvi se je s slednjo pred več kot 50 leti spopadel Joseph Schildkraut (Shyn in Hamilton, 2010). Razvil je namreč monoaminsko hipotezo, ki predpostavlja, da imajo osebe z depresijo izčrpane koncentracije serotonina, noradrenalina in dopamina (Hillhouse in Porter, 2015).

To hipotezo je sprožilo in podprlo dejstvo, da imajo zgodnje različice antidepresivov, vključno s tricikličnimi in monoaminooksidaznimi zaviralci, skupni učinek akutne krepitve monoaminske funkcije. Razvoj selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) kot učinkovitega antidepresivnega zdravljenja je hipotezo dodatno utrdil (Lee, Jeong, Kwak in Ki Park, 2010).

3 ZDRAVLJENJE RAZPLOŽENJSKIH MOTENJ

3. 1 Antidepresivno zdravljenje

Odkritje iproniazida, prvega antidepresiva, je povzročilo pravo revolucijo na področju zdravljenja razploženjskih motenj. Omenjeno zdravilo je bilo sprva namenjeno zdravljenju tuberkuloze, zaradi stranskih učinkov, kot so izboljšanje spanja, evforija ter zvišanje apetita, pa je kasneje postalo tudi uspešno zdravilo za zdravljenje depresije (Hillhouse in Porter, 2015). Trenutno je na voljo več kot 20 različnih antidepresivov, od katerih so vsi osnovani na monoaminskem sistemu (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015).

Antidepresivi so najbolj pogosto predpisano zdravilo v Združenih državah Amerike. Uporablja jih približno 11% ameriške populacije (Hunter, Cook, Abrams in Leuchter, 2013).

Antidepresivi se razlikujejo glede na mehanizem delovanja. Po klasifikaciji ATC jih delimo na naslednje skupine:

1. N06AA Neselektivni zaviralci privzema monoaminov
2. N06AB Selektivni zaviralci privzema serotonina
3. N06AF Neselektivni zaviralci monoaminooksidaze
4. N06AG Zaviralci monoaminooksidaze
5. N06AX Ostali antidepresivi (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2017).

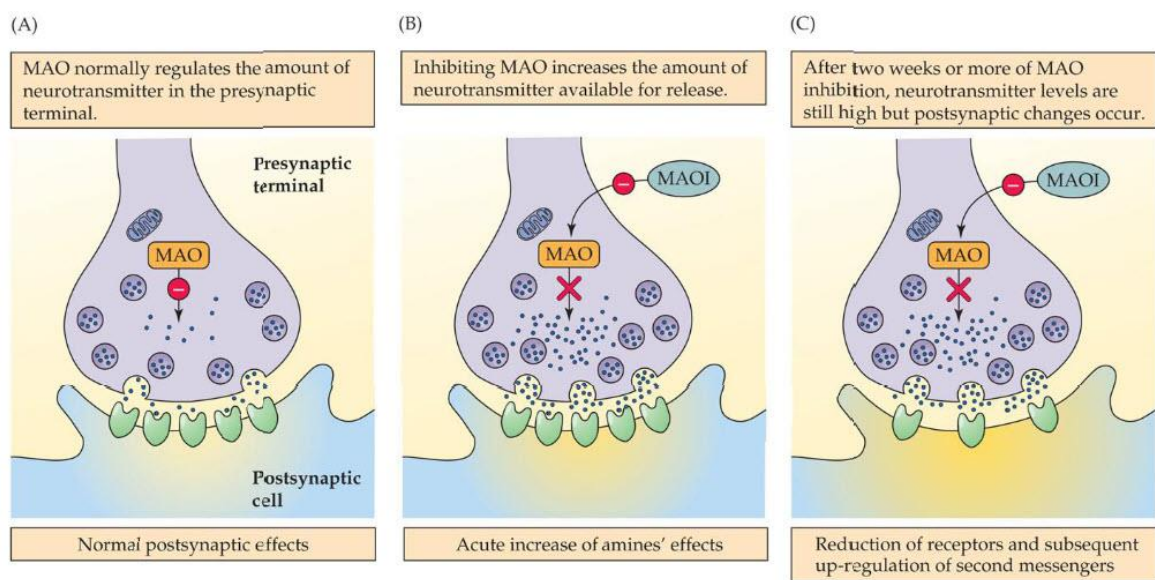
Antidepresivna zdravila in elektrokonvulzivne terapije učinkujejo tako, da zmanjšajo raven CRF-ja. Preprečijo stresno pogojeno zmanjšanje ravni BDNF ali ga celo zvišajo ter preprečujejo nevronska atrofija. Po prenehanju zdravljenja se simptomi vrnejo (Meyer in Quenzer, 2005).

Monoaminski oksidazni zaviralci (MAOI), triciklični antidepresivi (TCA) in druga generacija selektivnih zaviralcev prevzema 5-HT (SSRI) so trije primarni tipi antidepresivov, ki so izjemno učinkoviti pri zmanjšanju simptomov motenj čustvovanja (Meyer in Quenzer, 2005).

Velik izziv pri zdravljenju depresije je odziv na zdravljenje. Ko se posameznik ne odziva na potek zdravljenja, se ga običajno »preklopi« na drugo vrsto zdravljenja. Z vsako zaporedno spremembo zdravil se verjetnost odziva zmanjša. Tako lahko predpostavimo, da vsaka predhodna izpostavljenost antidepresivu vpliva na odzive možganov pri nadaljnjih poskusih zdravljenja (Hunter, Cook, Abrams in Leuchter, 2013).

3. 1. 1 Zaviralci monoaminske oksidaze (MAOI)

Monoaminski oksidazni zaviralci (MAOI) učinkujejo tako, da akutno povečajo delovanje noradrenalina in 5-HT. Funkcija monoaminske oksidaze (MAO) je presnova monoaminskih prenašalcev v presinaptičnem končiču, ki se ne zapakirajo v vezikle. Z zaviranjem MAO se poveča količina prenašalca za sprostitev. Do sprememb pride že v nekaj urah, za viden terapevtski učinek pa so potrebni tedni. Stranski učinki so lahko nespečnost, povečanje telesne teže... (Meyer in Quenzer, 2005).



Slika 3.01. Mehanizem delovanja monoaminskih oksidaznih zaviralcev (povzeto po Meyer in Quenzer, 2005).

