

# NMDA receptor u depresiji

---

**Odobašić, Ena**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:301916>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-11**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU**

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ena Odobašić

**NMDA RECEPTOR U DEPRESIJI**

Završni rad

**Rijeka, 2023.**

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU**

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Ena Odobašić

**NMDA RECEPTOR U DEPRESIJI**

Završni rad

**Rijeka, 2023.**

Mentor rada: prof. dr. sc. Stribor Marković

**UNIVERSITY OF RIJEKA**

**DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY**

Undergraduate programme

„Biotechnology and Drug research“

Ena Odošić

**NMDA RECEPTOR IN DEPRESSION**

Undergraduate thesis

**Rijeka, 2023.**

Mentor: prof. dr. sc. Stribor Marković

Rad je mentorirao prof. dr. sc. Stribor Marković

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_

pred povjerenstvom:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

## SAŽETAK

Depresija je jedan od najčešćih mentalnih poremećaja i predstavlja vodeći uzrok invaliditeta u svijetu. Karakteriziraju ju intenzivna tuga, gubitak interesa za uobičajene aktivnosti, osjećaj bespomoćnosti i bezvrijednosti, umanjen apetit, gubitak energije i drugi simptomi. Procjenjuje se da preko 300 milijuna ljudi u svijetu pati od depresije. Neki od faktora koji doprinose razvoju depresije su genetički faktori, stres i traumatski događaji, te neravnoteža neurotransmitera u mozgu (adrenalin, noradrenalin, dopamin, glutamat, GABA, acetilkolin). Neurotransmiteri imaju ulogu posrednika u prijenosu signala između neurona vežući se za specifične receptore.

NMDA (N-metil-D-aspartat) ekscitatorni je receptor glutamata. Kada se glutamat veže za NMDA receptor dolazi do prijenosa živčanih signala. NMDA receptor otkrili su Richard Morris i Jeff Watkins, a njegovo otkriće bilo je ključno je za razumijevanje neurotransmisije i funkcioniranje mozga.

Istraživanja su pokazala da je disfunkcija NMDA receptora povezana s razvojem i manifestacijom depresije zbog nedovoljne neurotransmisije glutamata. Zbog toga neki antidepresivi za metu imaju NMDA receptor. Najpoznatiji takav lijek je ketamin koji djeluje kao antagonist NMDA. Nedavno su razvijene i druge vrste antagonista NMDA receptora kao što esketamin (S-ketamin) koji je enantiomer ketamina. Imaju izrazito brz antidepresivan učinak, ali privremen. Vrlo su dobra alternativa za rezistentnu terapiju, ali se javlja problem toksičnosti i ovisnosti.

**Ključne riječi:** *depresija, NMDA, glutamat, ketamin, esketamin*

## SUMMARY

Depression is one of the most common mental disorders and is a leading cause of disability worldwide. It is characterized by intense sadness, loss of interest in usual activities, feelings of helplessness and worthlessness, decreased appetite, loss of energy, and more. It is estimated that over 264 million people worldwide suffer from depression. Some factors contributing to the development of depression include genetic factors, stress, traumatic events, and imbalance of neurotransmitters in the brain (such as adrenaline, noradrenaline, dopamine, glutamate, GABA, and acetylcholine). Neurotransmitters play a role as mediators in signal transmission between neurons by binding to specific receptors.

NMDA (N-methyl-d-aspartate) is an excitatory receptor for glutamate. When glutamate binds to the NMDA receptor, nerve signals are transmitted. Richard Morris and John Watkins discovered it, and its discovery was crucial for understanding neurotransmission processes and brain functioning.

Research has shown that dysfunction of NMDA receptors is associated with the development and manifestation of depression due to insufficient glutamate neurotransmission. Therefore, some antidepressants target NMDA receptors. The most well-known medication is ketamine, which acts as an NMDA antagonist. Other types of NMDA receptor antagonists have been developed, such as esketamine (S-ketamine), which is the enantiomer of ketamine. They have a rapid and pronounced antidepressant effect but are temporary. They serve as a good alternative for treatment-resistant depression, but toxicity and addiction issues may arise.

**Key words:** *depression, N-Methyl-D-Aspartate, glutamate, ketamine, esketamine*

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	5
SUMMARY .....	6
SADRŽAJ .....	7
1. UVOD .....	8
2. SVRHA RADA .....	11
3. DEPRESIJA .....	12
3.1. OTKRIĆE I UČESTALOST .....	12
3.2. NEUROTRANSMISIJA .....	15
3.3. MOLEKULARNI TARGETI .....	17
4. NMDA RECEPTOR .....	20
4.1. OTKRIĆE.....	20
4.2. FIZIOLOGIJA .....	21
4.3. DISFUNKCIJA I RAZVOJ DEPRESIJE .....	22
5. KETAMIN.....	24
5.1. STRUKTURA, MEDICINSKA KEMIJA, MEHANIZAM DJELOVANJA ...	24
5.2. PREDNOSTI I NEDOSTACI .....	25
5.3. SINERGIJA SA STANDARDNIM TERAPIJAMA .....	27
6. ESKETAMIN .....	28
6.1. STRUKTURA, MEDICINSKA KEMIJA, MEHANIZAM DJELOVANJA ...	28
6.2. PREDNOSTI I NEDOSTACI .....	29
6.3. SINERGIJA SA OSTALIM TERAPIJAMA.....	31
7. OSTALI ANTIDEPRESIVI .....	32
8. ZAKLJUČAK .....	34
9. LITERATURA .....	35



# 1. UVOD

Kao bolest središnjeg živčanog sustava, depresija sa sobom nosi širok spektar emocionalnih, kognitivnih, fizičkih i ponašajnih simptoma, stvarajući stanje koje se proteže izvan prolazne tuge. Depresiju izaziva disbalans neurotransmitera koji su zaduženi za komunikaciju i prijenos signala između neurona. Vezanje neurotransmitera za specifične receptore, uključujući NMDA receptore, oblikuje osjećaj raspoloženja i emocionalnih reakcija. Poremećaji neurotransmisije izazivaju depresivne simptome i potencijalne mete za terapijske intervencije (1).

NMDA (N-metil-D-aspartat) receptor neizostavan je čimbenik u neurotransmisijskom sustavu koji ima bitnu funkciju u uravnoteženju različitih fizioloških procesa. NMDA receptor sudjeluje u procesu učenja i pamćenja, emocionalne regulacije te patofiziologiju neuroloških poremećaja. Struktura NMDA receptora je izuzetno složena i sastoji se od više podjedinica, među kojima su GluN1, GluN2 i GluN3. GluN1 podjedinica je neophodna za stvaranje funkcionalnih NMDA receptora, dok različite kombinacije GluN2 i GluN3 podjedinica pridonose raznolikosti u funkcionalnim svojstvima ovih receptora. Aktivacija NMDA receptora zahtijeva istovremeno vezanje glutamata, najvažnijeg ekscitatornog neurotransmitera u mozgu, i ko-agonista, poput D-serina ili glicina. Ovaj proces rezultira otvaranjem ionskih kanala unutar receptora, omogućavajući ulazak ionskih elemenata poput kalcija ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i natrija ( $\text{Na}^{+}$ ). Važna zadaća NMDA receptora u organizmu ogleda se u njegovim doprinosima mnogim važnim biološkim procesima. Sudjelovanje u procesima učenja i pamćenja jedna je od glavnih funkcija ovog receptora. Njegova uloga u procesu dugotrajne potentiacije sinapse (engl. *Long-term potentiation* - LTP) omogućava stvaranje trajnih i jakih sinaptičkih veza među neuronima, što je osnova za pohranu memorije. Osim toga, NMDA receptor ima funkciju u procesima sinaptičke plastifikacije, odnosno prilagodbe snage i efikasnosti sinapsi tijekom promjena u okolini. Ova

sposobnost prilagodbe presudna je u raznim aspektima neurokognitivnih funkcija i prilagodbe na promjenjive uvjete (2).