3. 1. 2 Triciklični antidepresivi (TCA)

Triciklični antidepresivi so skupina antidepresivov, ki neselektivno zavirajo ponovni privzem serotonina, noradrenalina in dopamina v presinaptičnih celicah. Čeprav so učinkoviti pri zdravljenju depresije, njihovi učinki na druge receptorske sisteme, vključno s histaminskimi, holinergičnimi, adrenergičnimi in postsinaptičnimi serotoninskimi receptorji, ki niso povezani z depresijo, povzročajo pogosto nevzdržne stranske učinke. To je tudi glavni razlog za njihovo omejeno uporabo v klinični praksi (Ferguson, 2001).

Pri večjih odmerkih lahko TCA zaradi upočasnitve intraventrikularne prevodnosti povzroči epileptične napade ali celo smrt. Zaradi nevarnih stranskih učinkov te vrste antidepresivov so se raziskovalna prizadevanja osredotočila na razvoj zdravil s podobno učinkovitostjo, vendar z izboljšano varnostjo ter manj neželenimi učinki (Fergus, 2001).

3. 1. 3 Selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT (SSRI)

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so bili razviti antidepresivi druge generacije. Njihov biološki mehanizem delovanja temelji na tem, da zavirajo presinaptični prevzem transporterja za 5-HT in tako povečajo delovanje 5-HT (Meyer in Quenzer, 2005).

Antidepresivi druge generacije, med katere spada tudi SSRI, delujejo bolj selektivno in imajo manj neželenih učinkov. Možni neželjeni učinki so tesnoba, nemir, motnje gibanja, mišična otopelost, glavobol, bruhanje, spolna nemoč in nespečnost (Meyer in Quenzer, 2005).

Pri prevelikem odmerjanju ne povzročajo nenormalnosti pri srčnem prevajanju in redko povzročajo napade. Tako je razvoj SSRI-jev pomemben mejnik pri zdravljenju depresije (Fergus, 2001). So najpogosteje predpisani antidepresivi (Gartlehner, 2016).

5-HT je nevrottransmitter, ki predstavlja ključen element pri čustvenem odzivanju, odzivanju na negativne posledice nagrajevanja ter pri zaznavi bolečine. Na živalskem modelu je razvidno, da so podgane z manj 5-HT bolj agresivne ter občutljive na bolečino. Spremeni se jim tudi vzorec hranjenja in sitosti (Meyer in Quenzer, 2005).

3. 2 Elektrokonvulzivne terapije

Elektrokonvulzivna terapija je priznana kot učinkovita terapevtska intervencija, namenjena bolnikom z rezistentnimi depresijami. Statistične analize nakazujejo na 80 – 90-odstotno uspešnost. Njeno uporabo ovirajo stranski učinki, ki vključujejo epilepsijo, glavobole in zmedenost (Song idr, 2015).

3. 3 Nefarmakološka zdravljenja depresije

Čeprav farmakološko zdravljenje predstavlja glavni terapevtski pristop za depresijo, so nefarmakološki tretmaji, kot je samopomoč, ali psihoterapevtski pristopi pomemben del zdravljenja (Park, 2014).

Pogosti nefarmakološki pristopi so fizična aktivnost, joga, povečanje količine izpostavljenosti sončni svetlobi, približno 7-8 ur spanja na noč, uravnotežena prehrana, zmanjševanje vnosa sladkorja, kofeina ali rekreativnih drog ter redni socialni stiki. Poleg tega sta pri zdravljenju depresije učinkoviti tudi kognitivno-vedenjska terapija (CBT) in interpersonalna terapija (Hill, 2012).

V nadaljevanju zaključne naloge se bomo bolj natančno posvetili potencialnemu zdravljenju depresije in bipolarne motnje s ketaminom.

4 POTENCIALNO ZDRAVLJENJE S KETAMINOM

4.1 Kaj je ketamin?

Ketamin je hitro delujoč sintetični disociativni anestetik. Je N-metil-D-aspartatni antagonist. Primarno so ga razvili kot sredstvo za hitro indukcijo in vzdrževanje stanja globoke disociativne anestezije (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015). Je derivat fenciklidina, ki zlahka prehaja krvno-možgansko pregrado in se presnavlja preko izoencima 3A4citokroma P450 (Loveday in Sindt, 2015 po Prommer, 2012). Ne vpliva na kardiovaskularne funkcije, jeterni krvni pretok ali delovanje črevesja (Loveday in Sindt, 2015 po Pasero in McCaffery, 2005), subanestetični odmerki pa imajo minimalen vpliv na srčni utrip ali krvni tlak (Loveday in Sindt, 2015 po Prommer, 2012). Ketamin je visoko topen v maščobi in se hitro razgrajuje ter prerazporedi v periferna tkiva. V jetih se presnavlja s pomočjo N-demetilacijskimi in hipoksidacijskimi kanali, izloča pa se skozi urin in blato. Ima kataleptične, amnestične, disociativne, analgetične in anestetične učinke, odvisno od količine odmerka (Kurdi, Theerth in Deva, 2014).

Svetovna zdravstvena organizacija ketamin obravnava kot eno od najpomembnejših sredstev/zdravil za zdravljenje hudih bolečin (Loveday in Sindt, 2015 po Prommer, 2012).

Ketamin je leta 1970 odobrila organizacija Food and Drug Administration (FDA), in sicer za naslednje tri funkcije: kot anestetik za diagnostične in kirurške posege, ki ne zahtevajo relaksacije skeletnih mišic, za indukcijo anestezije pred dajanjem drugih splošnih anestetikov in kot dopolnilno sredstvo z nizko učinkovitostjo, kot je dušikov oksid (Mathew idr, 2012).

Med drugim ketamin z zatiranjem indukcije aktivnosti NO- sintaze in ekspresije proteinov s pomočjo endotoksina povzroča zaščitni protivnetni učinek pri nastanku sepse (Kurdi, Theerth in Deva, 2014).

Sredi devedesetih let je ketamin v ZDA postal priljubljen kot rekreacijska droga, znana pod imenom »Special K« (Drug Enforcement Administration, 2013). Nezakonita uporaba ketamina je v Združenih državah Amerike na visoki ravni, saj ga uporablja 2 odstotka populacije (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013). Učinki ketamina kot rekreacijske droge so denimo halucinacije in spremembe razpoloženja, pri uporabnikih pa povzročajo tudi občutke disociiranosti od svojega telesa oz. resničnosti (»out of body experience«). Halucinogene učinke ketamina so uporabniki označili kot »K-luknjo« (Drug Enforcement Administration, 2013). Disociativno stanje, ki ga povzroča ketamin, je edinstveno. Oseba je budna, vendar je ločena od okolice in realnega zaznavanja

(Kurdi, Theerth in Deva, 2014). Hipnotični učinki ketamina so posledica kombinacije takojšnje blokade kanalov, aktiviranih s hiperpolarizacijo (Kurdi, Theerth in Deva, 2014).

4. 2 Učinkovitost ketamina pri motnjah razpoloženja

V poznih 70. letih je postalo splošno sprejeto dejstvo, da je glutamat najbolj pogost ekscitatorni nevrottransmitter v kortikalnih in predkortičnih predelih (Meldrum, 2000).

Glutamatni sistem je sestavljen iz dveh tipov receptorjev, in sicer iz ionotropičnih in metabotropičnih. Ionotropični glutamatni receptorji vsebujejo N-metil-D-aspartatne receptorje (Hilhouse in Porter, 2015 po Kew in Kemp, 2005).

Klinične raziskave so pri bolnikih z depresijo pokazale znake glutamatergične disfunkcije. Znanstveniki so analizirali koncentracije v plazmi, cerebrospinalni tekočini in v serumu. Odkrili so, da se lastnosti glutamata in glutamina pri bolnikih z diagnozo depresije razlikujejo od tistih pri kontrolni. Ugotovitve prav tako kažejo, da antidepresivi na osnovi monoamina modulirajo glutamatergični sistem (Hilhouse in Porter, 2015 po Block idr, 2009)

V zadnjem desetletju so klinične študije pokazale, da majhna intravenska doza ketamina pri bolnikih s hujšo ali celo resistantno depresijo oz. bipolarno motnjo sproži hiter antidepresivni odziv (Kavalali in Monteggia, 2015).

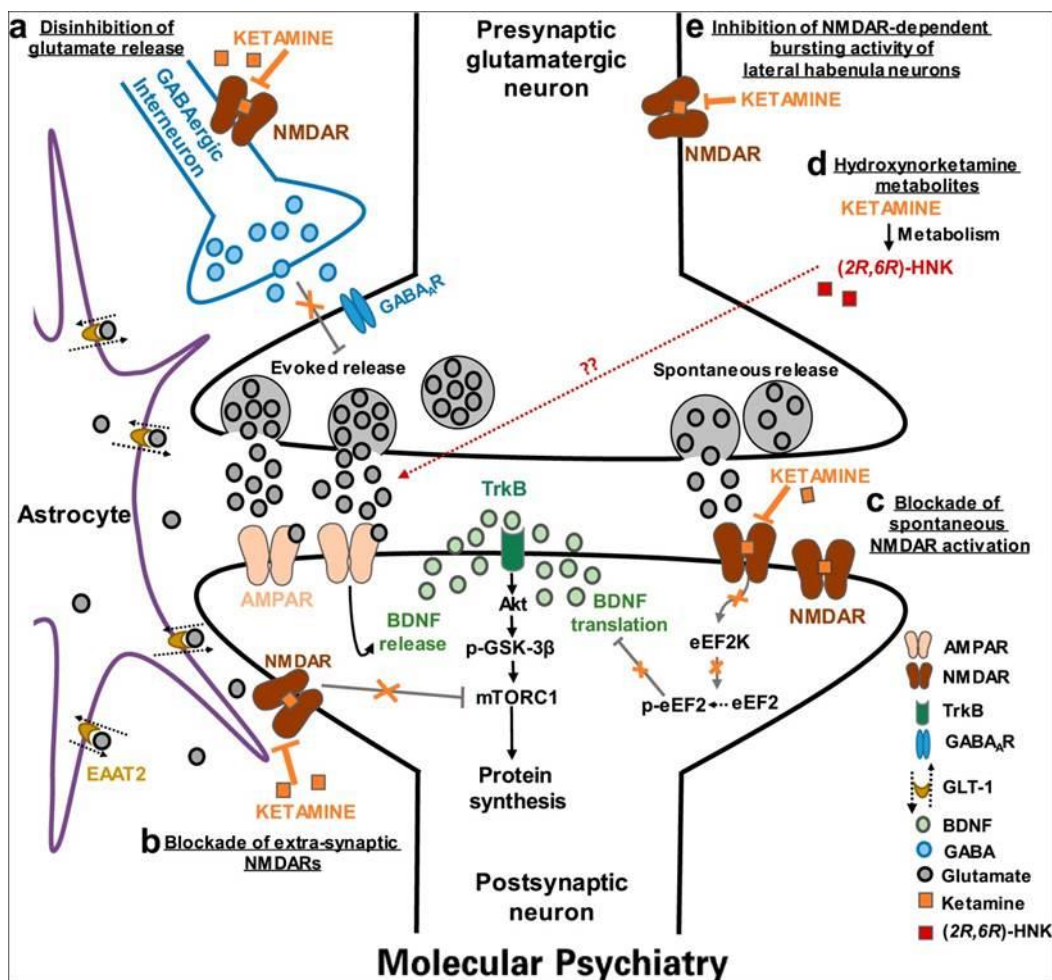
Od objave prvega randomiziranega kontrolnega preizkušanja, ki opisuje hitre učinke antidepresivnega delovanja ketamina, je vse več poročil in študij potrdilo potencialno koristnost tega disociativnega anestetičnega zdravila za zdravljenje velikih depresivnih epizod, vključno s tistimi, ki so povezane z bipolarno motnjo in odporne na elektrokonvulzivno terapijo (Aan Het Rot, Zarate, Charney in Mathew, 2012). Ketamin namreč hitro in učinkovito povzroči antidepresivne učinke pri približno 65% bolnikov z resistantno depresijo (Villasenor idr, 2014).

Študije, ki raziskujejo antidepresivno delovanje ketamina, so spodbudile upanje bolnikom, ki se ne odzivajo na tradicionalne antidepresive, ki temeljijo na monoaminskem sistemu (Kavalali in Monteggia, 2015).

4. 3 Antidepresivno delovanje ketamina

Biološki mehanizmi ketamina kot antidepresiva še niso povsem znani (Murrough idr, 2013). Čeprav ketamin deluje na številne receptorske sisteme, je njegova poglavitna funkcija selektivno zaviranje NMDA receptorjev (Nugent idr, 2014). Omeji namreč delovanje NMDA receptorjev in krepi aktivnost glutamata (Meyer in Quenzer, 2005). NMDA receptorji so heteromerni kompleksi s sedmimi podenotami (Hilhouse in Portet, 2015 po Marsdem, 2011). Ketamin vpliva na hitro povečanje števila in delovanja sinaptičnih povezav v kortikalnih in hipokampalnih nevronih. Zdi se, da naglo vpliva na vedenjske in nevronske spremembe, povezane s kroničnim stresom. Delno to doseže preko aktiviranja rapamilinske signalne poti v možganih sesalcev, delno pa preko signaliziranja možganskih nevrotrofičnih faktorjev (Murrough idr, 2013). Hitrost ketamina pri proizvodnji antidepresivnega učinka se pojavi, ker ketamin zaobide tradicionalno 5-HT pot in gre neposredno k aktiviranju glutamata. Tradicionalni antidepresivi najprej povečajo aktivnost 5-HT na več različnih področjih možganov in nato na koncu vplivajo na glutamat (Johnston, 2017).