Depresija je povezana s disfunkcijom neurotransmitterskih sustava, uključujući serotonergički, dopaminergički, adrenergički i GABAergički sustav. U tom kontekstu, NMDA receptor također igra istaknutu ulogu, posebno u regulaciji glutamatnog sustava koji je povezan s depresijom. Prema istraživanjima, poremećaji u glutamatergičkom signaliziranju i aktivaciji NMDA receptora povezani su s razvojem simptoma depresije. Neki lijekovi, poput ketamina i njegova enantiomera esketamina, o kojima ću u ovom radu detaljnije pisati, djeluju upravo na NMDA receptore i pokazali su obećavajuće rezultate u tretmanu depresije, osobito onih oblika koji ne reagiraju na konvencionalne terapije. Naravno, NMDA receptor nije jedini koji ima funkciju u regulaciji emocionalnog i mentalnog zdravlja. Adrenergički sustav, poznat po regulaciji stresa putem neurotransmitera poput adrenalina i noradrenalina, također ima svoj udio u razvoju depresije. Promjene u razini dopamina, ključnog neurotransmitera u nagrađnom sustavu mozga, povezane su s motivacijom, nagrađivanjem i stvaranjem osjećaja užitka - što su sve aspekti koji mogu biti pogođeni u depresivnim stanjima. GABAergički sustav, suprotno, djeluje kao inhibicijski regulator aktivnosti neurona i povezan je s anksioznošću i emocionalnom stabilnošću. Možemo stoga reći da NMDA receptor predstavlja središnju komponentu neurotransmisijskog sustava u mozgu, čije uloge sežu od procesa učenja i pamćenja do sudjelovanja u kompleksnoj mreži neurotransmitterskih sustava povezanih s regulacijom emocionalnog zdravlja. Njegova kompleksna interakcija s drugim receptorima i neurotransmiterima otvara vrata razumijevanju neurobioloških mehanizama koji leže u osnovi mentalnih poremećaja poput depresije (3).

Precizno istraživanje i analiza znanstvenih spoznaja o ulozi NMDA receptora omogućuju dublje razumijevanje temeljnih mehanizama koji leže u srži depresivnih stanja. Pažljivo istraživanje dostupne literature omogućava

nam uspostavljanje preciznog uvida u patofiziologiju depresije. Analiza mehanizama putem kojih NMDA receptori reguliraju neurotransmisiju i sinaptičku plastifikaciju daje mogućnost prepoznavanja najčešćih uzroka depresivnih poremećaja, što je temelj za razvoj ciljanih terapijskih strategija. Osim toga, kritička analiza pomaže nam u razumijevanju terapijskog potencijal NMDA receptora u tretmanu depresije. Istraživanja u ovom području istražuju različite farmakološke pristupe, uključujući antagoniste NMDA receptora, te procjenjuju njihovu učinkovitost, sigurnost i potencijalne nuspojave. Individualna varijabilnost u funkciji NMDA receptora jednako je za razumijevanje depresije i njenog liječenja. Na ovaj način, možemo identificirati kako različite osobine pojedinaca, poput genetske predispozicije, utječu na osjetljivost na razvoj depresije i odgovor na terapiju, što omogućuje personalizirani pristup liječenju i razvoju individualno prilagođenih tretmanskim strategija. Kroz procjenu rezultata istraživanja, prepoznajemo nedosljednosti i kontroverze u nalazima te razlikovati pouzdane zaključke od spekulacija, te stvaramo jasniju sliku o trenutnom stanju znanja o ulozi NMDA receptora u depresiji i informacijama koje su relevantne za kliničku praksu. Nadalje, sustavni pregled dosadašnjih istraživanja, koja obuhvaćaju različite aspekte depresije, njezinu epidemiologiju, neurobiološke osnove, teorijske okvire i terapijske pristupe, pomaže prepoznati otvorena pitanja i identificirati područja koja zahtijevaju daljnje istraživanje. Razumijevanje NMDA receptora u depresiji je dinamično polje, stoga kritička analiza literature pruža podršku u postavljanju temelja za buduće znanstvene napore. Identifikacija nedostataka u trenutnom razumijevanju i prepoznavanje potrebe za daljnjim istraživanjem pomaže usmjeriti buduće napore prema dubljem razumijevanju uloge NMDA receptora u ovom kompleksnom mentalnom poremećaju. Kontinuiranim istraživanjem i razvojem inovativnih terapijskih strategija, kao što su antagonisti NMDA receptora, otvaraju se izvanredne mogućnosti za unaprjeđenje kvalitete života osoba koje pate od depresije (2).

## **2. SVRHA RADA**

Zbog visokog pobola od depresije, nužno je razumijevanje mehanizma depresije kako bi se razvile učinkovitije terapije. Osnovna svrha ovog završnog rada je razumijeti unutarnji mehanizam depresije, odnosno kako receptori povezani s tim poremećajem utječu na njeno nastajanje i razvoj. Fokusirajući se na analizu specifičnih receptorskih interakcija povezanih s depresijom, cilj je proširiti spoznaje o neurokemijskim temeljima ovog stanja te razmotriti njihovu ulogu u progresiji simptoma depresije. Kroz sustavan pristup, rad ima za svrhu razotkriti veze između neurotransmitterskih sustava, uključujući NMDA receptore, te bihevioralnih karakteristika depresije, čime se stvara sveobuhvatan uvid u neurobiološke temelj. Osim toga, istraživanje ima ambiciju identificirati potencijalne biomarkere koji bi pridonijeli ranoj detekciji, individualiziranom pristupu terapiji te procjeni učinkovitosti liječenja. Usmeravanje na NMDA receptor omogućuje razumijevanje interakcija između neurotransmitera, sinaptičke plastifikacije i procesa učenja te njihove veze s depresivnim simptomima, što dodatno osvjetljava kako ovi kompleksni mehanizmi djeluju na emocionalne i kognitivne aspekte depresivnog poremećaja. Kroz taj multidisciplinarni pristup, svrha je doprinijeti razvoju naprednih strategija za liječenje depresije u zdravstvenom okruženju te poboljšanja života milijuna ljudi diljem svijeta.

### **3. DEPRESIJA**

Depresivni poremećaj u centru je svjetskih izazova moderne psihijatrije i javnog zdravstva. Njen sveprisutan karakter i snažan utjecaj na fizičko, emocionalno i socijalno blagostanje pojedinca postavljaju je kao jedan od najznačajnijih problema sa kojima se moderno društvo suočava. Ovo poglavlje pruža temeljitu analizu povijesnih korijena procesa otkrivanja depresije kao jasno definiranog mentalnog entiteta, uz istovremeno istraživanje suvremenih spoznaja o njezinoj rasprostranjenosti. Posebno se naglašava istraživanje globalnih varijacija u prevalenciji depresije te njezina povezanost s različitim demografskim čimbenicima. Kroz analizu neurotransmisije, istražuju se složene biokemijske signale koji prenose informacije među neuronima te njihovu ulogu u patofiziologiji depresije. Isto tako, analizirane su molekularne mete, proteini i putevi koji postaju ciljevi farmakoloških intervencija s potencijalom za promjenu tijekom depresivnog stanja (1).

#### **3.1. OTKRIĆE I UČESTALOST**

Prvi pokušaji razumijevanja depresije datiraju unatrag tisućama godina, dok su se egzistencijalni osjećaji tuge i melanholije prepoznavali u raznim kulturnim i filozofskim tradicijama. Međutim, precizno otkriće i razumijevanje depresije kao kliničkog entiteta slijedilo je tek nakon razvoja moderne psihijatrije. U 19. stoljeću, Emil Kraepelin, pionir u klasifikaciji mentalnih poremećaja, istaknuo je "depresivne epohe" kao komponentu bipolarnog poremećaja, označavajući rani korak prema razumijevanju depresije kao dijagnostičke kategorije (1).

Koncept „melankolije“ ili „melanholije“ Sigmunda Freuda, austrijskog neurologa i osnivača psihoanalitičke teorije, obogatio je psihološku perspektivu depresije, produbljujući način na koji je taj mentalni poremećaj shvaćen. Freud je svoje teorije razvio kroz dubinsko istraživanje nesvjesnih procesa uma te je istraživao kako duboko ukorijenjeni konflikti i nesvjesni

sadržaji oblikuju ljudsko ponašanje i emocije. Opisivao je melankoliju kao stanje tuge i očajanja koje nadilazi normalne granice tuge te vjerovao da su osobe koje pate od melanholije dubinski povezane s izgubljenim objektom (osoba ili stvar), odnosno da se osjećaju krivima zbog svojih negativnih osjećaja prema tom objektu. Ovaj osjećaj krivnje i konflikti oko gubitka, prema Freudu, rezultiraju niskim samopoštovanjem i smanjenom sposobnošću izražavanja emocija (1).

Tijekom 20. stoljeća, depresija je sve više prepoznavana kao samostalan poremećaj, a dijagnostički kriteriji postavljeni su u okviru Američkog udruženja psihijatara (APA) i njihove dijagnostičke klasifikacije. Jedan od znanstvenika koji je doprinio prepoznavanju depresije kao samostalnog poremećaja bio je američki psihijatar, istraživač i psihoterapeut Gerald L. Klerman. Klerman je zajedno s kolegom Myronom A. Hoferom razvio koncept tzv. "endogenih depresija", odnosno depresija koja se ne može jasno povezati s vanjskim događajima ili okolnostima. Njihovo istraživanje oblikovalo je razumijevanje depresije kao unutarnjeg mentalnog stanja koje ima biološke i neurokemijske temelje, a ne nužno uvijek vanjske okidače. Klerman je također bio jedan od osnivača kognitivno-bihevioralne terapije (CBT), pristupa koji se fokusira na identifikaciju i promjenu negativnih kognitivnih obrazaca koji podržavaju depresiju. Rad je razvoju terapijskih pristupa koji su usmjereni na specifične simptome depresije i pomažu pacijentima da prepoznaju i promijene destruktivne obrasce mišljenja (1).

Prepoznavanje depresije kao samostalnog mentalnog poremećaja dogodilo se tek s trećim izdanjem Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (DSM-III) 1980. godine. DSM-III je tada predstavio formalne dijagnostičke kriterije za različite mentalne poremećaje, uključujući i depresiju, što je omogućilo konzistentno i precizno dijagnosticiranje depresije na temelju specifičnih simptoma i trajanja te usporedbu slučajeva unutar različitih populacija. Ovaj korak potaknuo je razvoj terapijskih

pristupa i podizanje svijesti o depresiji kako među stručnjacima, tako i u široj javnosti (4).

U moderno doba, depresija je postala globalni teret javnog zdravstva s velikim socioekonomskim posljedicama. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), depresija se smatra vodećim uzrokom onesposobljenja i često je povezana s drugim kroničnim bolestima, kao npr. dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, bolestima štitnjače i sl. Složeno je to psihološko stanje koje se očituje osjećajem niskog raspoloženja, gubitkom interesa ili zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima te smanjenjem energije. Osim emocionalnih aspekata, depresija može izazvati fizičke simptome poput poremećaja spavanja, apetita i koncentracije. Osobe koje pate od depresije često doživljavaju negativne misli o sebi i svijetu oko sebe, što može dovesti do osjećaja beznadnosti i bespomoćnosti. Pritom se razlikuju normalni, povremeni osjećaje tuge i stresa i klinička depresija, koja traje dulje razdoblje (obično najmanje dva tjedna) i značajno ometa sposobnost obavljanja svakodnevnih funkcija. Bolest se može manifestirati u različitim oblicima, primjerice kao klinička depresija, dysthymia (nisko raspoloženje koje je prisutno kontinuirano), bipolarni poremećaj (s promjenom između depresivnih i maničnih epizoda), sezonski afektivni poremećaj (javlja se periodički u određeno doba godina, najčešće zimi) te postporođajna depresija kod žena nakon porođaja (5).

Učestalost depresije varira širom svijeta, s visokim stopama prevalencije u mnogim regijama. Globalno gledano, procijenjeno je da je depresija prisutna kod više od 4% svjetske populacije, što premašuje 300 milijuna ljudi. Stopa depresije značajno se razlikuje između različitih zemljopisnih područja i demografskih skupina. Afrička regija pokazuje prevalenciju depresije od 5,9%, dok Amerika i Zapadni Pacifik imaju stope od 5,5% i 5,2%. U Europi, ova brojka iznosi 4,4%, dok Istočna Mediteranska regija i Jugoistočna Azija bilježe prevalencije od 3,8% i 3,6%. Pritom je važno naglasiti da su navedene stope vjerojatno podcijenjene, jer mnogi slučajevi

depresije ostaju nedijagnosticirani ili nedovoljno dokumentirani, posebno u zemljama nižih i srednjih prihoda (4).

Otkriće depresije kao sveprisutnog mentalnog poremećaja i nagli porast učestalosti tijekom posljednjih desetljeća potiču istraživače da dublje istraže njene uzroke, mehanizme i terapijske intervencije. Nedavne studije koje kombiniraju ponašajne, molekularne i elektrofiziološke tehnike otkrivaju da određeni aspekti depresije proizlaze iz neprikladnih stresom induciranih neuroplastičnih promjena u specifičnim neuronskim krugovima. Promatranje frekventnosti depresije kroz globalnu prizmu pruža uvide u javnozdravstvene prioritete te ukazuje na potrebu za razvojem inovativnih i pristupačnih strategija prevencije i liječenja ovog sveprisutnog mentalnog poremećaja (5).

### **3.2. NEUROTRANSMISIJA**

Neurotransmisija, složen proces prijenosa kemijskih signala između neurona, odgovorna je za pravilno funkcioniranje mozga i regulaciju različitih bioloških procesa. U spektru depresivnih poremećaja, centralnu ulogu imaju disfunkcionalnosti u neurotransmiterskim sustavima mozga, što rezultira disbalansom ključnih neurotransmitera: serotonina, dopamina i noradrenalina. Ova složena interakcija neurotransmitera presudna je u nastanku patofizioloških mehanizama koji su povezani s raznim simptomima ovog mentalnog poremećaja (6).

Serotonin, naziva 5-hidroksitriptamin (5-HT), poznat i kao „hormon sreće“, predstavlja neurotransmiter čija je funkcija izuzetno važna za regulaciju raspoloženja, spavanja i apetita. Sintetizira se iz esencijalne aminokiseline triptofana putem enzima triptofan hidroksilaze i aromatične L-aminokiselinske dekarboksilaze. Nakon što obavlja svoju ulogu u prenošenju signala kao neurotransmiter, serotonin se razgrađuje monoaminom oksidazom (MAO) u produkt 5-hidroksindolacetat (5-HIAA), a višak se može resorbirati putem serotoninergičkih transportera (SERT) ili



izlučiti putem urina. Nizak nivo serotonina povezan je s depresijom, dok selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) djeluju tako da povećavaju dostupnost serotonina u sinaptičkim pukotinama mozga, poboljšavajući komunikaciju između neurona. To se često koristi kao temeljni terapijski pristup u liječenju depresije, pomažući poboljšati raspoloženje i smanjiti simptome (7).