Antagonizem ketamina glutamatergičnega NMDA receptorja je prvi korak v kaskadi dogodkov, ki vključuje hitro povečanje sproščanja presinaptičnega glutamata, povečano regionalno aktivnost v ekscitatornih omrežjih in spremembe v sinaptični plastičnosti ter povezljivosti. Vrsta nedavnih študij na glodalcih je pokazala, da nizka doza ketamina hitro sproži tri zaporedne dogodke: najprej pride do desinhibicije glutamatergičnih nevronov, kar vodi v porast glutamata, nato je povečano aktiviranje glutamatnega receptorja AMPA v kombinaciji z blokado dodatnih novonastalih NMDA-receptorjev, na koncu pa pride do spremembe nevroplastičnosti preko mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) in BDNF, kar vodi v sinaptogenezo in sinaptično potenciacijo. Takojšnji efekti ketaminske terapije skupaj preprečujejo posledice stresno povzročene prefrontalne atrofije (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015).



Slika 4.01. Mehanizem delovanja ketamina kot antidepresiva (povzeto po Zanos in Gould, 2018).

Na živalskem modelu je bilo ugotovljeno, da ketamin hitro aktivira pot mTOR, kar povzroči povečanje sinaptičnih signalnih proteinov ter poveča število in funkcijo novih sinaps v prefrontalni skorji podgan. Ugotovitve podpirajo koncept blokiranja NMDA receptorske hipoteze s ketaminom (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015).

4. 4 Protokol dajanja ketamina

Načini vnosa ketamina vključujejo intravenski, intramuskularni, intranazalni, epiduralni, sublingvalni in oralni vnos (Mathew, 2012).

Kirurško anestezijo se sproži z intravenskim odmerkom od 1 – 3 mg/kg (Mathew idr, 2012), medtem ko je pri intramuskularni indikaciji za isti učinek potrebna doza od 6.5 mg/kg do 13.0 mg/kg. (Hilhouse in Porter, 2015 po Berman et al., 2000). Standardni odmerek intravenskega ketamina v študijah depresije je 0,5 mg/kg, dozira pa se v kontinuirani 40- minutni intravenski infuziji (Lapidus idr, 2014).

Ketamin ima razpolovni čas izločanja od 2 do 2,5 ure. Metabolizira se predvsem preko jetrnega CYP 2B6 citokromnega sistema. Če ga vnesemo intravensko, je njegova biološka uporabnost 93-odstotna (Anand in Mathew, 2000).

Bolniki, ocenjeni kot primerni za sodelovanje v raziskavah se od študije do študije razlikujejo, a vseeno obstajajo določene lastnosti in težave, ki so večini skupne. Med slednje spadajo kronična depresivnost, zmerni do hudi depresivni simptomi, neodzivnost na tradicionalna antidepresivna zdravljenja, zgodovina brez psihotičnih bolezni ali zlorabe prepovedanih psihoaktivnih substanc, nestabilne bolezni in brez resnega tveganja poskusa samomora (Murrough idr., 2013).

Ponekod v ZDA trenutno že potekajo terapije s ketaminom. Ketamin se navadno prejema preko intravenske infuzije v trajanju 40 minut, običajno pa ga daje psihiater ali anesteziolog. Količina odmerka je odvisna od telesne teže bolnika. Ena terapija z intravensko infuzijo ketamina v ZDA stane med 400 in 800 Ameriških dolarjev. Razlog tako visokega zneska tiči v tem, da terapija vključuje stroške usposobljenega osebja, opreme in naprav, ki so potrebne za uspešno delovanje (Actify Neurotherapies, 2017).

V nadaljevanju bomo navedli nekaj klinično relevantnih študij, ki so preučevale potencialno zdravljenje depresije s ketaminom.

4. 5 Klinične študije

Prva študija s ketaminom, pri kateri so preučevali antidepresivno delovanje NMDA antagonista, je bila narejena leta 2000, dokazala pa je hitro antidepresivno delovanje ketamina. Na vzorcu naključno izbranih osmih bolnikov, ki so imeli depresije, odporne na terapije, so izvedli dvojno slepo študijo. Enkratni odmerek ketamina v subanestetični dozi (0,5 mg/kg) je bil vnesen preko kontinuirane 40 minutne intravenske infuzije. Učinek

antidepresivnega delovanja so nato ocenili z uporabo Hamiltonove lestvice depresivnosti (HDRS) in Beckove lestvice depresije (BDI). Rezultati raziskave so pokazali hitro antidepresivno delovanje. V roku štirih ur so se pokazali učinki, ki so trajali do 72 ur v primerjavi s kontrolno skupino. Kar predstavlja veliko razliko napram klasičnim antidepresivom, ki za učinkovanje potrebujejo več tednov. Simptomi depresije so se vrnil na izhodiščno raven v enem tednu po infuziji. To je bila prva klinična študija, ki je pokazala uspešnost glutamateričnih zdravil pri zdravljenju depresije (Anand in Mathew, 2000).