Dopamin je povezan s nagrađivanjem, motivacijom i osjećajem užitka te je uključen u regulaciju osjećaja motivacije i zadovoljstva. Sintetizira se iz aminokiseline tirozina pomoću enzima tirozin hidroksilaze i aromatične L-aminokiselinske dekarboksilaze, a razgrađuje se putem enzima monoaminooksidaze (MAO) i dopamin beta-hidroksilaze, stvarajući spoj homovanilinske kiseline (HVA). Manjak dopamina utječe na sposobnost doživljavanja zadovoljstva, što se može očitovati kao gubitak interesa ili apatija, što su uobičajeni simptomi depresije (7).

Treći neurotransmitter, noradrenalin, također poznat kao norepinefrin, nužan je pri regulaciji stresa, budnosti, motivacije i koncentracije. Kao i dopamin nastaje iz aminokiseline tirozina, a razgrađuje se putem enzima monoaminooksidaze (MAO) i uz sudjelovanje enzima katehol-O-metiltransferaze (COMT), stvarajući tvari kao što su metanefrin i normetanefrin koji se kasnije mogu detektirati u urinu. Nedostatak noradrenalina može doprinijeti depresivnim simptomima kao što su umor, gubitak energije i koncentracije (7).

Važnost neurotransmisije u depresiji dodatno se naglašava putem hipoteze o monoaminskoj teoriji depresije, koja sugerira da niski nivoi serotonina, dopamina i noradrenalina doprinose razvoju depresivnih simptoma. Međutim, moderna istraživanja ukazuju na kompleksniju sliku, uključujući interakcije između različitih neurotransmitera i njihovih receptora te doprinos genetskih (obiteljska anamneza depresije) i okolišnih faktora (traumatski događaji, stresne situacije, gubitak voljene osobe, loši socijalni

uvjeti, emocionalno zlostavljanje ili zanemarivanje u djetinjstvu, kronični stres, težak radni ritam i druge životne teškoće) (6).

Poznavanje neurotransmisivskih disbalansa omogućilo je razvoj farmakoloških terapija usmjerenih na vraćanje ravnoteže neurotransmiterskih sustava. Osim SSRI-ova, druge klase lijekova poput tricikličkih antidepresiva i inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) ciljaju specifične neurotransmitere i njihove receptore kako bi ublažile simptome depresije. Triciklički antidepresivi djeluju blokiranjem reapsorpcije neurotransmitera poput serotonina i noradrenalina, što povećava njihovu dostupnost u sinaptičkoj pukotini. Inhibitori monoaminooksidaze inhibiraju enzim monoaminooksidazu koji razgrađuje neurotransmitere kao što su serotonin, dopamin i noradrenalin, što također povećava njihovu koncentraciju u sinaptičkom prostoru. Suvremena istraživanja također istražuju nove ciljeve terapije, uključujući NMDA receptore i glutamat, čime se proširuju spoznaje o neurotransmisiji u depresiji. Međutim, napomenimo da je neurotransmisija u kontekstu depresije složen i multidimenzionalan proces, gdje su biokemijski, genetski i neuroanatomski čimbenici međusobno povezani. Shvaćanje ovih složenih mehanizama ključ je za razvoj personaliziranih terapijskih pristupa usmjerenih na specifične neurotransmiterske disbalanse kod pojedinaca s depresijom (8).

### **3.3. MOLEKULARNI CILJEVI (TARGETI)**

Molekularni ciljevi označavaju molekule, često proteine, koje se ciljano obrađuju farmakološkim terapijama kako bi se prilagodili biokemijski procesi povezani s patofiziologijom ovog mentalnog poremećaja. Najviše se istražuju neurotransmiterski receptori, čije funkcije i međusobne interakcije imaju značajnu ulogu u regulaciji emocionalnih aspekata kao što su raspoloženje, stres i reakcije na okolinu. Među molekularnim targetima tako se ističu (8):

1. *Serotoninski receptori*: Serotonin, neurotransmiter koji regulira raspoloženje i emocije, djeluje putem različitih receptora, uključujući 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A i drugi. Terapije koje ciljaju ove receptore, poput selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i 5-HT1A agonista, imaju za cilj povećati dostupnost serotonina u sinaptičkim pukotinama i poboljšati raspoloženje.

2. *Dopaminski receptori*: Dopamin kontrolira osjećaje nagrade, motivacije te doživljavanja zadovoljstva, te je na taj način njegova disfunkcija povezana je s manifestacijom depresivnih simptoma. Dopaminski receptori, poput D1 i D2 receptora, potencijalni su molekularni targeti za terapije koje ciljaju poboljšanje dopaminskog prijenosa i regulacije emocionalnih stanja.

3. *Noradrenalinski receptori*: Noradrenalin je neophodan u stresnom odgovoru i budnosti te je povezan s tjeskobom i depresijom. Alfa i beta adrenergički receptori, koji reagiraju na noradrenalin, često se istražuju kao potencijalni ciljevi terapije kako bi se modulirali simptomi depresije.

4. *Glutamatni receptori*: Glutamat je neurotransmiter za sinaptičku plastifikaciju i učenje. NMDA (N-metil-D-aspartat) receptori su posebno zanimljivi, jer su povezani s procesima poput neurogeneze i regulacije emocionalnih reakcija. Terapije koje moduliraju glutamatne receptore istražuju se kao potencijalni način za poboljšanje tretmana depresije.

5. *GABAergični receptori*: GABA (gama-aminomaslačna kiselina) je inhibitorni neurotransmiter koji sudjeluje u smanjenju ekscitabilnosti neurona. Disbalans GABAergičnog sustava povezan je s anksioznošću i depresijom, što sugerira da su GABAergični receptori poželjni molekularni targeti za razvoj terapija.

6. *Acetilkolinski receptori*: Acetilkolin je molekularni target u kompleksnoj mreži neurotransmiterskih sustava u mozgu i živčanom sustavu. Kao neurotransmiter, acetilkolin prenosi signale između neurona te omogućava

komunikaciju i prijenos informacija u neuronskim mrežama. Molekularni signal omogućava koordinaciju raznih bioloških procesa, odnosno kognitivne funkcije, motoričke aktivnosti i regulaciju unutarnjih organa.

Osim neurotransmiterskih receptora koji reguliraju signalizaciju između neurona, molekularni ciljevi podrazumijevaju i enzime, transportere i druge proteinske strukture koje sudjeluju u procesima kao što su metabolizam neurotransmitera, sinteza proteina ili regulacija staničnog odgovora na stres. Ovi ciljevi mogu biti direktno povezani s neurotransmiterskim sustavima ili mogu djelovati na druge puteve čija je disfunkcija također povezana s depresijom. U posljednjim godinama, fokus se proširio na istraživanje novih potencijalnih ciljeva na molekularnoj razini koji obuhvaćaju peptidne neurotransmitere, neuropeptide i odgovarajuće receptore, kao i faktore rasta i neurotrofine. Posebno je istraživanje usmjereno na njihovu ulogu u promicanju neuroplastičnosti, procesa prilagodbe i preživljavanja neurona. Razvoj terapija koje ciljaju ove molekule mogu potencijalno pomoći u ponovnom uspostavljanje ravnoteže u biokemijskim procesima koji su poremećeni u depresiji, čime se pomaže u ublažavanju simptoma i poboljšanju kvalitete života oboljelih osoba (9).

## 4. NMDA RECEPTOR

Jedinstvena sposobnost selektivnog propuštanja iona kroz membranu, pod kontrolom glutamata i membrane, NMDA receptor kao oblik ionotropnog glutamatnog receptora stavlja u središte pažnje u proučavanju kako se informacija prenosi i interpretira u mozgu. Osim toga, NMDA receptor se integrira u šire razmatranje neuroloških poremećaja. Uloga u patofiziologiji stanja poput neurodegenerativnih bolesti dodatno naglašava njegovu kompleksnost i potencijal kao cilj terapijskih intervencija. Kroz analizu strukture, funkcije i uloge NMDA receptora, nadolazeće poglavlje pruža temeljit uvid u mehanizme koji stoje u srcu neuronske komunikacije, otvarajući put prema razvoju novih terapija i tretmana usmjerenih na unaprijeđenje kvalitete života i mentalnog zdravlja (2).

### 4.1. OTKRIĆE

Otkriće NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora označilo je prekretnicu u dubljem razumijevanju neurotransmisijskih procesa u mozgu, a veliki doprinos u njegovu razumijevanju došao je od znanstvenika Jeffa Watkina. Watkins je sintetizirao N-metil-D-aspartat (NMDA), visoko specifični ligand za NMDA receptor, te ga nazvao po tom spoju. Također, otkrio je HA-966, koji se prvotno smatrao NMDA receptor antagonistom, ali je kasnije utvrđeno da djeluje kao parcijalni agonist koji se veže na mjesto vezanja glicina NMDA receptora (2).

Bitna značajka NMDA receptora leži u njegovoj sposobnosti selektivnog provođenja različitih iona kroz staničnu membranu, uključujući kalcij ( $\text{Ca}^{2+}$ ), natrij ( $\text{Na}^{+}$ ) i kalij ( $\text{K}^{+}$ ), kada je pokrenut aktivacijom. Ovaj protok iona značajno utječe na signalizaciju unutar stanice, čime postaje regulatorni faktor u funkciji neurona. Funkcioniranje NMDA receptora je ovisno o prisutnosti dva kritična faktora: glutamata i depolarizacije stanične membrane. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter u mozgu i veže se na specifična mjesta na NMDA receptoru. Međutim, samostalno vezanje

glutamata ne otvara receptor kanal. Umjesto toga, depolarizacija stanične membrane, koja rezultira otvaranjem NMDA receptora, omogućava ulazak  $\text{Ca}^{2+}$  iona u neuron (9).

Uloga NMDA receptora u mozgu je iznimno raznolika i nužna za procese učenja i pamćenja. Aktivacija NMDA receptora omogućava jačanje sinaptičkih veza putem procesa koji se nazivaju dugotrajna potentacija (LTP) i dugotrajna depresija (LTD). Kroz taj proces, sinaptičke veze mogu se jačati ili oslabiti, što doprinosi formiranju memorije i regulaciji informacija koje prolaze kroz neuronske mreže. Također, NMDA receptor izrazito je značajan u raznim neurološkim i neurodegenerativnim poremećajima. Njegova disfunkcija povezana je s bolestima poput Alzheimerove, Parkinsonove i shizofrenije, pa razumijevanje molekularnih mehanizama NMDA receptora ima potencijal za razvoj ciljanih terapija za liječenje ovih stanja (9).

## **4.2. FIZIOLOGIJA**

Fiziologija NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora je precizno je reguliran sustav potreban u regulaciji sinaptičke plastičnosti, procesima učenja i pamćenja te drugim neurokemijskim i neurofiziološkim procesima unutar središnjeg živčanog sustava. Strukturno, NMDA receptor je sastavljen od nekoliko podslojeva proteina koji formiraju kompleksan protein unutar stanične membrane. Strukturni elementi podrazumijevaju vezna mjesta za neurotransmiter glutamat i ionski kanal koji omogućava propuštanje iona kroz membranu nakon aktivacije. Ova struktura omogućava NMDA receptoru da djeluje kao molekularni "prekidač" koji omogućava ulazak kalcijevih ( $\text{Ca}^{2+}$ ), natrijevih ( $\text{Na}^{+}$ ) i kalijevih ( $\text{K}^{+}$ ) iona u stanicu (3).

Aktivacija NMDA receptora zahtijeva simultano ispunjenje dva uvjeta. Prvo, prisutnost neurotransmitera glutamata mora omogućiti vezivanje za specifična mjesta na receptoru. Međutim, kako bi se otvorio ionski kanal, depolarizacija stanične membrane mora se dogoditi istovremeno s

vezanjem glutamata. Depolarizacija osigurava otpuštanje magnezijevih iona ( $Mg^{2+}$ ) koji normalno blokiraju ulazak kalcijevih iona kroz kanal. Kada su  $Mg^{2+}$  ioni uklonjeni, kanal postaje propustan za kalcij, natrij i kalij ione, što rezultira promjenom unutarstaničnog ionskog sastava (3).

Spomenuti ionski protok kroz NMDA receptor ima snažne posljedice na staničnu signalizaciju. Ulazak kalcijevih iona je posebno značajan jer kalcij prijeko potreban u aktivaciji raznih enzima i kompleksnih staničnih putova, što doprinosi promjenama u funkciji neurona i sinaptičkoj plastičnosti. Ova dinamička interakcija između glutamata, membrane, ionskog kanala i unutarstaničnih ionskih promjena omogućava NMDA receptoru da bude središnja karika u prilagodbi i regulaciji neuronske aktivnosti (2).

### **4.3. DISFUNKCIJA I RAZVOJ DEPRESIJE**

Disfunkcija NMDA receptora u kompleksnim neurokemijskim i neuronskim procesima povezana je s s razvojem depresije. Niska aktivnost NMDA receptora može utjecati na ravnotežu neurotransmitera koji su od vitalnog značaja za emocionalno blagostanje. Primarni neurotransmiteri u ovom kontekstu su serotonin, dopamin i noradrenalin, čiji niski nivoi često koreliraju s pojavom emocionalnih i mentalnih poremećaja. Neuroplastičnost je sposobnost mozga da se prilagodi novim situacijama i izazovima putem promjena u sinaptičkim veza, pri čemu aktivacija NMDA receptora omogućava stvaranje novih sinaptičkih veza, prepravljanje postojećih i regulaciju neuronskih mreža kako bi se odgovorilo na vanjske poticaje. Kroz neuroplastičnost, mozak se može prilagoditi emocionalnim, kognitivnim i fizičkim zahtjevima, a disfunkcija NMDA receptora može poremetiti ovu sposobnost prilagodbe. Nadalje, disfunkcija NMDA receptora je povezana s kognitivnim deficijencijama koje su često prisutne kod depresije. Ovaj receptorski sustav ima ulogu u regulaciji procesa učenja i pamćenja, a smanjenje njegove aktivnosti može dovesti do problema u kognitivnim funkcijama - pažnji, koncentraciji i radnoj memoriji. Spomenuti

kognitivni deficiti često su prisutni kod osoba s depresijom i doprinose općem osjećaju disfunkcije i narušene kvalitete života. Lijekovi koji ciljaju NMDA receptore, kao što su ketamin i esketamin, pokušavaju ispravljaju neurotransmitterske disbalanse, potiču neuroplastičnost i poboljšavaju kognitivne funkcije, što će se detaljnije obraditi u narednim poglavljima (10).



## **5. KETAMIN**

Istraživanja u području psihijatrije i neuroznanosti donose značajan napredak u razumijevanju složenih neurobioloških temelja depresije i drugih mentalnih poremećaja. Među mnogim supstancama koje su privukle pažnju istraživačke zajednice, ketamin se ističe kao jedan od najintragantnijih agenasa u kontekstu tretmana depresije. Ovaj izuzetno snažan anestetik, koji je desetljećima korišten u medicinske svrhe, sada se istražuje kao potencijalna terapijska opcija za osobe koje ne reagiraju na konvencionalne metode liječenja depresije. Njegova svojstva potaknula interes za klinička ispitivanja ketamina kao tretmana za teške oblike depresije, posebno onih s suicidalnim sklonostima. Brza i privremena poboljšanja raspoloženja koja ketamin može pružiti otvorila su mogućnost za hitne intervencije u teškim slučajevima depresije (11).