Murrough in kolegi so leta 2013 izvedli eno večjih raziskav na tem področju. Slednja je temeljila na vzorcu naključno izbranih 73 ljudi, ki so trpeli za depresijo, odporno na terapije. Dvojno slepa študija je prav tako preučevala enkratni intravenski vnos NMDA antagonista. S pomočjo lestvice Montgomery – Asperg Depression Rating Scale (MADRS) so znanstveniki ocenjevali učinkovitost ketamina kot antidepresivnega zdravila. Bolniki v času trajanja raziskave niso smeli jemati nobenih psihoaktivnih snovi ali drugih antidepresivnih zdravil. Prostovoljce so naključno razdelili v dve skupini, pri čemer so v eni prejeli 0,5 mg/kg hidrokloridnega ketamina, v drugi pa 0.045 mg/kg midazolama, in sicer v časovnem obdobju 40 minut. Raziskava je pokazala, da se je stanje bolnikov, ki so prejeli ketamin, v 24 urah po terapiji izboljšalo v bistveno večji meri kot pri bolnikih, ki so prejeli midazolam. Najpogostejši nezaželeni učinki do štiri ure po infuziji ketamina so bili omotica, zamegljen vid, glavobol, bruhanje, suha usta, slaba koordinacija, slaba koncentracija in nemir. V tem istem času so bili neželeni učinki midazola splošna slabost, omotica, glavobol, nemir, bruhanje, suha usta, zmanjšanje energije in slaba koordinacija. Osem od 47 bolnikov (17%), ki so prejeli ketamin, je takoj po infuziji kazalo znatne disociativne simptome (občutek, kot da se psihično in fizično ločiš od samega sebe, spremenjen občutek dojetja časa). Dve uri po infuziji teh simptomov ni bilo več. Pri nobenem bolniku ni prišlo do psihotičnih simptomov (paranoja, halucinacije, blodnje ali mišična motnja). V povprečju je pri bolnikih, ki so prejeli ketamin, prišlo do blage spremembe krvnega tlaka. Pri dveh bolnikih so terapijo s ketaminom morali prenehati. V enem primeru je bil razlog previsok krvni tlak, v drugem pa do prehodna, vendar izrazita hipotenzija in bradikardija. V tem dvostopenjskem preizkušanju pri bolnikih z rezistentno depresijo so ugotovili, da je bil en sam nizek odmerek ketamina, v primerjavi z psihoaktivnim kontrolnim zdravilom, povezan s hitrim začetkom antidepresivnega učinka. Statistično pomembnih razlik med skupinama po sedmih dneh po infuziji ni bilo. Izsledki raziskave podpirajo hipotezo, da lahko NMDA receptorska modulacija pospeši klinično izboljšanje pri bolnikih s hudimi in kroničnimi oblikami depresije. Zdravljenje s ketaminom v obdobju spremljanja ni povečalo tveganja za razvoj psihotičnih ali maničnih simptomov (Murrough idr, 2013).

Številne druge klinične raziskave so prišle do podobnih ugotovitev.

V neki ameriški študiji so raziskovali vpliv ponavljajočega odmerka intravenskega ketamina skozi obdobje dveh tednov. Ponavljajoči odmerek ketamina je povzročil minimalne psihotične simptome. Neželeni učinki med vsako terapijo in po njej so bili blagi. Čas nastopa relapsa se je razlikoval od bolnika do bolnika, saj je znašal od šest dni do treh mesecev. Do relapsa so bili bolniki brez antidepresivov. Na splošno je bila dokazana varnost večkratnega odmerka intravenskega ketamina za TRD, vsaj za šest infuzij v dveh tednih. Noben bolnik ni sporočil kognitivnih primanjkljajev ali razvil odvisniškega vedenja (Mathew idr, 2012).

V odprti študiji na vzorcu 42 bolnikov so ugotovili, da je po enem samem intravenskem vnosu ketamina (0,5 mg/kg v 40 minutni kontinuirani infuziji) pri bolnikih, ki so bili predhodno neodzivni na elektrokonvulzivno terapijo, že prišlo do antidepresivnih učinkov. 230 minut po infuziji so namreč slednji pokazali znatno izboljšanje stanja ter zmanjšanje depresivnih simptomov (Mathew idr, 2012).

V študiji, ki so jo izvedli Lapidus in kolegi (2014), so slednji raziskovali vpliv enkratnega odmerka (50mg) ketamina po intranazalnem vnosu. Ugotovitve kažejo na hiter antidepresivni odziv pri bolnikih z rezistentno depresijo. Že po 40 minutah od uporabe je prišlo do antidepresivnega učinka. V sedemdnevem ocenjevalnem obdobju je bilo v primerjavi s kontrolno skupino opaziti pomembno antidepresivno delovanje. Prišlo je do lajšanja depresivnih simptomov in simptomov tesnobe. Ta študija predstavlja prve nadzorovane dokaze na naključno izbranem vzorcu, da je intranazalni ketamin varen in učinkovit za hitro lajšanje depresivnih simptomov pri bolnikih s TRD. Količina intranazalnega ketamina (50 mg/kg) temelji predvsem na ugotovitvah in znanju predhodnih študij, ki so preučevale zdravljenje kroničnih bolečin s ketaminom (Lapidus idr, 2014).

Številne študije na bolnikih z rezistentnimi depresijami so pokazale hiter antidepresiven učinek intravensko vnesenega ketamina. Vendar pa obstajajo omejitve terapije, ki vključujejo zapleten postopek intravenskega vnosa. Tu velja izpostaviti pomanjkanje izobraženega kadra v običajnih praksah, in neugodje za bolnika. Ketamin, vnesen preko intranazalne poti zagotavlja izvedljivo in varnejšo alternativo, a se pri tem poraja vprašanje zlorabe (Lapidus idr, 2014). V aktualni študiji, ki so jo izvedli leta 2018 (Galvez idr), so raziskovali učinkovitost večkratnega intranazalnega vnosa ketamina. Dvojno slepa pilotska raziskava je zajemala 8 odmerkov po 100 mg/kg intranazalno prejetega ketamina ali 4,5 mg/kg midazolama. Študija je bila predčasno prekinjena zaradi slabega odzivanja bolnikov. Neželeni akutni kardiovaskularni in nevrološki neželeni učinki so se pojavili pri odmerkih nad 100 mg/kg ketamina. Noben udeleženec ni mogel opraviti vseh 10

ketaminskih odmerkov sam. Pojavili so se neželjeni učinki, kot je povišan krvni tlak, neusklajenost gibanja in psihotični učinki. Čas zdravljenja se je podaljšal, saj je med posamezniki prišlo do variabilne absorpcije ketamina.

Nugent in kolegi (2014) so izvedli dvojno slepo študijo, pri kateri so raziskovali vpliv ketamina na naključno izbranem vzorcu 21 bolnikov z rezistentno bipolarno motnjo tipa 1 in 2. Vsi so izpolnjevali kriterije za diagnozo depresivne epizode, ki je trajala vsaj štiri tedne. Bolniki so med raziskavo prejeli monoterapijo stabilizatorja razpoloženja. Ugotovitve raziskave so potrdile hiter antidepresivni odziv.

V študiji, ki so jo izvedli Fernie in kolegi (2017), so ti raziskovali učinek ketamina kot anestetika v elektrokonvulzivni terapiji. V dvojno slepi raziskavi z naključno izbranim vzorcem so ugotavljali, ali uporaba ketamina kot anestetika v primerjavi s propofolom vpliva na zmanjšanje števila elektrokonvulzivnih terapij ter ima blažje neželene učinke. Rezultati so pokazali, da uporaba ketamina v količinah, primernih za anestezijo, ne deluje antidepresivno, če je uporabljen z namenom anestezije, prav tako ne povzroči pomembnih razlik v številu elektrokonvulzivnih terapij, v primerjavi s propofolom.

Zgoraj opisane raziskave so vključevale hospitalizirane bolnike pod zdravniškim nadzorom in sodelovanje s primerno usposobljenim kadrom. Izključeni so bili bolniki z nestabilnimi boleznimi ali nedavno zgodovino odvisnosti od prepovedanih substanc. Večina nadzorovanih študij je vključevala bolnike, ki so bili brez zdravil. Vzorec bolnikov v teh raziskavah se do neke mere še vedno razlikuje od bolnikov »resničnega sveta« (Mathews in Zarate, 2013).

4. 6 Drugi potencialni antidepresivi, ki delujejo preko glutamatnega sistema

Trenutno je za klinično uporabo v razvoju nekaj zdravil za zdravljenje razpoloženskih motenj, ki tako kot ketamin temeljijo na glutamatergičnem sistemu (Lapidus, Soleimani in Murrough, 2013). Omejitve ketamina so spodbuda za farmakološka odkritja novih glutamatergičnih sredstev za bolnike z motnjo razpoloženja. Primeri trenutno preučevanih potencialnih antidepresivnih zdravil, ki temeljijo na glutamatnem sistemu, vključujejo memantine, CP-101, 606, lamotrigine, riluzole, D-cycloserine, acamprosate, MK.0657,... (DeWilde, Levitch, Murrough, Mathew in Iosifescu, 2015).

4. 7 Omejitve in nevarnosti uporabe ketamina pri depresiji

Razširjena uporaba ketamina je omejena zaradi disociativnih lastnosti in visokega potenciala zlorabe (Zanos in Gould, 2018). Čeprav ugotovitve raziskav kažejo na učinkovito in uspešno antidepresivno delovanje ketamina, bo za določitev optimalnega odmerka, trajanja, varnosti in načina indikacije ketamina potrebnih še veliko študij (Lapidus idr, 2014). Na splošno bolniki ketamin dobro prenašajo, vendar so v raziskavah opazili tudi blage do zmerne prehodne neželjene učinke. Ketamin povzroča prehodne motnje percepcije, disociacijo, evforijo, disforijo in anksioznost med terapijo. Neželjeni učinki vključujejo omotico, minimalno povečanje krvnega tlaka in srčnega utripa. Številne raziskave poročajo, da neželjeni učinki v celoti izginejo v dveh urah po aplikaciji (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015).

Potencial ketamina kot hitrega zdravljenja depresije predstavlja novo orodje v zdravljenju duševnih motenj. Hkrati pa njegovo potencialno uporabo zasenčijo njegovi stranski učinki in potencialna zloraba. Pri višjih terapevtskih odmerkih se pojavijo psihoze in spremembe zavesti, obenem pa tudi pri nižjih odmerkih ob dolgoročni uporabi lahko pride do neželjenih učinkov. Nevrokognitivni učinki ob akutnem in kroničnem zdravljenju so dodaten razlog za skrb oz. previdnost. Poleg tega je potrebno upoštevati, da je klinična uporaba aplikacije ketamina pri depresiji še v začetni fazi. Zagon, spodbujen s prvimi študijami, je omejen zaradi pomislekov o sprejemljivosti teh študij, in skrbi, da je antidepresivno delovanje ketamina kratkoročno, dolgoročna varnost terapij pa vprašljiva.

Do danes še ni bila objavljena nobena ustrezno preverjena študija večkratnega odmerjanja ketamina.

Trenutno izvajane študije uporabe ketamina pri depresiji se osredotočajo na še mnoga neodgovorjena vprašanja, vključno z optimiziranjem doziranja, alternativnimi potmi za vnos, metodami za preprečevanje ponovnega poslabšanja simptomov depresije in razumevanjem mehanizma za njegovo antidepresivno delovanje. Poleg tradicionalnih ocen stanja depresije klinične študije proučujejo tudi vpliv ketamina na kognitivne funkcije. (Anad, Sanjay in Mathew, 2011).

Kritiki opozarjajo, da zdravilo ni dovolj proučeno (vsaj zunaj kliničnih preskusov). Pacienti v ZDA lahko plačajo preko 1000 Ameriških dolarjev za en cikel zdravljenja, ki mora biti običajno večkrat ponovljen. Ta strošek le redko krije pacientovo zdravstveno zavarovanje (Kirby, 2015).

Tehtanje med predpisovanjem ketamina bolnikom z depresijo (ki so izčrpali vse ostale možnosti) in čakanje teh pacientov, da bo ketamin ali njegov derivat licenciran za zdravljenje depresije, je glavna etična dilema. Pacienti, ki so že izčrpali vse ostale

možnosti, ne bi smeli čakati, toda težava je, da takšna uporaba ne bi bila ustrezno nadzorovana. Če so pacienti polno odgovorni in ustrezno informirani, bi morali imeti pravico dostopa do ketamina - a morajo razumeti, da gre pri tem za eksperimentalno metodo zdravljenja. To je pomembno predvsem zato, ker gre za zelo ranljivo populacijo, pa tudi ljudi, ki so po neuspehih ostalih pristopov pripravljeni poskusiti kar koli. (Kirby, 2015).

4. 8 Usmeritve za nadaljnje raziskave zdravljenja razpoložljivih motenj s ketaminom

Dosedanje študije so dokazale učinkovito in varno delovanje ketamina kot antidepresiva. Ketamin ima znaten potencial zlorabe, vendar se je v raziskavah ugotovilo, da v majhnih odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje bipolarni in unipolarni depresije, za udeležence študij ni imel negativnih posledic. Vendar je učinek časovno omejen, saj običajno traja od enega tedna do enega meseca. Ključni naslednji korak v prihodnjih raziskavah bo določiti najboljšo strategijo za vzdrževanje antidepresivnega delovanja. To bo zahtevalo eksperimentiranje z različnimi časovnimi razporedi večkratne infuzije ter različnimi metodami vnosa ketamina. Potrebno bo tudi več raziskav, ki bi se osredotočile na potencialno kognitivno tveganje pri dolgoročnem zdravljenju depresije s ketaminom (DeWilde, Levitch, Murrough, Mathew in Iosifescu, 2015).