### **5.1. STRUKTURA, MEDICINSKA KEMIJA, MEHANIZAM DJELOVANJA**

Ketamin, poznat i kao (RS)-2-(2-klorfenil)-2-(metilamino)cikloheksanon, anestetik je koji se sve više istražuje kao potencijalni terapijski agens u kontekstu tretmana depresije. Struktura ketamina sastoji se od cikličkog heksanskog okvira u čijoj strukturi glavnu funkciju igra metilamino skupina koja je povezana s tijelom cikloheksana, dok klorirani aromatski prsten doprinosi svojstvima vezanja i interakcijama s biološkim receptorima. Ovaj kristalinički bijeli prah, često dostupan u obliku bezbojnih ili prozirnih kristala, može naći u različitim farmaceutskim oblicima, kao što je tekući oblik za intravensku primjenu i prah za injekciju (11).

Medicinska kemija ketamin klasificira kao aminosupstituirani cikloheksanon, što ukazuje na prisutnost aminoskupine (metilamin) u strukturi. Ova aminoskupina značajna je u interakcijama s određenim

receptorima u mozgu koji su povezani s neurotransmisijom i emocionalnim odgovorima. Ketamin ima dva enantiomera, (S)-ketamin i (R)-ketamin, pri čemu je (S)-ketamin poznatiji po svojim anestetičkim svojstvima, dok (R)-ketamin ima značajno manje farmakološko djelovanje. Mehanizam djelovanja ketamina u kontekstu depresije povezan je s njegovim interakcijama s NMDA (N-metil-D-aspartat) receptorima u mozgu. Ketamin djeluje kao NMDA receptor antagonist, što znači da on inhibira aktivaciju ovog receptora blokirajući vezanje neurotransmitera glutamata. Ova interakcija dovodi do privremenog poremećaja neuronske signalizacije, što dalje potiče kaskadu promjena u neuronima koje su povezane s promjenom sinaptičke plastičnosti i modulacijom neurotransmiterskih sustava (12).

Jedan od čimbenika djelovanja ketamina u kontekstu depresije je njegova sposobnost da inducira brzu i privremenu inhibiciju NMDA receptora, što može izazvati različite promjene u neurotransmiterskim sustavima i neuronima. Ovaj efekt rezultira povećanjem izlučivanja neurotransmitera poput glutamata, serotonina i dopamina te aktivira putove koji su povezani s poboljšanjem raspoloženja i smanjenjem depresivnih simptoma. Uz to, ketamin također može imati moćan utjecaj na druge neurotransmiterske sustave i signalne puteve, kao na primjer endogeni opioidni ili kolinergički sustav, koji su svi povezani s regulacijom raspoloženja, boli i emocionalnih reakcija. Iako su mehanizmi djelovanja ketamina u tretmanu depresije još uvijek predmet istraživanja, postojeći dokazi sugeriraju da njegove interakcije s NMDA receptorima i ostalim neurotransmiterskim sustavima mogu doprinijeti smanjenju depresivnih simptoma i poboljšanju emocionalnog stanja (11).

## **5.2. PREDNOSTI I NEDOSTACI**

Ketamin se ističe kao obećavajući tretman depresije zbog brzog terapijskog učinka, posebno kod rezistentnih slučajeva i smanjenja suicidalnih misli.

Sinaptička plastifikacija omogućava dugotrajne efekte, a personalizirani pristup doziranju dodatno optimizira terapiju. Pri tome se misli na sposobnost ketamina da izazove promjene u neuralnim mrežama i sinapsama, što može doprinijeti dugoročnijem olakšanju simptoma depresije. Personalizirani pristup doziranju neophodan je, jer svaki pacijent može reagirati drugačije na ketamin, pa je prilagodba doziranja i raspored primjene prema individualnim potrebama pacijenta važna kako bi se postigao optimalni terapijski učinak. Ipak, nužno je balansirati ove prednosti s rizicima toksičnosti, nuspojavama te potencijalom za ovisnost (13).

Osobe koje su podvrgnute terapiji ketaminom mogu iskusiti disocijaciju, odnosno osjećaj odvajanja od vlastitog tijela, te nepoželjne i potencijalno traumatizirajuće. Mučnina, povraćanje i poteškoće s koncentracijom još su neke od nuspojava povezanih s ovim tretmanom. Visoke doze ketamina mogu uzrokovati i druge ozbiljne negativne učinke na tijelo, kao što su povećan srčani ritam (tahikardija), povišeni krvni tlak (hipertenzija) ili usporenje disanja (respiratorna depresija). Ketamin može izazvati upalu i fibrozu mokraćnog mjehura, te oštetiti bubrege. (14) . S obzirom na ove negativne efekte na srčani i respiratorni sustav, od velike je važnosti je da upotreba ketamina bude strogo kontrolirana i praćena od strane medicinskih stručnjaka (15).

Osim toksiciteta, jedan od ozbiljnih izazova terapije ketaminom je potencijal za ovisnost i zloupotrebu. S obzirom na psihoaktivna svojstva, postoji mogućnost da se osobe izložene ovom tretmanu emocionalno i fizički oslanjaju na njega, što može dovesti do ovisnosti. Štoviše, zloupotreba ketamina kao rekreativne droge alarmantan je fenomen koji može imati opasne posljedice po zdravlje i društveni život pojedinca. Osobe koje zloupotrebljavaju ketamin često ga koriste kako bi postigli stanje izmijenjene svijesti te izazvali osjećaj euforije, halucinaciju ili dezorijentaciju. Ovisnost o ketaminu može imati brojne negativne učinke

na mentalno zdravlje pojedinca, od kojih se izdvajaju poremećaji raspoloženja, anksioznost i socijalni problemi (16).

Uz to, terapijski učinak ketamina na depresiju privremen je i može trajati samo nekoliko dana do tjedana, što znači da bi pacijenti mogli trebati redovite doze kako bi održali postignute pozitivne rezultate. Iako je znanstvena zajednica prepoznala potencijal ketamina u liječenju depresije, dugoročni učinci njegove upotrebe u terapijske svrhe još uvijek nisu u potpunosti istraženi (15).

### **5.3. SINERGIJA SA STANDARDNIM TERAPIJAMA**

Ketamin djeluje na neuronske mreže i neurokemijske puteve u mozgu na način koji je različit od tradicionalnih antidepresiva kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovne pohrane norepinefrina (NRI). Dok SSRI-i i NRI-i ciljaju na regulaciju dostupnosti neurotransmitera poput serotonina i norepinefrina, ketamin djeluje putem modulacije glutamatnog neurotransmisijskog sustava. Ipak, interakcija ketamina s uobičajenim terapijama za depresiju poput SSRI-a i NRI-a otvara mogućnost sinergijskog djelovanja. Kombiniranje ketamina s ovim antidepresivima može rezultirati komplementarnim mehanizmima djelovanja. Dok ketamin brzo inducira terapijski učinak djelujući na NMDA receptore, SSRI-i i NRI-i postupno povećavaju dostupnost serotonina i norepinefrina tijekom vremena. Kombinacija ovih terapijskih pristupa dopušta brzi terapijski odgovor ketamina koji olakšava trenutne simptome depresije, dok se dugoročno održava stabilnost raspoloženja putem SSRI-ova i NRI-ova (11).

## **6. ESKETAMIN**

Eksketamin, enantiomer ketamina, postao je predmet intenzivnog istraživanja i znanstvene pažnje kao potencijalni inovativni tretman za depresivne poremećaje. Kao dio šireg napora da se prevaziđu ograničenja tradicionalnih terapijskih pristupa depresiji, eksketamin se ističe svojom učinkovitošću i brzim terapijskim djelovanjem. Uvođenjem u osnovne farmakološke karakteristike eksketamina, njegovu interakciju s neurotransmitterskim sustavima i signalnim putevima u mozgu, kao i rezultate relevantnih kliničkih ispitivanja, ovo poglavlje pružit će cjelovit i temeljit pregled ove inovativne terapijske opcije te istražiti farmakološka svojstva, mehanizme djelovanja i kliničke implikacije eksketamina u kontekstu liječenja depresivnih stanja (16).