5 SKLEP

Skozi obdobje petih desetletij je bilo razvitih mnogo antidepresivnih zdravil s številnimi različnimi mehanizmi delovanja. Primarne farmakološke aktivnosti teh zdravil temeljijo na monoaminskem sistemu (Villasenor idr, 2014). Monoaminska hipoteza, na kateri temelji patofiziologija depresivne motnje, ima veliko vrednost v terapevtskem zdravljenju (Hasselmann, 2014), vendar pa obstaja veliko število bolnikov s hujšo obliko depresije, ki se na trenutno odobrena zdravljenja z antidepresivi ne odzivajo. Poleg tega potrebujejo antidepresivi od 4 do 12 tednov, da začnejo učinkovati, če sploh učinkujejo. Zaradi teh omejitev se razvija in preučuje nov terapevtski pristop, ki cilja na učinkovitejše in hitrejša zdravljenje. Pri tem se osredotočamo na razvoj glutamatergičnih modulatorjev, zlasti tistih, ki delujejo na receptorje NMDA (Villasenor idr, 2014).

Ketamin je postal eden od vodilnih prototipov za razvoj nove generacije antidepresivov (Valentine idr, 2011 po Berman idr, 2000). Za razliko od ostalih uveljavljenih antidepresivov, kjer nastopi učinek v roku nekaj tednov, je antidepresivno delovanje ketamina takojšnje. Še posebej je hitro izboljšanje pomembno pri bolnikih s samomorilnim vedenjem (Zanos in Gould, 2018). Na podlagi študij smo ugotovili, da učinek ketamina neposredno deluje na glavne depresivne simptome, kot so žalostno razpoloženje, samomorilnost in nemoč (Mathew idr, 2012). Čeprav se velika večina raziskav osredotoča na potencialno zdravljenje depresije, se hkrati pojavljajo dokazi o koristnosti zdravila pri odpravljanju simptomov pri posttravmatski stresni motnji (PTSD), obsesivno – kompulzivni motnji ter zdravljenju odvisnosti od kokaina (Abdallah, Sanacora, Duman in Krystal, 2015).

Kratkoročni in dolgoročni učinki ketamina so še vedno slabo razumljeni (Hasselmann, 2014). Akutni nevropsihiatrični stranski učinki ketamina in negotovosti glede nadaljevanja zdravljenja omejujejo njegovo uporabo (Mathew, 2012).

6 LITERATURA IN VIRI

Aan Het Rot, M., Zarate, C. A., Charney, D. S. in Mathew, S. J. (2012). Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *Biol Psychiatry*, 72(7), 537 – 547.

Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S. in Krystal, J. H. (2014). Ketamine and Rapid – Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics. *Annu Rev Med*, 66, 509-523.

Actify Neurotherapies. (2017). Pridobljeno 29. 7. 2018 na <https://www.actifyneuro.com/ketamine-faqs>

American Psychiatric Association. DSM-IV. (2013). Pridobljeno, 20. 7. 2018 na https://www.sciencetheearth.com/uploads/2/4/6/5/24658156/dsm-v-manual_pg490.pdf

Anand, A. in Mathew, S. J. (2011). Ketamine Treatment for Major Depression. *Psychopharm review*, 12, 89 – 96.

DeWilde, K. E., Levitch, C. F., Murrough, J. W., Mathew, S. J. in Iosifescu, D. V. (2015). The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Ann N Y Acad Sci.*, 1345(1), 47 – 58.

Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W. A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D. A., Salvadore, G., Machado-Vieira, R., Manji, H. K. in Zarate, C. A. (2010). A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 67(8), 793-802.

Drug Enforcement Administration. Ketamine. Springfield, VA: US Department of Justice, Drug Enforcement Administration; 2013. Pridobljeno, 20. 7. 2018 na <https://www.dea.gov/divisions/office-of-forensic-science/forensic-science-division/forensic-science-division-2013/fr0703.htm>

Erić, L. in Timotijević, I. (2012). Velika depresivna motnja. V Erić, L. (ur.). *Psihodinamična psihiatrija V del: Somatoformne, disociativne in razpoloženjske motnje: izbrane teme* 355 – 382. Ljubljana: Hermes IPAL.

Ferguson, J. M., (2001). SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *The primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 3(1), 22-27.

Fernie, G., Currie, J., Perrin, J. S., Stewart, C. A., Anderson, V., Bennett, D. M., Hay, S. in Reid, I. C. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 210(6), 422 – 428.

Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., Gaynes, B. N., Viswanathan, M., Patel, S. in Lohr, K. N. (2016). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Journals*, 7.

Glavez, V., Li, A., Huggins, C., Glue, P., Martin, D., Somogyi, A. A., Alonza, A., Rodgers, A, Mitchell, P. B. in Loo, C. K. (2018). Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression – the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol.*, 32(4), 397 – 407.

Hasselmann, H. W. W. (2014). Ketamine as Antidepressant? Current State and Future Perspectives. *Current Neuropharmacology*, 12(1), 57 – 70.

Hill, W. (2012). Nonpharmacological Treatment Options for Mild to Moderate Depression. *Advance in Pulmonary Journal*, 10. <http://www.phaonlineuniv.org/Journal/Article.cfm?ItemNumber=885>

Hillhouse, T. M., in Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*, 23(1), 1-21.

Hunter, A. M., Cook, I. A., Abrams, C. in Leuchter, A. F. Neurophysiologic effects of repeated exposure to antidepressant medication: Are brain functional changes during antidepressant administration influenced by learning processes? *Med Hypotheses*, 81(6), 1004 – 11.

Ionescu, D. F., Rosenbaum, J. F., in Alpert, J. E. (2015). Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 17(2), 111–126.

Johnston, G. (2017). Ketamine for Depression: A Q&A with Psychiatrist Alexander Papp, MD. Pridobljeno, 19. 7. 2018 na <https://health.ucsd.edu/news/features/Pages/2018-01-03-q-and-a-ketamine-for-depression.aspx>

Kavalali, E. T. in Monteggia, L. M. (2015). How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? *Curr Opin Pharmacol*, 0, 35 – 39.

Kirby, T. (2015). Ketamine for depression: the highs and lows. *The lancet*, 2(9), 783 – 784.

Kurdi, M. S., Theerth, K. A. in Deva, R. S. (2014). Ketamine: Current application in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia Essay and Reasearches*, 8(3), 283 – 290.