### **6.1. STRUKTURA, MEDICINSKA KEMIJA, MEHANIZAM DJELOVANJA**

Esketamin je lijek koji se koristi u terapiji depresije, a predstavlja enantiomer ketamina, što znači da je esketamin S-enantiomer, dok je ketamin racemična smjesa S-enantiomera i R-enantiomera. Komercijalno ime "Spravato" odnosi se na intranazalni oblik eksketamina koji je odobren od strane regulatornih agencija, kao što je Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih američkih država (FDA) za upotrebu u liječenju teške depresije. Ovaj oblik primjene omogućava pacijentima da primjene lijek samostalno, pod nadzorom zdravstvenih stručnjaka. Pripada skupini arilcikličkih ketamina, koji imaju složenu strukturu. Njegova kemijska formula je  $C_{13}H_{16}ClNO$ , a molekula ima jednu kiralnu točku, što znači da ima mogućnost postojanja u dva stereoizomera - S i R 8 (17).

Esketamin se proizvodi sintetički i dobiva se iz ketamina. Riječ je o bijelom kristalnom prahu koji se može pretvoriti u otopinu za intranazalnu primjenu. Intranazalna otopina esketamina sadrži 84 mg esketamina

hidroklorida u 0,1 ml otopine. Kao enantiomer ketamina, esketamin ima sličan kemijski okvir, ali njegova selektivna orijentacija omogućava bolje vezanje i interakciju s NMDA receptorima, dok minimalno utječe na druge receptore. Takvo selektivno vezanje omogućava terapijski učinak bez izazivanja neželjenih psihoaktivnih efekata tipičnih za ketamin (17).

Kao antagonist, esketamin djeluje inhibiranjem NMDA receptora u mozgu i veže se na specifične podjedinice ovih receptora, sprečavajući normalno vezanje glutamata, ekscitatornog neurotransmitera. To rezultira smanjenom provodljivošću kroz NMDA receptore i suzbijanjem ekscitatorne signalizacije. Promjena signalnog toka ima višestruke učinke na neurobiološke procese, kao što su regulacija raspoloženja, bolni osjet i druge kognitivne funkcije, uključujući pažnju, koncentraciju i procese učenja i pamćenja. Budući da su NMDA receptori ključni u procesu dugotrajne potencijacije sinapse (LTP), suzbijanje njihove signalizacije može utjecati na sposobnost mozga da stvori i održava jake sinaptičke veze potrebne za učenje i pamćenje. S obzirom na kompleksnost i individualnost tijeka depresije, primjena esketamina zahtijeva pažljivu procjenu i nadzor stručnjaka. Kao nova opcija u tretmanu depresije, esketamin zahtijeva daljnja istraživanja i praćenje kako bi se potpuno razumjele njegove prednosti, rizici i optimalni pristupi primjeni (9).

## **6.2. PREDNOSTI I NEDOSTACI**

Brzi terapijski učinak zajednička je prednost esketamina i ketamina u kontekstu tretmana depresije. Naime, oba spoja imaju sposobnost izuzetno brze indukcije terapijskog učinka u usporedbi s konvencionalnim antidepresivima. Za razliku od tradicionalnih antidepresiva koji često zahtijevaju nekoliko tjedana da bi se postigao puni terapijski učinak, esketamin i ketamin pružaju primjetne terapijske efekte već unutar nekoliko sati do jednog dana nakon primjene. Ova brza reakcija na terapiju ima značajne prednosti, posebno za pacijente koji pate od teških oblika

depresije ili akutnih kriznih stanja. Osobe koje se suočavaju s intenzivnim simptomima depresije, odnosno ekstremno niskim raspoloženjem, gubitkom interesa i energije te suicidalnim mislima, mogu osjetiti olakšanje i poboljšanje raspoloženja gotovo odmah nakon primjene esketamina ili ketamina. Osim toga, esketamin i ketamin pokazuju potencijal u liječenju terapije rezistentne depresiji, odnosno u slučajevima kada tradicionalni antidepresivi nisu pokazali zadovoljavajuće rezultate ili nisu bili učinkoviti u ublažavanju simptoma depresije. Esketamin i ketamin alternativne su terapijske opcije za takve pacijente, pružajući optimizam za poboljšanje stanja kod pojedinaca koji su do sada bili suočeni s nedostatkom terapijskog odgovora (16).

Jedna od velikih prednosti esketamina je u njegovim smanjenim nuspojavama u usporedbi s ketaminom. Esketamin se smatra manje halucinogenim i psihotičnim, smanjujući rizik od neželjenih efekata kao što su disocijacija i halucinacije. Ovo svojstvo čini esketamin potencijalno boljim izborom za pacijente koji bi mogli biti osjetljivi na intenzivne psihotične reakcije. Esketamin se često primjenjuje pod nadzorom zdravstvenih stručnjaka, posebno u obliku intranazalnih doza u medicinskim ustanovama. Njegova kontrolirana primjena pomaže u smanjenju rizika od zloupotrebe lijeka i potencijalno nekontroliranog uzimanja, pružajući veću sigurnost i povjerenje u tijek terapije (16).

Unatoč svojim prednostima, esketamin ima i određene nedostatke. Naime, terapijski efekt esketamina obično traje kraće u usporedbi s ketaminom. To znači da bi pacijenti mogli zahtijevati redovite doze kako bi održali pozitivne rezultate, što može dodatno komplicirati tretman i dugoročni plan liječenja. Ova frekvencija doziranja može povećati troškove i napore pacijenta, s mogućim utjecajem na svakodnevni život i rutinu. Iako manje halucinogen i psihotičan, i dalje može izazvati određene nuspojave kao što su disocijacija, mučnina, povraćanje i glavobolje. Osim toga, kao i kod

ketamina, postoji potencijal za toksične učinke na tijelo, a posebno mokraćni sustav, jetru i bubrege (17).

### **6.3. SINERGIJA SA OSTALIM TERAPIJAMA**

Esketamin djeluje na neuronske mreže i neurokemijske puteve u mozgu kroz svoje antagonističko djelovanje na NMDA receptore, slično kao i ketamin. Ovaj antagonizam na NMDA receptore rezultira smanjenom provodljivošću kroz ove receptore i inhibicijom ekscitatorne glutamatne signalizacije. Kada se radi o interakciji esketamina s uobičajenim terapijama za depresiju poput SSRI-a i NRI-a, potrebno je uzeti u obzir njegove kompleksne mehanizme djelovanja. SSRI-i i NRI-i ciljaju na regulaciju neurotransmitera serotonina i noradrenalina, dok esketamin djeluje putem modulacije glutamatnog sustava. Tako esketamin može brzo olakšati akutne simptome depresije putem svojeg djelovanja na NMDA receptore, dok se SSRI-i i NRI-i bave dugoročnom regulacijom neurokemijskih puteva povezanih s emocionalnim regulacijom i raspoloženjem. Ipak, interakcije između esketamina i uobičajenih terapija za depresiju još uvijek zahtijevaju dublje istraživanje kako bi se precizno razumjelo kako ova kombinacija djeluje na neurokemijske i neuronske mehanizme u mozgu. Iako potencijal postoji, daljnje istraživanje i klinički ispitivanja pokazat će kako osigurati maksimalnu učinkovitost i sigurnost ove kombinacije u liječenju depresije (17).



## 7. OSTALI ANTIDEPRESIVI

Osim esketamina i rapastinela, postoje i drugi potencijalni kandidati koji se proučavaju u kontekstu terapije depresije putem utjecaja na NMDA receptore, ali još prolaze kroz razvojne faze i kliničke studije koje procjenjuju njihovu sigurnost, učinkovitost i nuspojave.

Prvi od tih spojeva je Traxoprodil koji se istražuje kao antagonist NMDA receptora. Na strukturnoj razini, Traxoprodil ima aromatični prsten sa spojenim heterocikličkim skupinama koje u svojoj strukturi sadržavaju kisik i dušik. Traxoprodil također ima razgranate alkilne lance i drugi heterociklički prsten koji doprinose njegovim svojstvima i interakcijama s receptorima. Specifična struktura Traxoprodila omogućuje mu da se veže na NMDA receptore, što rezultira inhibicijom normalnog vezanja glutamata. Time se smanjuje ekscitatorna signalizacija kroz NMDA receptore, što ima regulacijski učinak na neurone i njihovu komunikaciju. Kao kompetitivni antagonist NMDA receptora, Traxoprodil se ističe svojom sposobnošću da modulira neurotransmisijske procese u mozgu, posebno ekscitatorne signalizacije putem glutamata. Ovaj proces doprinosi smanjenju prekomjerne ekscitacije i poboljšanju regulacije neuronskih mreža, što je važno u kontekstu depresije i drugih mentalnih poremećaja. Istraživanja sugeriraju da Traxoprodil može imati potencijalne terapijske učinke na druge neurobiološke procese povezane s depresijom, kao što su neuroplastičnost i sinaptička plastifikacija. Kroz selektivno moduliranje NMDA receptora, Traxoprodil utječe na prilagodbu snage sinapsi i procese povezane s učenjem i pamćenjem (18).

Drugi potencijalni kandidat za tretman depresije je Lanicemine koji djeluje kao negativni alosterički modulator NMDA receptora putem interakcije s alosteričkim mjestom na receptoru. Spoj se veže na mjesto koje nije

vezano za aktivno mjesto glutamata, ali ipak utječe na konformaciju receptora i njegovu sposobnost da se aktivira. Kao rezultat toga, Lanicemine povećava pristup glicinu NMDA receptorima, što smanjuje ukupnu ekscitatornu signalizaciju putem tih receptora. Ovaj mehanizam ima potencijal u regulaciji neurotransmiterskih procesa povezanih s depresijom i mogao bi pružiti terapijsku korist u tretmanu depresivnih simptoma. Struktura Lanicemina omogućuje mu selektivno vezanje za NMDA receptore, minimizirajući interakcije s drugim receptorima i neurotransmiterskim sustavima. Ova selektivnost je važna za razvoj ciljanih terapija koje se usmjeravaju na NMDA receptore, pružajući potencijal za terapijske efekte s manje nuspojava. Klinička ispitivanja Lanicemina kao terapijskog sredstva za depresiju su također u tijeku (19).

Uz to, glavna klasa antidepresiva, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovne pohrane norepinefrina (NRI), također imaju interakcije s NMDA receptorima. Istraživanja su sugerirala da SSRI-i i NRI-i mogu modulirati aktivnost NMDA receptora, što dodatno naglašava važnost ovih receptora u regulaciji raspoloženja i emocionalnih stanja. Specifični mehanizmi interakcije između SSRI-a/NRI-a i NMDA receptora još uvijek nisu potpuno razumljivi, ali se smatra da ti antidepresivi utječu na homeostazu glutamata i ekscitatornu signalizaciju u mozgu. Navedeno može imati premisu za regulaciju sinaptičke plastifikacije i dugotrajne promjene u sinaptičkim vezama, značajnih procesa povezanih s učincima liječenja depresije. Iako su detalji ovih interakcija podložni daljnim istraživanjima istraživanju, razumijevanje kako antidepresivi moduliraju NMDA receptore pridonosi sveobuhvatnijem shvaćanju biokemijskih mehanizama koji su uključeni u liječenje depresije (18, 19).

## 8. ZAKLJUČAK

Znanje o ulozi NMDA receptora u patofiziologiji depresije prvi je korak ka napretku u stvaranju inovativnih terapija koje ciljaju poboljšanje mentalnog zdravlja. NMDA receptor, kao centralna figura u kompleksnoj neuronskoj komunikaciji, pomaže u kreiranju novih terapijskih pristupa koji imaju potencijal revolucionirati tretman depresivnih poremećaja. Istraživanja su istaknula impresivne rezultate ketamina i esketamina kao brzih i učinkovitih antidepresiva, no s oprezom zbog potencijalnih nuspojava. Osim toga, potencijalni kandidati poput Traxoprodila i Laniceminea, koji selektivno moduliraju NMDA receptore, dodatno doprinose raznolikosti potencijalnih tretmana. U budućnosti, očekuje se daljnje produbljivanje razumijevanja kompleksnih mehanizama djelovanja NMDA receptora te identifikaciju novih spojeva koji ciljaju ovu komponentu neurokemijskih puteva. Integracija ovih inovativnih terapija s konvencionalnim pristupima poput SSRI-ova i NRI-ova mogla bi rezultirati pozitivnim sinergijskim učincima koji će optimizirati tretman depresije. Napredak u medicinskoj kemiji, kombiniran s dubljim neurobiološkim saznanjima, omogućit će stvaranje ciljanih terapija koje minimaliziraju nuspojave, postižući precizniju ravnotežu između terapijskih učinaka i sigurnosti. Budućnost donosi obećavajuće izgleda za personalizirane terapije koje će uzeti u obzir individualne neurokemijske profile i omogućiti prilagodbu tretmana prema specifičnim potrebama pacijenata. Nastavak istraživanja otvorit će nove perspektive za transformaciju načina na koji se suočavamo s depresijom, pružajući nadu za bolju kvalitetu života, povećanje svijesti o mentalnom zdravlju i smanjenje stigme oboljelih pacijenata.

## 9. LITERATURA

1. Belmaker, R. H., & Agam, G. Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(1):55-68.
2. Preskorn, S. H. NMDA receptor antagonists for depression: are we there yet? *Journal of Clinical Psychiatry*. 2011; 72(1):16f11313.
3. Vyklicky V., Korinek M., Smejkalova T., Balik A., Krausova B., Kaniakova M., Lichnerova K., Cerny J., Krusek J., Dittert I., Horak M., Vyklicky L. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*. 2014; 63(Suppl 1):S191-203.
4. Kessler, R. C., Bromet, E. J., & The WHO World Mental Health Survey Consortium. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013; 34:119-138.
5. Krishnan, V., & Nestler, E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008; 455(7215):894-902.
6. Teleanu RI, Niculescu A-G, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters - Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11):5954.
7. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009; 60:355-66.
8. Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews*. 1999; 51(1):7-61.
9. Collingridge, G. L., & Bliss, T. V. Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends in Neurosciences*. 1995; 18(2):54-56.

10. Moore T.J., Alami A., Alexander G.C., Mattison D.R. Safety and effectiveness of NMDA receptor antagonists for depression: A multidisciplinary review. *Pharmacotherapy*. 2022 Jul; 42(7):567-579.
11. Sanacora, G., & Schatzberg, A. F. Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(5):1307-1315.
12. Morgan, C. J., & Curran, H. V. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2015; 107(1):27-38.
13. Caddy, C., Giaroli, G., White, T. P., Shergill, S. S., & Tracy, D. K. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2014. 4(2), 75-99.
14. Anderson DJ, Zhou J, Cao D, et al. Ketamine-Induced Cystitis: A Comprehensive Review of the Urologic Effects of This Psychoactive Drug. *Health Psychol Res*. 2022;10(3):38247.
15. Dwyer, J. M., Lepack, A. E., & Duman, R. S. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Research*. 2020; 9.
16. Hashimoto, K. Esketamine: a rapid-acting antidepressant for treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(5):630.
17. Jalloh M. Esketamine (Spravato) for Treatment-Resistant Depression. *Am Fam Physician*. 2020 Mar 15; 101(6):339-340.
18. Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs*. 2021 May; 35(5):527-543.

19. Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA Jr. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Nov/Dec; 26(6):307-319.