Lapidus, K. A. B., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Parides, M. K., Soleimani, L., Feder, A., Iosfescu, D. V., Charney, D. S. in Murrough, J. W. (2014). A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depression Disorder. *Biol Psychiatry*, 76(12), 970 – 976.

Laoidus, K. A. B., Soleimani, L. in Murrough, J. W. (2013). Novel glutamateric drugs for the treatment of mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1101 – 1112.

Lee, S., Jeong, J., Kwak, Y., in Ki Park, S. (2010). Depression reasearch: where are we now? *Mol Brain*, 3, 8.

Li, N., Lee, B., Liu, R. J., Banasr, M., Dwyer, J. M. Iwata., M., Li, X. Y., Aghajanian, G. in Duman R. S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329(5994), 959-964.

Loveday, B. A. in Sindt, J. (2015). Ketamine Protocol for Palliative Care in Cancer Patients With Refractory Pain. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 6(6), 555 – 561.

Mathew, S. J., Shah, A., Lapidus, L., Clark, C., Jarun, N., Ostermeyer, B. In Murrough, J. W. (2012). Ketamine for Treatment – Resistant Unipolar Depression. *CNS Drugs*, 26(3), 189 – 204.

Mathews, D. C. in Zarate, C. A. (2013). Current Status of Ketamine and Related Compounds for Depression. *J Clin Psychiatry*, 74(5), 516 – 517.

Mathews, D. C., Henter, I. D. in Zarate, C. A. (2012). Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder. *Drugs*, 9, 1313 – 1333.

Meldrum, B. S. (2000). Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *The Journal of Nutrition*, 130(4), 1007S – 1015S.

Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain and Behavior*. Massachusetts: Sunderland.

Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. M., Perez, A. M., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D. S., Mathew, S. J. (2013). Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 170(10), 1134-1142.

Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemer, S., Stern, J., Paradise, M. K., aan het Rot, M., Collins, K. A., Mathew, S. J., Charney, D. S. in Iosifescu, D. V. (2013). Rapid and Long-Term Antidepressant Effect of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry*, 74(4), 250 – 256.

Nugent, A. C., Diazgranados, N., Carlson, P. J., Ibrahim, L., Luckenbaugh, D. A., Brutsche, N., Herscovitch, P., Drevets, W. C. in Zarate, C. A. (2014). Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 16(2), 119 – 128.

Ozdel, O., Kalayci, D., Sozeri – Varma, G., Kiroglu, Y., Tumkaya, S. In Toker – Ugurlu, T. (2012). Neurochemical metabolites in the medial prefrontal cortex in bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neural Regen Res*, 7(36), 2929 – 2936.

Park, S. C., Oh, H. S., Oh, D. H., Jung, S. A., Na, K. S., Lee, H. Y., Kang, R. H. Choi, Y. K., Lee, M. S. in Park, Y. C. Evidence-Based, Non-Pharmacological Treatment Guideline for Depression in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 29(1), 12 – 22.

Phillips, M. L. in Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorders diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*, 381(9878), 1663 – 1671.

Pregelj, P., Kores Plesničar, B., Tomori, M., Zalar, B. in Zihelr, S. (2013). *Psihijatrija*. Ljubljana: Psihijatrična klinika.

Price, R. B., Iosifescu, D. V., Murrough, J. W., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Iqbal, S. Z., Soleimani, L., Charney, D. S., Foulkes, A. L., in Mathew, S. J. (2014). Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment – resistant depression. *Depress Anxiety*, 31(4), 335 – 343.

Sarris, J., O Neil, A., Coulson, C. E., Schweitzer, I. In Berk, M. (2014). Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry*, 14, 107.

Shyn, S. I. in Hamilton, S. P. (2010). The genetics of major depression: Moving beyond the monoamine hypothesis. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 125 – 140.

Song, G. M., Tian, X., Shuai, T., Yi, L.-J., Zeng, Z., Liu, S., Zhou, J. G. in Wang, Y. Treatment of Adults With Treatment-Resistant Depression: Electroconvulsive Therapy Plus Antidepressant or Electroconvulsive Therapy Alone? Evidence From an Indirect Comparison Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(26), e1052.

Sozeri – Varma, G., Kalkan – Oguzhanoglu, N., Efe, M., Kiroglu, Y. In Duman, T. (2013). Neurochemical metabolites in prefrontal cortex in patients with mild/moderate levels in first – episode depression. *Neuropsychiatr Dis Treas*, 9, 1053 – 1059.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No (SMA) 13-4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013.

Tao, R., Rudacille, M., Zhang, G. in Ma, Z. (2014). Changes in Intensity of Serotonin Syndrome Caused by Adverse Interaction between Monoamine Oxidase Inhibitors and Serotonin Reuptake Blockers. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1996 – 2007.

Tavčar, R. (2008). Terapevtsko rezistentna depresija. V Pišljari, M. In Milič, J. (ur.), *Prepoznavanje in zdravljenje različnih oblik depresije: izbrane teme* (43 – 47). Idrija: Psihiatrična bolnišnica Idrija.

The United States Department of Health and Human Services (2012). *Mental Health: A Report of Surgeon General*. »Chapter 2: The Fundamentals of Mental Health and Mental Illness.«

Tomori, M. In Zihlerl, S. (ur.). (1999). *Psihijatrija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta.

Valentine, G. W., Mason, G. F., Gomez, R., Fasula, M., Watzl, J., Pittman, B., Krystal, J. H. in Sanacora, G. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [1H]-MRS. *Psychiatry Res*, 191(2), 122 – 127.

Villasenor, A., Ramamoorthy, A., Silva dos Santos, M., Lorenzo, M. P., Laje, G., Zarate Jr, C., Barbadas, C. in Wainer, I. W. A pilot study of plasma metabolomic patterns from

patients treated with ketamine for bipolar depression: evidence for a response-related difference in mitochondrial networks. *British Journal of Pharmacology*, 171(8), 2230 – 2242.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2017). Pridobljeno 27. 7. 2018 na https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06A&showdescription=no

Xu, A. J., Niciu, M. J., Lundin, N. B., Luckenbaugh, D. A., Ionescu, D. F., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Brutsche, N. E., Machado.Vieira, R. in Zarate, C. A. (2015). Lithium and Valproate Levels Do Not Correlate with Ketamine's Antidepressant Efficacy in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Neural Plasticity*, 858251.

Zanos, P. in Gould, T. P. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 23, 801 – 811. Pridobljeno na <https://www.nature.com/articles/mp2017255>

Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. S., Charney, D. S. in Manji, H. K. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression.