ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο Κ.Ε.Μ.Π. ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αρ. Αδείας 4739

PRESS POST (X+7) PRESS POST

ΕΛΤΑ Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 2931 ΚΕΜΠΑ
Κωδικός 016951
ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ
Κατεχάκη & Αδριανείου 3 – 115 25 ΑΘΗΝΑ

Περιοδικό "Ψυχιατρική"
Διονυσίου Αιγινήτου 17, 3ος όροφος, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210-77 58 410 • Fax: 210-77 09 044 • e-mail: editor@psychiatriki-journal.gr

The Journal "Psychiatriki"
17, Dionisiou Eginitou str., 3rd floor, 115 28 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-77 58 410 • Fax: (+30) 210-77 09 044 • e-mail: editor@psychiatriki-journal.gr

Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία
Παπαδιαμαντοπούλου 11, 115 28 Αθήνα
Τηλ.: 210-72 14 184, Fax: 210-72 42 032 • e-mail: psych@psych.gr

Hellenic Psychiatric Association
11, Papadiamantopoulou str., 115 28 Athens, Greece
Tel.: (+30) 210-72 14 184, Fax: (+30) 210-72 42 032 • e-mail: psych@psych.gr

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ Τόμος 32 (Suppl) S1–S100 Supplement 2021

ΕΨΕ 1986

PSYCHIATRIKI

Quarterly journal published by the Hellenic Psychiatric Association, Volume 32, Supplement 2021

ΒΗΤΑ medical art

GR ISSN 1105-2333

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

Τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Τόμος 32, Πρόσθετο τεύχος 2021

Πρόσθετο τεύχος:
Ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη

Προσκεκλημένος επιμελητής:
Χαράλαμπος Τουλούμης

Η επιβάρυνση και η πρόκληση της θεραπευτικά ανθιστάμενης κατάθλιψης
Χ. Τουλούμης

•••

Θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη: Προκλήσεις και θεραπευτικές επιλογές
Χ. Τουλούμης

•••

Κλινικά χαρακτηριστικά της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης και η αντιμετώπισή της
Γρ.Ν. Καρακατσούλης και συν

•••

Περιφερικοί προγνωστικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης
Α. Αγοραστός και συν

•••

Η φαρμακολογία της κεταμίνης και της εσκεταμίνης ως ταχέως δρώντα αντικαταθλιπτικά φάρμακα
Π. Παυλίδη και συν

•••

Θεραπεία έγχυσης κεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη
Θ.Εμ. Χριστοδουλάκης

•••

Ο ρόλος της κεταμίνης στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης
Γρ.Ν. Καρακατσούλης και συν

•••

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία στην αντιμετώπιση της ανθιστάμενης στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψης: Νεότερα δεδομένα
Στ.Χ. Καλιώρα

•••

Η πρόοδος στον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) και οι εφαρμογές του στην ανθεκτική κατάθλιψη
Θ. Κουτσομήτρος και συν

Καταχωρείται και περιλαμβάνεται στα MEDLINE/PubMed, Index Copernicus, PsychINFO, Scopus, SCImago, Google Scholar, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCOhost™ και στο Iatrotek, (Scopus CiteScore 2020=0,8)

ΕΨΕ 1986

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.046 / Psychiatriki 2021, 32:S11–S14

Άρθρο σύνταξης

Η επιβάρυνση και η πρόκληση της θεραπευτικά ανθιστάμενης κατάθλιψης

Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι περίπου 20–40% των ασθενών με ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο (μονοπολικό ή διπολικό) δεν εμφανίζει ουσιαστική κλινική ανταπόκριση στην πρώτη τους αγωγή με αντικαταθλιπτικό, όταν ως ανταπόκριση (response) ορίζεται η κατά τουλάχιστον 50% ελάττωση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων τους. Επιπλέον, περίπου οι μισοί από αυτούς που εμφανίζουν σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων τους, έχουν υπολειμματικά συμπτώματα, τα οποία συνεχίζουν να επιδρούν αρνητικά στη λειτουργικότητά τους, αλλά και να αυξάνουν το ενδεχόμενο υποτροπής. Άρα, μόνο ένα 20–40% των ασθενών (36,8% στη μελέτη STAR*D)[1] που λαμβάνουν την πρώτη τους θεραπεία για ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, εμφανίζει ύφεση (remission, κατά τουλάχιστον 70% ελάττωση των συμπτωμάτων ή βαθμολογία στην κλίμακα HAMD≤7 ή στην κλίμακα MADRS ≤10),[2] θεραπευτικό στόχο της αντικαταθλιπτικής αγωγής σήμερα. Ακόμη όμως και αν η ύφεση επιτευχθεί, συχνά υπάρχει μεγάλη ακόμη διαδρομή μέχρι την πλήρη ανάρρωση (recovery) και την επάνοδο του ασθενούς στο προνοσηρό επίπεδο επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας, αλλά και ανάγκη μακροχρόνιας αγωγής για την επίτευξη και διατήρηση των προηγουμένων.[3] Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη (TRD, Treatment Resistant Depression) χαρακτηρίζεται από περισσότερες συννοσήσεις (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια), διπλασιάζει τα ποσοστά νοσηλειών, επιμηκύνει κατά 36% τη διάρκεια της νοσηλείας και επταπλασιάζει τα ποσοστά των αυτοκτονιών (έναντι εκείνων με θεραπευτικά ανταποκρινόμενη κατάθλιψη).[4] Ακόμη, η TRD εμφανίζει αυξημένη θνησιμότητα έναντι της μη θεραπευτικά ανθιστάμενης αφού η συνολική της (all cause) θνησιμότητα είναι κατά 29–35% μεγαλύτερη[5] και είναι παρόμοια με εκείνη μη καταθλιπτικών ατόμων κατά 13 έτη γηραιότερων.

Αν και αναγνωρίζεται ότι η TRD είναι συνήθης και αποτελεί ένα ουσιαστικό πρόβλημα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μείζονος κατάθλιψης (major depressive disorder, MDD), ακόμη και σήμερα δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία αναφορικά με τον ορισμό της. Ο πλέον χρηστικός, αλλά και αποδεκτός από την πλειονότητα των ειδικών ορισμός της TRD αναφέρει ότι θεραπευτική αντίσταση υφίσταται όταν η αγωγή με δύο τουλάχιστον διαφορετικά αντικαταθλιπτικά (από την ίδια ή διαφορετική κατηγορία), η οποία εφαρμόσθηκε σε επαρκή δοσολογία και για επαρκές διάστημα (ενώ υφίσταται επιβεβαιωμένη καλή προσκόλληση στην αγωγή), δεν επέφερε κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα.[6] Άλλοι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, όπως για παράδειγμα, δύσκολη στην αντιμετώπιση κατάθλιψη (difficult to treat depression, για να αποφευχθεί ο θεραπευτικός νιχιλισμός που συχνά συνοδεύει την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών),[7] ανθιστάμενη στα αντικαταθλιπτικά κατάθλιψη (drug resistant depression, για να προσδιορισθεί επακριβώς στο τι συνίσταται η αντίσταση, αλλά και για να τονισθεί η ανάγκη συνδυαστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως ψυχοθεραπεία, ECT), μείζων κατάθλιψη ανθεκτική σε πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις (Multiple Therapy Resistant MDD), ή κακοήθης κατάθλιψη (pernicious depression)[8] κ.λπ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της TRD αποτελεί μια πρόκληση για τον ειδικό. Αφού αποκλεισθεί το ενδεχόμενο της ψευδοαντίστασης (pseudo-resistance), η οποία απορρέει από κακή διάγνωση, ανεπάρκεια θεραπευτικού σχήματος, συννοσήσεις (π.χ. με αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές πρόσληψης τροφής, διαταραχές προσωπικότητας, κατάχρηση/εξάρτηση ουσιών, PTSD), κακή συμμόρφωση με την αγωγή, διαλαθούσα

οργανικότητα, χρόνιο στρεσογόνο παράγοντα, δοκιμάζονται τα ακόλουθα: βελτιστοποίηση του σχήματος (optimization), αναμονή για όψιμη εκδήλωση του θεραπευτικού αποτελέσματος (watchful waiting), χρήση ουσιών αποτελεσματικών για τον ασθενή στο παρελθόν (past response), αλλαγή του αντικαταθλιπτικού (drug switch), συνδυαστική αγωγή (combination treatment), προσθήκη ενισχυτικού παράγοντα (add on, augmentation treatment), ECT, TMS, διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου, φωτοθεραπεία, ψυχοθεραπεία, νευροχειρουργική επέμβαση. Τα ανωτέρω θα σχολιασθούν εν εκτάσει στο παρόν συμπληρωματικό τεύχος της Ψυχιατρικής.[9]

Χαράλαμπος Τουλούμης

Ψυχίατρος, Συντονιστής Διευθυντής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Βιβλιογραφία

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 16):5–9, PMID: 11480882
3. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvälahti E, Sintonen H, Kiviruusu O, Pitkanen H. Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapse following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:189–194, doi: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09765.x
4. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I et al. Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11725, doi: 10.4088/JCP.17m11725
5. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012, 200:137–142, doi: 10.1192/bjp.bp.111.096479.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency, 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu
7. Naguy A, Alamiri B, Dalal S. Treatment-Resistant Depression: A Plea to Mull Over! *Asian J Psychiatry* 2018, 36:69–70, doi: 10.1016/j.ajp.2018. 06.014
8. Möller H-J, Seemüller F, Schennach R, Gupta RK. Treatment-resistant Depression: A separate disorder – A new approach. In: Kasper S, Montgomery S (eds) *Treatment-resistant Depression*. Willey Blackwell, London, 2013, doi: 10.1002/9781118556719.ch2
9. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273

Editorial

The burden and the challenge of treatment-resistant depression

Treatment resistant depression (TRD) is a serious public health problem. It is estimated that around 20–40% of patients with a major depressive episode (whether monopolar or bipolar) do not exhibit clinical response to the current treatment with antidepressants, that is at least 50% decline in the symptoms scale. Furthermore, about half of the patients with symptom amelioration present residual symptoms which continue to negatively affect their functioning and increase the chance of relapse. Therefore, only 20–40% of patients (36.8% in STAR*D)[1] who receive therapy for a major depressive episode for the first time exhibit remission (i.e., at least 70% decrease in symptom severity or HAMD score ≤7/MADRS score ≤10)[2] – which is the goal of current treatments. Even when remission is achieved, though, there is often a long way to recovery and to the patient's return to the prior state of occupational and social functioning. Moreover, long-term medical treatment is needed in order to achieve and maintain the above.[3] TRD is characterized by high rates of comorbidity (hypertension, diabetes mellitus, heart failure), doubles the rates of hospitalizations and lengthens the time of hospitalization by 36%, while the percentage of suicidal incidents is seven times higher in TRD compared to cases of treatment-responsive depression.[4] TRD exhibits higher rates of mortality than treatment-responsive depression, with all-cause mortality rate being higher[5] by 29–35% and similar to that of older by 13 years, non-depressed individuals.

Despite its common occurrence and the fact that TRD constitutes an important issue in the treatment of major depression disorder (MDD), experts still disagree on the exact meaning of the term. The most widely accepted and used term of TRD refers to treatment resistance as treatment with at least two different antidepressants (of the same or different classes), administered in the right doses and for an adequate amount of time, with verified patient compliance to treatment which, however, fails to produce significant clinical results.[6] Other terms have also been used as an alternative, for example Difficult to Treat Depression in order to avoid nihilism - something often seen in these cases;[7] Drug Resistant Depression so as to determine the exact kind of resistance and also to underline the need for combination therapy with intervention such as psychotherapy and ECT; Multiple Therapy Resistant MDD; Pernicious Depression[8] etc.

Treatment of TRD is a challenge for every clinician. After excluding the possibility of pseudo-resistance due to misdiagnosis, insufficient therapeutic regimen, comorbid disorders, such as anxiety disorders, eating disorders, personality disorders, substance abuse/addiction, PTSD, non-compliance to treatment, non-identified organicity and chronic stressors, the therapeutic methods used include: optimization, watchful waiting, past response, combination treatment, add-on treatments, ECT, TMS, vagus nerve stimulation, phototherapy, psychotherapy, neurosurgery. All the above are thoroughly discussed in this Supplement issue of Psychiatriki.[9]

Charalampos Touloumis

Psychiatrist, Medical Director, Psychiatric Hospital of Attica

References

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 16):5–9, PMID: 11480882
3. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvälahti E, Sintonen H, Kiviruusu O, Pitkanen H. Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapse following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:189–194, doi: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09765.x
4. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I et al. Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11725, doi: 10.4088/JCP.17m11725
5. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012, 200:137–142, doi: 10.1192/bjp.bp.111.096479.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency, 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu
7. Naguy A, Alamiri B, Dalal S. Treatment-Resistant Depression: A Plea to Mull Over! *Asian J Psychiatry* 2018, 36:69–70, doi: 10.1016/j.ajp.2018. 06.014
8. Möller H-J, Seemüller F, Schennach R, Gupta RK. Treatment-resistant Depression: A separate disorder – A new approach. In: Kasper S, Montgomery S (eds) *Treatment-resistant Depression*. Willey Blackwell, London, 2013, doi: 10.1002/9781118556719.ch2
9. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.047 / Psychiatriki 2021, 32:S15–S31

Ειδικό άρθρο

Θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη: Προκλήσεις και θεραπευτικές επιλογές

Χαράλαμπος Τουλούμης

Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Χαϊδάρι, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από σοβαρή και επιμένουσα συμπτωματολογία, χρόνια πορεία, αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής του πάσχοντα, υψηλή συννόσηση με παθολογικές ή άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, αυξημένο έμμεσο κόστος, αυξημένη αυτοκτονικότητα ή ενδεχόμενο νοσηλείας, αρνητική επίδραση στη λειτουργικότητα ή απασχόληση του ασθενούς και γενικά πτωχές θεραπευτικές εκβάσεις. Η έννοια της θεραπευτικά ανθιστάμενης κατάθλιψης άρχισε να εμφανίζεται τη δεκαετία του ’70 και αφορούσε στην περιγραφή ασθενών που έπασχαν από μείζονα κατάθλιψη και δεν εμφάνιζαν ύφεση των συμπτωμάτων τους μετά από δύο τουλάχιστον θεραπευτικές δοκιμές με αντικαταθλιπτικό (επαρκείς όσον αφορά στη δοσολογία, τη συμμόρφωση και τη διάρκεια εφαρμογής). Παρά την εισαγωγή στην πορεία του χρόνου πολλών αντικαταθλιπτικών ουσιών, ακόμα και σήμερα ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με μείζονα κατάθλιψη αποτυγχάνει στην επίτευξη ύφεσης, γεγονός που αποτελεί μια συνεχιζόμενη πρόκληση στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Θεραπευτική αντίσταση, κατάθλιψη, αντικαταθλιπτικά, ενίσχυση της αγωγής, ύφεση.

Εισαγωγή

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) και οι συναφείς με αυτήν διαταραχές της διάθεσης είναι από τις πλέον επιπολάζουσες ψυχικές διαταραχές που απασχολούν τον ειδικό ή τον ιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Για τη ΜΚΔ αναφέρεται διά βίου επικράτηση της τάξης του 16,6% (12,7% για τους άνδρες και 21,3% για τις γυναίκες) και ετήσια επικράτηση 6,7%.[1] Οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται καθόλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής και αποτελούν ένα κράμα σωματικών, ψυχικών και νοητικών συμπτωμάτων. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος «πρωτεϊκή» εικόνα για να αποδοθεί η ποικιλομορφία της κλινικής εικόνας, η οποία (όπως ο μυθικός Πρωτέας ήταν σε θέση να λαμβάνει οποιαδήποτε μορφή, ακόμη και αυτή της φωτιάς) ποικίλλει κατά περίπτωση. Ενώ τα καταθλιπτικά συμπτώματα συχνά χαρακτηρίζουν την ανθρώπινη συμπεριφορά και θεωρούνται φυσιολογικό συστατικό της, η μείζων κατάθλιψη συνεπάγεται συχνά ουσιαστικό περιορισμό της λειτουργικότητας (10% των DALYs),[2] κοστίζει (210 δις $ σε ετήσια βάση για τις ΗΠΑ, το 60% του οποίου αφορά σε έμμεσο κόστος),[3] συνεπάγεται αυτοκτονικότητα (το 10–15% των σοβαρά πασχόντων από κατάθλιψη καταλήγουν από απόπειρα αυτοκτονίας, το 60% των αυτοκτονιών έχουν σαν υποκείμενη διαταραχή την κατάθλιψη, ενώ έχει περιγραφεί πλήθος προδιαθεσικών παραγόντων για αυτοκτονική συμπεριφορά στην κατάθλιψη, μεταξύ των οποίων οικογενειακό αναμνηστικό ψυχικής διαταραχής, πρώιμη ηλικία εμφάνισης της διαταραχής, πολλαπλά καταθλιπτικά επεισόδια, αναμνηστικό πολλαπλών νοσηλειών, συννόσηση με αγχώδεις διαταραχές),[4] είναι νευροτοξική (συχνά προκαλεί ατροφία του ιπποκάμπου)[5] και περιορίζει το προσδόκιμο της επιβίωσης (κατά

Συγγραφέας επικοινωνίας: Χαράλαμπος Τουλούμης, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Λεωφόρος Αθηνών 374, 124 62 Χαιδάρι, Αθήνα, Διεύθυνση e-mail: touloumisc@gmail.com

14 έτη στους άνδρες και 10 έτη στις γυναίκες).[6] Πέραν του μέτριου ή σοβαρού επηρεασμού της λειτουργικότητας, η μείζων κατάθλιψη επηρεάζει την κοινωνική λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα τον περιορισμό των διαπροσωπικών σχέσεων και την απόσυρση.

Η διάγνωση της ΜΚΔ τίθεται όταν τουλάχιστον 5 από τα ακόλουθα συμπτώματα υφίστανται εν τη απουσία σωματικής νόσου, κανονικού πένθους ή κατάχρησης αλκοόλ/ουσιών:[7]

- Καταθλιπτική διάθεση
- Ανηδονία (απώλεια ενδιαφέροντος/ευχαρίστησης από σχεδόν όλες τις δραστηριότητες)
- Μεταβολή όρεξης/σωματικού βάρους
- Υπνικές διαταραχές
- Ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση
- Καταβολή ή απώλεια της ενεργητικότητας
- Απρόσφορη ενοχή ή αυτομομφή
- Διαταραχή της συγκέντρωσης ή αναποφασιστικότητα
- Αυτοκτονικότητα (ευχές θανάτου, απόπειρα).

Τουλάχιστον ένα από τα υφιστάμενα συμπτώματα θα πρέπει να είναι η καταθλιπτική διάθεση ή η ανηδονία (πυρηνικά συμπτώματα), τα οποία συμπτώματα θα πρέπει να υφίστανται για το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας σχεδόν καθημερινά, για διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων και να επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα και την καθημερινή ζωή του ασθενούς. Αν τα συμπτώματα είναι λιγότερα των πέντε η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται ως ήσσων (minor, ένα από τα συμπτώματα είναι πυρηνικό) ή υποουδική (subthreshold, κανένα από τα υφιστάμενα συμπτώματα δεν είναι πυρηνικό). Ως επιμένουσα καταθλιπτική διαταραχή (δυσθυμία) ορίζεται η διαταραχή κατά την οποία 3 τουλάχιστον συμπτώματα (από τα ανωτέρω αναφερθέντα) –ένα εκ των οποίων είναι η καταθλιπτική διάθεση– υφίστανται επί μακρόν (τουλάχιστον δύο έτη, χωρίς διάστημα πέραν του διμήνου χωρίς συμπτώματα).

Φαρμακοθεραπεία της κατάθλιψης

Η καλύτερη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της ΜΚΔ είναι ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικής αγωγής (φαρμακοθεραπεία) με ψυχοθεραπεία (κυρίως γνωσιακή-συμπεριφορική – CBT – ή διαπροσωπική – Interpersonal Psychotherapy). Η επιλογή της θεραπευτικής παρέμβασης και του τόπου εφαρμογής της γίνεται με βάση τη σοβαρότητα της κατάστασης, τη συνύπαρξη άλλης διαταραχής ή σοβαρού ψυχοκοινωνικού στρεσογόνου παράγοντα. Αν και η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών είναι μεγαλύτερη σε μέτρια ή σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, οι σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες προτείνουν χορήγησή τους και σε ήπια πάσχοντες ασθενείς.[8] Η επιλογή του αρχικά χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού βασίζεται στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα/περίγραμμα ανεπιθύμητων ενεργειών, το κόστος και το απλό δοσολογικό σχήμα (π.χ. άπαξ της ημέρας χορήγηση, με στόχο τη βελτίωση της συμμόρφωσης). Η ακροστιχίδα STEPS (Safety, Tolerability, Efficacy, Payment & Simplicity of use) –βήματα – είναι πολύ χρήσιμη. Επειδή η αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών δεν διαφοροποιείται ουσιαστικά μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων, ο κλινικός επιλέγει (σε εξατομικευμένη βάση) στηριζόμενος στην ανεκτικότητα της ουσίας ή τους υπόλοιπους προαναφερθέντες παράγοντες. Στα προηγούμενα, προτείνεται στη διαδικασία της επιλογής να λαμβάνονται υπόψη και τα εξής: προτίμηση του ασθενούς (patient preference) και αναμνηστικό θετικής ανταπόκρισης σε συγκεκριμένη παρέμβαση (past response) (σε ατομική ή οικογενειακή βάση). Στόχος κατά την εφαρμογή του αντικαταθλιπτικού είναι η επίτευξη της ύφεσης (remission).

Ως ύφεση ορίζεται η σχεδόν πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων και σημείων του τρέχοντος επεισοδίου.[9] Ιδεωδώς ο ασθενής δεν έχει περισσότερα συμπτώματα από κάποιον που δεν υπήρξε ποτέ καταθλιπτικός και σε πλέον πρακτικό επίπεδο ο ασθενής αισθάνεται όπως προ του καταθλιπτικού επεισοδίου. Απόρροια των προηγουμένων είναι η ικανότητα του ασθενούς να επανέλθει στα κανονικά για αυτόν επίπεδα λειτουργικότητας. Οι τρέχοντες ορισμοί της ύφεσης βασίζονται στο κλινικό επίπεδο και δεν είναι παθοφυσιολογικοί. Φυσικά, η βέλτιστη θεραπευτική παρέμβαση της κατάθλιψης θα κανονικοποιούσε την υποκείμενη της διαταραχής παθοφυσιολογική εκτροπή, δεν έχουμε όμως φθάσει στο επίπεδο αυτό ακόμη. Με χρήση των κλιμάκων εκτίμησης της κατάθλιψης ως ύφεση ορίζεται η βαθμολογία ≤7 στην κλίμακα HAMD (όλα τα υγιή, φυσιολογικά άτομα έχουν βαθμολογία κάτω του 7 στην κλίμακα αυτή, ενώ τα άτομα με κατάθλιψη έχουν συνήθως βαθμολογίες που κυμαίνονται από 15 έως 25) ή ≤10 στην κλίμακα MADRS.[10] Για την επίτευξη των βαθμολογιών αυτών απαιτείται βελτίωση κατά 70% τουλάχιστον των συμπτωμάτων και η διάρκειά της θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη των τριών εβδομάδων. Η ύφεση θα πρέπει να αποτελεί στόχο της θεραπείας της κατάθλιψης αφού οι ασθενείς με ατελή υποχώρηση των συμπτωμάτων έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, αυξημένη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων (τάση για χρονιότητα) με βραχύτερες φάσεις νορμοθυμίας, επηρεασμένη εργασιακή και κοινωνική λειτουργικότητα, αυξημένη θνησιμότητα (από οποιαδήποτε αιτία), αυξημένη αυτοκτονικότητα, αυξημένη νοσηρότητα από παθολογικά νοσήματα (ΑΕΕ ή καρδιαγγειακή νόσο κ.ά.) και μεγαλύτερο ενδεχόμενο «νευροτοξικότητας».[11]

Η πλήρης εκρίζωση των συμπτωμάτων είναι ανέφικτη και αφορά σε ποσοστό μικρότερο του 10% του συνόλου των ασθενών που πέτυχαν ύφεση (στη μελέτη STAR*D το 90% από αυτούς που εμφάνισαν ύφεση μετά την αρχική θεραπευτική παρέμβαση είχαν ≥1 υπολειμματικά συμπτώματα).[12] Απόρροια του προηγουμένου είναι η χρήση

του όρου ασυμπτωματικός για τους ασθενείς σε ύφεση, αν και έχουν υπολειμματικά συμπτώματα, αλλά και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, σοβαρότερη πορεία της διαταραχής, χειρότερη κοινωνική λειτουργικότητα, μεγαλύτερο κίνδυνο για απόπειρα αυτοκτονίας και σοβαρότερη ψυχική ή σωματική συννόσηση (σε σύγκριση με εκείνους που πέτυχαν πλήρη εκρίζωση των συμπτωμάτων).[13] Τα συνηθέστερα υπολειμματικά συμπτώματα είναι η αϋπνία, η καταβολή, το άλγος, η διαταραχή της συγκέντρωσης και η έλλειψη ενδιαφερόντων, ενώ σπανιότερα παρατηρούνται καταθλιπτική διάθεση, αυτοκτονικός ιδεασμός και ψυχοκινητική αναστολή/επιβράδυνση.

Αν και στόχος μας είναι η επίτευξη της ύφεσης κατά τη χορήγηση ενός αντικαταθλιπτικού, αυτό επιτυγχάνεται μόνο στο 30–40% των ασθενών κατά την πρώτη αντικαταθλιπτική δοκιμή.[14] Οι ασθενείς κατά κανόνα απλώς ανταποκρίνονται (response) στα αντικαταθλιπτικά. Ως ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή ορίζεται η κατά τουλάχιστον 50% ελάττωση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής με ανταπόκριση είναι καλύτερα, αλλά όχι καλά. Η ανταπόκριση αποτελούσε παλαιότερα (όπως σήμερα η ύφεση) τον στόχο της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Σαν μερική ανταπόκριση (partial response) ορίζεται η ελάττωση των συμπτωμάτων κατά τουλάχιστον 25%, όχι όμως μεγαλύτερη του 49% (αντιστοιχεί στο minimally improved της κλίμακας CGI). Σαν απουσία ανταπόκρισης (no response) ορίζεται η αποτυχία επίτευξης μερικής ανταπόκρισης (βελτίωση των συμπτωμάτων ≤ του 25%). Σε μια μετα-ανάλυση[15] που μελετούσε την ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά και περιέλαβε διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo, PLC) μελέτες αντικαταθλιπτικών σε ενηλίκους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (182 μελέτες, 36.385 ασθενείς), τα συγκεντρωτικά ποσοστά ανταπόκρισης για το αντικαταθλιπτικό και το PLC ήταν 53,8% και 37,3% αντιστοίχως. Η διαφορά αυτή (υπέρ του φαρμάκου) είναι μικρή αφού στις σύγχρονες μελέτες των τελευταίων δεκαετιών το αποτέλεσμα του εικονικού φαρμάκου είναι διογκωμένο (και διαχρονικά βαίνει αυξανόμενο) για μια σειρά από λόγους. Αυτό δίνει λαβή στην, εκ του προχείρου και από άτομα χωρίς κλινική εμπειρία, αντιμετώπιση της κατάθλιψης, κριτική της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών.

Η αντικαταθλιπτική αγωγή (όπως άλλωστε και οποιαδήποτε φαρμακοθεραπεία ψυχικής διαταραχής) περιλαμβάνει 3 φάσεις (χωρίς σαφή όρια μετάπτωσης της μίας στην άλλη): την αγωγή οξείας φάσης (acute treatment), τη συνεχιζόμενη αγωγή (continuation treatment) και την αγωγή συντήρησης (maintenance treatment). Στην αγωγή οξείας φάσης (διάρκειας 8–12 εβδομάδων) πραγματοποιείται πλήρης διαγνωστική εκτίμηση, εκτιμάται ο κίνδυνος βλάβης του εαυτού ή τρίτων, όπως και η ύπαρξη στρεσογόνων παραγόντων ή συνυπαρχουσών παθολογικών καταστάσεων, επιλέγεται ο κατάλληλος τόπος θεραπείας, εξατομικεύεται το θεραπευτικό σχέδιο, χρησιμοποιούνται επαρκείς δόσεις αντικαταθλιπτικού και για επαρκή χρόνο, εξασφαλίζεται φροντίδα βασισμένη σε μετρήσεις (χρήση κλιμάκων) και, φυσικά, τίθεται ως στόχος η ύφεση. Στη συνεχιζόμενη αγωγή (διάρκειας 6-9 μηνών) σχεδιάζονται οι επανεκτιμήσεις του ασθενούς, ανιχνεύονται συμπτώματα/σημεία υποτροπής και σχολαστικά διερευνάται η συμμόρφωση του ασθενούς (compliance, adherence). Η συνεχιζόμενη αγωγή στοχεύει στην αποφυγή της υποτροπής (relapse) του τρέχοντος επεισοδίου και στη διατήρηση και περαιτέρω βελτίωση της ήδη επιτευχθείσας ανταπόκρισης/ύφεσης. Ο κίνδυνος της υποτροπής είναι ιδιαίτερα αυξημένος κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την επίτευξη ύφεσης, εξ ου και η ανάγκη για συνεχιζόμενη αγωγή.[16] Η αγωγή συντήρησης (maintenance treatment) στοχεύει στην αποφυγή εμφάνισης νέου καταθλιπτικού επεισοδίου, όταν η αγωγή οξείας φάσης και η συνεχιζόμενη αγωγή έχουν περατωθεί και οι ασθενείς έχουν επιτύχει ύφεση. Η αγωγή συντήρησης εφαρμόζεται όταν το καταθλιπτικό επεισόδιο ήταν σοβαρό, η αυτοκτονικότητα ουσιαστική, υφίσταται συννόσηση – π.χ. με αγχώδεις διαταραχές, εξάρτηση από ουσίες ή σωματικό νόσημα, υπάρχει αναμνηστικό τουλάχιστον δύο καταθλιπτικών επεισοδίων σε μερικά έτη ή τριών για διά βίου ορίζοντα, διαγιγνώσκεται διπλή κατάθλιψη – μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο επικάθεται σε έδαφος δυσθυμικής διαταραχής, υφίσταται διαρκής ψυχοκοινωνικός στρεσογόνος παράγοντας ή εποχική κατάθλιψη (seasonal affective disorder).[17]

Απουσία ανταπόκρισης στην αντικαταθλιπτική αγωγή

Αφού στόχος της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι η ύφεση (our mission is remission), αν υφίστανται υπολειμματικά συμπτώματα επιχειρούνται τα ακόλουθα:

- Επανεκτίμηση διάγνωσης και στόχευση τυχόν συννοσήσεων
- Βελτιστοποίηση δόσης (dose optimization)
- Άγρυπνη αναμονή (watchful waiting), συνέχιση του αντικαταθλιπτικού για 4-8 εβδομάδες επιπλέον)
- Αλλαγή αντικαταθλιπτικού (switching)
- Ενίσχυση της αγωγής με μη αντικαταθλιπτικό παράγοντα (augmentation, add on therapy)
- Συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών (combination treatment).

Η αύξηση της δόσης (στο πλαίσιο της βελτιστοποίησης του δοσολογικού σχήματος) δεν αποδίδει πάντα, αφού πολλά αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν επιπέδωση της καμπύλης δόσης/ανταπόκρισης μετά από μία δοσολογία. Η τρέχουσα πρακτική προτείνει τη χορήγηση της ελάχιστης θεραπευτικής δόσης (MED, minimum effective dose), αφού η αύξηση της δόσης κατά κανόνα μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες θα προσθέσει (οι οποίες θα μειώσουν τη συνο-

λική αποτελεσματικότητα). Η χορήγηση ενός εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) στη MED συνεπάγεται αποκλεισμό του 70% τουλάχιστον των αντλιών/θέσεων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα και αποτελεσματικότητα οριακά χαμηλότερη εκείνης με μέση θεραπευτική δόση. Έτσι, η αύξηση της δόσης πέραν της MED επιφυλάσσεται για τους ασθενείς εκείνους που οι υπόλοιπες πρακτικές (π.χ. add on treatment) δεν απέδωσαν. Για τη βενλαφαξίνη έχει προταθεί σαφώς δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα, άρα μια αύξηση της δοσολογίας δεν αποτελεί κακή πρακτική (κάποτε μάλιστα και σε δόσεις πέραν εκείνων που προτείνει το spc της ουσίας).[18] Φυσικά, γενετικοί παράγοντες (π.χ. πολυμορφισμός στο CYP450 2D6) και άλλοι μεταβολικοί παράγοντες που συντελούν σε πτωχή ανταπόκριση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η αλλαγή του αντικαταθλιπτικού έχει κάποια πλεονεκτήματα (αποφυγή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, βελτιωμένη συμμόρφωση έναντι ενίσχυσης/συνδυασμού αντικαταθλιπτικών, αφού το σχήμα είναι απλούστερο, μικρότερο κόστος) και διακρίνεται σε δύο τύπους: αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό της ίδιας κατηγορίας με το χορηγούμενο (within class, π.χ. από SSRI σε SSRI) ή σε άλλης κατηγορίας (across class, π.χ. από SSRI σε αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης – SNRI). Η αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό της ίδιας κατηγορίας σπάνια προσφέρει (αν και το περίγραμμα δράσης των SSRIs σε επίπεδο υποδοχέων δεν είναι πανομοιότυπο – π.χ. η σερτραλίνη δρα ανταγωνιστικά στους σ υποδοχείς, ενώ η φλουβοξαμίνη αγωνιστικά), ενώ η αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό με διαφορετικό μηχανισμό δράσης έχει αποδειχθεί πλέον επωφελής. Σε μία μεταανάλυση που συνέκρινε τις δύο αυτές πρακτικές (within και across class switch) σε ασθενείς με ανθεκτική στους SSRIs κατάθλιψη, φάνηκε μια μικρή (αλλά στατιστικά σημαντική) υπεροχή στα ποσοστά ύφεσης της αλλαγής σε άλλη κατηγορία από εκείνη της αλλαγής στην ίδια κατηγορία.[19] Πρόβλημα που ανακύπτει κατά την αλλαγή του αντικαταθλιπτικού, είναι τα φαινόμενα απόσυρσης και η απώλεια του όποιου θεραπευτικού αποτελέσματος είχε εμφανισθεί (ο ασθενής θα πρέπει να αναμένει για την εκδήλωση του αποτελέσματος του νέου αντικαταθλιπτικού). Κάποτε η αλλαγή είναι επιβεβλημένη, όπως για παράδειγμα σε συμπτώματα ατυπίας (υπερφαγία, υπερυπνία), τα οποία φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα σε αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs).

Ο συνδυασμός δύο αντικαταθλιπτικών (συνδυαστική αγωγή) περιλαμβάνει τη χορήγηση δύο αντικαταθλιπτικών από διαφορετικές κατηγορίες (π.χ. SSRI + μιρταζαπίνη, SSRI + NRI, SNRI + μιρταζαπίνη, SSRI + βουπροπιόνη). Με την πρακτική αυτή επηρεάζονται περισσότερα νευροδιαβιβαστικά συστήματα και αμοιβαία εξουδετερώνονται κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) (π.χ. η υπερβολική κινητοποίηση από τη χορήγηση φλουοξετίνης αίρεται από τις κατασταλτικές ιδιότητες της μιρταζαπίνης και το αντίστροφο ή η προκαλούμενη από έναν SSRI σεξουαλική δυσλειτουργία αντιμετωπίζεται με την προσθήκη βουπροπιόνης). Το θεραπευτικό όμως σχήμα είναι πολυπλοκότερο, αρνητικά επηρεάζεται η συμμόρφωση και οι προκαλούμενες από ένα έκαστο αντικαταθλιπτικό ΑΕ αθροίζονται. Επίσης, είναι πιθανές οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Κάποτε συνδυάζονται δύο αντικαταθλιπτικά που επηρεάζουν και τα τρία μονοαμινεργικά συστήματα, η υπολειτουργία των οποίων συνιστά το ανατομικό υπόστρωμα της κατάθλιψης (π.χ. βενλαφαξίνη και μιρταζαπίνη – California rocket fuel, δουλοξετίνη και μιρταζαπίνη– Limerick rocket fuel).[20] Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η συνδυαστική πρακτική θα πρέπει να έχει μια εσωτερική λογική, δηλαδή σκόπιμο είναι να συνδυάζονται αντικαταθλιπτικά που επηρεάζουν διαφορετικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα έκαστο. Αν και η συγχορήγηση για παράδειγμα δύο SSRIs δεν έχει κάποια λογική βάση (και οπωσδήποτε πτωχή τεκμηρίωση) είναι μια πρακτική που συναντάται στην κλινική πράξη, ευτυχώς σπάνια. Όσον αφορά στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στο πλαίσιο της συνδυαστικής αγωγής, είναι γνωστό ότι η συγχορήγηση τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού (TCA) με MAOI πιθανόν προκαλεί *σύνδρομο σεροτονίνης*.[21] Επίσης, ο συνδυασμός TCA με SSRI, είναι πιθανό να επιτείνει τις ΑΕ του TCA (κάποιες από τις οποίες είναι επικίνδυνες, όπως η καρδιοτοξικότητα) λόγω αναστολής του CYP_{450} 2D6 (η παροξετίνη και η φλουοξετίνη είναι ισχυροί αναστολείς), το οποίο χρησιμοποιείται στον μεταβολισμό του TCA.

Η ενίσχυση της δράσης ενός αντικαταθλιπτικού με μια ουσία μη αντικαταθλιπτική κατά κύριο λόγο, περιλαμβάνει την προσθήκη ουσιών όπως το λίθιο, τη βουσπιρόνη, την Τ3, τα άτυπα αντιψυχωτικά (ΑΨ), τα ω3 λιπαρά, τα αντιεπιληπτικά κ.ά. Τα πλεονεκτήματα της στρατηγικής αυτής (όπως άλλωστε και της συνδυαστικής αγωγής) είναι η διατήρηση του όποιου επιτευχθέντος θεραπευτικού αποτελέσματος, η αποφυγή των φαινομένων απόσυρσης (από τη διακοπή του αναποτελεσματικού αντικαταθλιπτικού) και η στόχευση ενδεχόμενων ΑΕ του ήδη χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού (π.χ. καταστολής, αν η προστιθέμενη ουσία έχει διεγερτικές ιδιότητες). Στα μειονεκτήματα αυτής της πρακτικής είναι η πολυπλοκότητα του θεραπευτικού σχήματος (με αποτέλεσμα ελάττωση της συμμόρφωσης) και η άθροιση ΑΕ.

Όσον αφορά στην ενίσχυση με *λίθιο* είναι γνωστό ότι το ιόν αυτό (κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούμενο ως αντιμανικό ή σταθεροποιητικό της διάθεσης) πέραν της όδωσης της σεροτονινεργικής νευρομεταβίβασης, επηρεάζει και άλλα νευροδιαβιβαστικά ή νευροτροποποιητικά συστήματα, έχει αντιαυτοκτονικές και οδωτικές στην πλαστικότητα του ΚΝΣ δράσεις. Το λίθιο έχει μικρό θεραπευτικό εύρος (τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα λίγο απέχουν

από τα τοξικά), γεγονός που αποτρέπει χρήσεις πέραν των απολύτων ενδείξεων (π.χ. ευφορική μανία), αφού απαιτεί σχολαστική παρακολούθηση (the art of lithium therapy). Υφίσταται καλή τεκμηρίωση όσον αφορά στην ενίσχυση TCA (7 τυχαιοποιημένης κατανομής, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με PLC μελέτες[22] εκ των οποίων τρεις έδειξαν υπεροχή του λιθίου έναντι του PLC και 4 ισοδυναμία – ίδιο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα μεταξύ της ενίσχυσης με λίθιο και PLC. Οι τρεις μελέτες που έδειξαν υπεροχή του λιθίου, ήταν βραχείας διάρκειας και συνεπώς τίθεται εν αμφιβόλω η υπεροχή του λιθίου. Μετα-αναλυτικά υπήρξε υπεροχή και Number Needed to Treat (NNT)=3,7.[23] Υπάρχει σχετική σπανιότητα μελετών ενίσχυσης νεότερων αντικαταθλιπτικών, μόνο δύο τυχαιοποιημένης κατανομής, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με PLC μελέτες, ενίσχυσης σχήματος με SSRI. Η πρώτη ήταν με 24 ασθενείς και διάρκεια 1 εβδομάδα, προσθήκη του λιθίου σε σιταλοπράμη (υπερείχε σημαντικά το λίθιο του PLC).[24] Η δεύτερη, 6 εβδομάδων, 62 ασθενών, προσθήκη του λιθίου σε φλουοξετίνη ή λοφεπραμίνη δεν έδειξε διαφοροποίηση.[25] Θετικό στοιχείο της ενίσχυσης με λίθιο, πέραν της βελτίωσης του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος, είναι η γρήγορη εμφάνιση της όποιας δράσης (γεγονός που επιτρέπει στον κλινικό την πραγματοποίηση μιας βραχείας προσθήκης, την οποία συνεχίζει αν το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό). Μειονεκτήματα της πρακτικής αυτής είναι ο κίνδυνος καρδιοτοξικότητας/νεφροτοξικότητας, η αρνητική επίδραση στη θυρεοειδική λειτουργία, η αύξηση βάρους και η ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων του λιθίου στο πλάσμα (μικρό θεραπευτικό εύρος).

Η ενίσχυση με *πινδολόλη* (β-αποκλειστής και $5HT_{1A}$ ανταγωνιστής) έχει τουλάχιστον 4 διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένης κατανομής, ελεγχόμενες με PLC μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι ίσως επιταχύνεται η εμφάνιση του αποτελέσματος, χωρίς όμως να ενισχύεται ουσιαστικά.[26] ΑΕ που συνοδεύουν την πρακτική αυτή είναι η υπνηλία, η ορθοστατική υπόταση, η ναυτία, η εφίδρωση και η ξηροστομία.

Για την ενίσχυση με *ω3 λιπαρά οξέα* (EPA και DHA, απαραίτητα λιπαρά, τα οποία δεν συντίθενται από τον οργανισμό, άρα θα πρέπει διαιτητικά να προσλαμβάνονται) έχουν υπάρξει μερικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) με θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά.[27] Πρόβλημα στην ενίσχυση αυτή είναι ότι δεν υφίσταται ομοφωνία στην προτεινόμενη δοσολογία, αλλά και το κόστος της (το οποίο δεν καλύπτεται από τους ασφαλιστικούς φορείς). Μια «οικολογική» προσέγγιση στην πρακτική αυτή είναι η προσθήκη στη δίαιτα τροφών πλούσιων σε ω3 λιπαρά (τόνος, σαρδέλα, κ.λπ.).

Η ενίσχυση με T_3 (δραστική μορφή της θυρεοειδικής ορμόνης) έχει μελετηθεί κυρίως σε πεδίο πτωχής ανταπόκρισης σε TCAs. Έχουν υπάρξει τρεις RCTs, δύο από τις οποίες έδειξαν υπεροχή έναντι του PLC (εικονικού φαρμάκου). Μειονεκτήματα των μελετών αυτών (όπως και εκείνων της ενίσχυσης με λίθιο) η βραχεία διάρκεια και η ενίσχυση παλαιών αντικαταθλιπτικών (τα οποία σήμερα θεωρούνται «ρυπαρά» –dirty drugs– και σπάνια χρησιμοποιούνται, π.χ. επί προηγηθείσας ανταπόκρισης, επί θετικού αποτελέσματος με ανεκτές ΑΕ, ή επί θεραπευτικής αντοχής). Μετα-ανάλυση της ενίσχυσης αυτής[28] δεν έδειξε υπεροχή έναντι του PLC. Στο επίπεδο 3 της μελέτης STAR*D έγινε σύγκριση της ενίσχυσης με T_3 έναντι εκείνης με λίθιο σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση μετά από δύο (optimal) αντικαταθλιπτικές δοκιμές. Στο επίπεδο της αποτελεσματικότητας υπήρξε απλώς αριθμητική (μεγάλη) υπεροχή της T_3, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική στο πεδίο της ανεκτικότητας. Πράγματι, η δοσολογία της T_3 που χρησιμοποιήθηκε (25 ή 50 μg) ήταν καλά ανεκτή σε οξεία φάση, υπάρχουν κάποιες επιφυλάξεις όμως για τη μακροχρόνια χρήση (κυρίως αναφορικά με την επίδρασή της στην οστική πυκνότητα γυναικών).

Η *μοδαφιλίνη* έχει χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση αντικαταθλιπτικής αγωγής της ΜΚΔ επί ύπαρξης υπνηλίας ή αδυναμίας/καταβολής (σαν ΑΕ της αγωγής ή υπολειπόμενα συμπτώματα). Σε δύο RCTs, αν και αρχικά υπήρξε υπεροχή στην καταβολή και την ημερήσια υπνηλία/καταστολή, δεν υπήρξε διαφοροποίηση στο καταληκτικό σημείο των μελετών στα καταθλιπτικά συμπτώματα, την καταβολή και την υπνηλία. Μετα-ανάλυση (συγκεντρωτική επεξεργασία) των δύο αυτών μελετών[29] έδειξε υπεροχή της μοδαφινίλης στην ενίσχυση αγωγής με SSRI όσον αφορά στην εγρήγορση και τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Η μοδαφινίλη, μια ουσία χρησιμοποιούμενη για την αντιμετώπιση της ημερήσιας υπνηλίας (εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ναρκοληψίας) και τη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών (smart drug), ακόμη και σήμερα δεν έχει αποκωδικοποιημένο ακριβή μηχανισμό δράσης (*in vitro* αναστέλλει την αντλία επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα την αύξησή της στο συναπτικό χάσμα). Έχει μικρότερο ενδεχόμενο κατάχρησης σε σύγκριση με τα ψυχοδιεγερτικά και είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση υπολειμματικών συμπτωμάτων του τύπου της υπνηλίας/καταστολής. Ελέγχεται όμως η αποτελεσματικότητά της αν τα συμπτώματα αυτά απουσιάζουν. ΑΕ της ενισχυτικής αυτής στρατηγικής είναι κεφαλαλγία, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, ναυτία, αϋπνία, διάρροια, ζάλη και ξηροστομία.

Η *βουσπιρόνη*, ένα αγχολυτικό χρήσιμο σε χρόνιο άγχος, καταστάσεις όπου η καταστολή ή ο επηρεασμός της ψυχοκινητικής δραστηριότητας ίσως είναι επικίνδυνες (ηλικιωμένοι, πνευμονικά νοσήματα) και ασθενείς με αναμνηστικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικό της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Είναι ουσία εγκεκριμένη από τον FDA για τη διαταραχή του γενικευμένου άγχους, δεν προκαλεί καταστολή ή μυ-

οχάλαση και δρα ως πλήρης αγωνιστής των $5HT_{1A}$ υποδοχέων προσυναπτικά (προκαλώντας αγχόλυση) και μερικός των υποδοχέων αυτών σε μετασυναπτικό επίπεδο (επιφέροντας αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα). Δύο RCTs ενίσχυσης αντικαταθλιπτικού[30] δεν έδειξαν θετικό αποτέλεσμα. Στη μελέτη STAR*D, στο 2ο επίπεδο υπήρχε θεραπευτικός βραχίονας που συνέκρινε την προσθήκη βουσπιρόνης ή βουπροπιόνης σε ασθενείς μη ανταποκριθέντες σε σιταλοπράμη. Υπήρξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της βουπροπιόνης στη συνολική βαθμολογία του QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report) στο καταληκτικό σημείο, όπως και στην ανεκτικότητα, ενώ η βουπροπιόνη υπερείχε αριθμητικά στο ποσοστό ύφεσης. Χρήσιμη για την άρση της επαγόμενης από SSRIs σεξουαλικής δυσλειτουργίας (ιδία επί γυναικών).

Μια άλλη πρακτική ενίσχυσης είναι η προσθήκη *μεθυλφαινυδάτης*, ουσίας εγκεκριμένης για την αντιμετώπιση της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ADHD), η οποία δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης και ενισχυτικός της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης. Έχουν υπάρξει δύο RCTs ενίσχυσης αντικαταθλιπτικού με μεθυλφαινυδάτη (OROS technology) χωρίς αποτέλεσμα.[31] Κάποια συμπτώματα (απάθεια, καταβολή) φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στην ουσία αυτή. Επειδή η κατάθλιψη συχνά συνυπάρχει με ADHD, κρίνεται σκόπιμη μια τέτοια ενίσχυση στο πεδίο αυτό. ΑΕ που συνοδεύουν τη λήψη ψυχοδιεγερτικών είναι η καταστολή της όρεξης, η αϋπνία, η ευερεθιστότητα και ο κίνδυνος κατάχρησης/εξάρτησης.

Η προσθήκη *λαμοτριγίνης* (η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για την αγωγή συντήρησης της διπολικής κατάθλιψης και σαν αντιεπιληπτικό) δεν έδειξε σε δύο RCTs προσθήκης της σε αντικαταθλιπτικό να προσφέρει κάτι το ουσιαστικό.[32] Υπενθυμίζεται ότι η ουσία απαιτεί βραδεία τιτλοποίηση για την αποφυγή επικίνδυνου εξανθήματος (no rush, no rash).

Η *τεστοστερόνη* χορηγήθηκε ως ενισχυτική αγωγή σε άνδρες με υπογοναδισμό και ανθεκτική κατάθλιψη (RCT, διάρκειας 8 εβδομάδων και 22 ασθενών)[33] και έδειξε μεγαλύτερη υποχώρηση στα καταθλιπτικά συμπτώματα. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα σε καταθλιπτικούς άνδρες και οι άνδρες με υπογοναδισμό έχουν καταθλιπτικά συμπτώματα. Είναι πιθανή η πρόκληση ερυθροκυττάρωσης και ευερεθιστότητας από την ουσία όπως και υπερτρίχωσης στις γυναίκες.

Λίγα δεδομένα υφίστανται για την ενίσχυση με *μεκαμυλαμίνη* (ανταγωνιστή των νικοτινικών υποδοχέων). Σε μία RCT προσθήκη της ουσίας σε ασθενείς υπό σιταλοπράμη που δεν ανταποκρίθηκαν, υπήρξε σημαντική υπεροχή της (έναντι PLC) στα καταθλιπτικά συμπτώματα και την ανεκτικότητα.[34] Ο ιδιάζων μηχανισμός δράσης ίσως προσφέρει εναλλακτική προσέγγιση, τα δεδομένα όμως είναι πτωχά. Σαν ΑΕ αναφέρθηκαν η δυσκοιλιότητα και η ζάλη.

Όλες οι προαναφερθείσες στρατηγικές ενίσχυσης φαίνεται να έχουν εκτοπισθεί από το προσκήνιο της καθημερινής κλινικής πράξης μετά την εισαγωγή των *άτυπων αντιψυχωτικών* (ΑΨ) και τη διαπίστωση ότι έχουν να προσφέρουν πολλά στο πεδίο αυτό. Ήδη υφίστανται οι περισσότερες ενδείξεις από τις υπόλοιπες πρακτικές με πολλές RCTs. Μια μετα-ανάλυση των 10 πρώτων μελετών[35] ενίσχυσης με άτυπο ΑΨ (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και ρισπεριδόνη) έδειξε συγκεντρωτικό ποσοστό ύφεσης 47% (έναντι 22% για το PLC), όχι όμως καλή ανεκτικότητα (τα ποσοστά διακοπής της αγωγής λόγω ΑΕ τριπλασιάστηκαν). Μεταγενέστερη μετα-ανάλυση (network type, δηλαδή περιλαμβάνουσα άμεσες συγκρίσεις μεταξύ δύο ουσιών, αλλά και έμμεσες, από RCTs, αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας των άτυπων ΑΨ ως ενισχυτική αγωγή),[36] η οποία περιέλαβε περισσότερες μελέτες (18 RCTs, 4422 ασθενείς, 7 άτυπων ΑΨ σε διαφορετικές δοσολογίες), έδειξε ότι όλες οι τυπικές –καθιερωμένες– δόσεις των άτυπων ΑΨ ήταν σημαντικά πλέον αποτελεσματικές του PLC όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ουσιών. Επίσης, οι μικρές δόσεις των άτυπων δεν υπερείχαν του PLC. Όσον αφορά στην ανεκτικότητα, όλες οι τυπικές δόσεις των άτυπων ΑΨ –πλην της ρισπεριδόνης – είχαν σημαντικά περισσότερες διακοπές της αγωγής λόγω ΑΕ (έναντι PLC). Αναφορικά με την αποδοχή (acceptability) της αγωγής, μόνο η κουετιαπίνη (μέση δόση 250–350 mg/day) είχε σημαντικά περισσότερες διακοπές της αγωγής από οποιαδήποτε αιτία (έναντι PLC, OR=1,89). Τα άτυπα εμφανίζουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης, κάποιοι από τους οποίους επιφέρουν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Για το αποτέλεσμα αυτό έχουν προταθεί: ο α_2 αδρενεργικός αποκλεισμός (ρισπεριδόνη), ο $5HT_{2A}$ αποκλεισμός, η αγωνιστική δράση στους 5 HT_{1A} υποδοχείς (αριπιπραζόλη), η αναστολή της μονοαμινικής επαναπρόσληψης – π.χ. από τον κύριο μεταβολίτη της κουετιαπίνης, τη νορκουετιαπίνη, αλλά και τη ζιπρασιδόνη αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, ο αποκλεισμός των $5HT_7$ υποδοχέων και οι επιδράσεις στη ντοπαμινεργική μεταβίβαση. Ήδη τρία άτυπα ΑΨ (αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη και ολανζαπίνη) έχουν εγκριθεί από τον FDA για ενίσχυση αντικαταθλιπτικού στη θεραπεία ανθεκτικών περιπτώσεων ενηλίκων. Κατά την προσθήκη των άτυπων ΑΨ σαν ενισχυτική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το περίγραμμα των ΑΕ αυτών. Τα άτυπα σπανιότερα των κλασικών (έως ποτέ αν χρησιμοποιούνται στις ελάχιστες θεραπευτικές δόσεις) προκαλούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα, δεν είναι απαλλαγμένα όμως από τον κίνδυνο πρόκλησης όψιμης δυσκινησίας, η οποία μετά μακροχρόνια χρήση εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 20% των ασθενών (το οποίο πόρρω απέχει από τις αρχικές αναφορές που υπολόγιζαν τον κίνδυνο αυτόν μικρότερο εκείνου του PLC). Θα πρέπει να τονισθεί ότι οι ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης είναι ευπαθέστεροι

στην ανάπτυξη όψιμης δυσκινησίας (state vulnerability). Οι μεταβολικού τύπου ΑΕ (αύξηση βάρους, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) προβληματίζουν και απαιτούν προληπτικές πρακτικές και στενή παρακολούθηση (όχι εκ των υστέρων ενέργειες σε έναν πληθυσμό με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και προβληματικό τρόπο ζωής –αδράνεια, συνυπάρχουσες διαταραχές πρόσληψης τροφής, κακή δίαιτα, κάπνισμα).

Θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη

Ο όρος ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (Treatment Resistant Depression, TRD) εμφανίζεται στη βιβλιογραφία στα μέσα της δεκαετίας του '70. Ευρύτερα, θα μπορούσε να χαρακτηρισθεί σαν TRD η μείζων κατάθλιψη εκείνη που δεν ανταποκρίθηκε επαρκώς σε μία ή περισσότερες χορηγήσεις αντικαταθλιπτικού, επαρκείς αναφορικά με τη διάρκεια χορήγησης, τη δοσολογία, αλλά και τη συμμόρφωση. Από τις πρώτες αναφορές του όρου TRD μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει ομοφωνία στα κριτήρια ορισμού της (σε κλινικό και ερευνητικό πεδίο) και έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 10 διαφορετικοί ορισμοί. Επικρατέστερος ορισμός είναι εκείνος που θεωρεί τη μείζονα κατάθλιψη TRD αν δεν έχει υπάρξει ικανοποιητική ανταπόκριση σε δύο τουλάχιστον επαρκείς θεραπευτικές δοκιμές από διαφορετικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών (με εξασφαλισμένη τη συμμόρφωση). Ο ορισμός αυτός, πέραν του ότι αναγνωρίζεται από πολλούς επίσημους φορείς, υποστηρίζεται από τη μελέτη STAR*D.[14] Στη μελέτη αυτή, τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα προοπτική μελέτη για τη θεραπεία της κατάθλιψης που χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (με δείγμα 3.671 real world ασθενείς), φάνηκε ότι ενώ τα ποσοστά ύφεσης μετά την πρώτη και τη δεύτερη αντικαταθλιπτική δοκιμή ήταν περίπου τα ίδια (32,9% και 30,6% αντίστοιχα), κατακρημνίζονται στην τρίτη και τέταρτη (13,6–14,7). Ο ορισμός εξακολουθεί όμως να έχει αδυναμίες, αφού είναι φαρμακοκεντρικός (δεν αναφέρει την ανταπόκριση σε ειδικές ψυχοθεραπείες –γνωσιακή, διαπροσωπική) και θεωρεί ότι η ανταπόκριση μετά την αλλαγή σε αντικαταθλιπτικό άλλης κατηγορίας είναι μεγαλύτερη από εκείνη της αλλαγής στην ίδια κατηγορία, χωρίς αυτό να επιβεβαιώνεται απόλυτα από τις μελέτες. Επίσης είναι διχοτομικός, ενώ θα ήταν καλύτερη η καθιέρωση ενός συνεχούς φάσματος θεραπευτικής αντίστασης (από μια ήπια σε μια πλέον σοβαρή).

Πέραν του περιγραφικού αυτού ορισμού της θεραπευτικής αντίστασης επιχειρήθηκαν και μοντέλα σταδιοποίησής της. Οι Thase και Rash[37] ανέπτυξαν ένα μοντέλο 5 επιπέδων θεραπευτικής αντίστασης με βάση τις κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών (από τους SSRIs στα TCAs και τους MAOIs) και τον αριθμό των αποτυχημένων θεραπευτικών δοκιμών. Θεώρησαν ότι ο ασθενής είχε TRD μετά από μία αποτυχημένη αντικαταθλιπτική δοκιμή. Τα στάδια παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η σταδιοποίηση αυτή είναι εύκολη στην εφαρμογή της στην κλινική πράξη, αν και δεν αποσαφηνίζει την επάρκεια της δόσης ή της διάρκειας της αντικαταθλιπτικής δοκιμής. Επίσης, υιοθετεί μια ιεραρχία αποτελεσματικότητας MAOI>TCA>SSRI, η οποία δεν υποστηρίζεται απόλυτα από τη βιβλιογραφία. Τέλος, δεν περιέχει πρακτικές όπως η συνδυαστική αγωγή (συγχορήγηση δύο αντικαταθλιπτικών) ή η ενισχυτική αγωγή (προσθήκη στο αντικαταθλιπτικό άλλης ουσίας). Άλλο παράδειγμα σταδιοποίησης είναι το European Staging Model (ESM, 1999), το οποίο θεωρεί την TRD σαν αποτυχία ανταπόκρισης σε δύο αντικαταθλιπτικές δοκιμές από διαφορετική κατηγορία αντικαταθλιπτικού εκάστη και διάρκειας 6–8 εβδομάδων. Επίσης, καθορίζει ένα στάδιο προ της TRD, το non-response status, το οποίο αφορά στην απουσία ανταπόκρισης σε μία αντικαταθλιπτική δοκιμή –με TCA, SSRI, MAOI, SNRI, ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT), άλλο αντικαταθλιπτικό– διάρκειας 6–8 εβδομάδων. Τέλος, ορίζει τη χρόνια ανθιστάμενη κατάθλιψη (chronic resistant depression) ως εκείνη που επιμένει πέραν του έτους παρά τις επαρκείς παρεμβάσεις (μεταξύ των οποίων και η ενισχυτική πρακτική). Στο μοντέλο αυτό καθορίζεται η διάρκεια της αντικαταθλιπτικής δοκιμής και τα αντικαταθλιπτικά δεν κατηγοριοποιούνται αναφορικά με την αποτελεσματικότητα.[38] Άλλο μοντέλο είναι το Massachusetts

Πίνακας 1. Επίπεδα θεραπευτικής αντίστασης της μείζονος κατάθλιψης κατά Thase και Rash.[37]

Stage 0	Οποιαδήποτε μέχρι σήμερα αντικαταθλιπτική δοκιμή κρίνεται ανεπαρκής
Stage I	Αποτυχία σε τουλάχιστον μία επαρκή αντικαταθλιπτική δοκιμή με αντικαταθλιπτικό από τις μείζονες κατηγορίες των ουσιών αυτών
Stage II	Αποτυχία σε τουλάχιστον δύο επαρκείς αντικαταθλιπτικές δοκιμές με τουλάχιστον δύο αντικαταθλιπτικά από διαφορετική κατηγορία
Stage III	Αντίσταση στο stage II συν αποτυχία σε μία επαρκή δοκιμή TCA
Stage IV	Αντίσταση στο stage III συν αποτυχία σε μία επαρκή δοκιμή MAOI
Stage V	Αντίσταση στο stage IV συν αποτυχία σε αμφοτερόπλευρη ECT

TCA: τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, MAOI: αναστολέας μονοαμινοξειδάσης, ECT: ηλεκτροσπασμοθεραπεία

General Hospital staging method (MGH-S, 2003), το οποίο αθροίζει 1 βαθμό για κάθε αποτυχημένη επαρκή αντικαταθλιπτική δοκιμή (διάρκειας τουλάχιστον 6 εβδομάδων και επαρκούς δόσης) με 0,5 βαθμό για βελτιστοποίηση της κάθε θεραπευτικής δοκιμής (δόσης, διάρκειας, συνδυαστικής ή ενισχυτικής πρακτικής) και 3 βαθμούς για ECT. Δεν καθορίζεται ανώτερο όριο θεραπευτικών δοκιμών και στο συνεχές φάσμα που προκύπτει, όσο μεγαλύτερη η βαθμολογία, τόσο σοβαρότερη είναι η αντίσταση.[39] Τέλος διατυπώθηκε και το Maudsley Staging Method (MSM, 2009), το οποίο περιλαμβάνει τρία πεδία, ένα κοινό με τις άλλες προσπάθειες σταδιοποίησης της TRD (θεραπευτικές αποτυχίες με αντικαταθλιπτικά, ενισχυτική αγωγή ή ECT), αλλά και δύο άλλα: τη διάρκεια του επεισοδίου (<12, 13–24, >24 μήνες, με διαφορετική βαθμολογία για κάθε μία διάρκεια) και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατά την αρχική εκτίμηση (subsyndromal, syndromal – mild, moderate, severe no psychosis, severe psychosis, με διαφορετική βαθμολογία για κάθε επίπεδο σοβαρότητας).[40]

Μη παραδοσιακές θεραπείες για την TRD

Επειδή τα εγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά και οι άλλες πρώτης γραμμής θεραπευτικές στρατηγικές (συνδυαστική αγωγή, ενισχυτικές πρακτικές) δεν αποδίδουν εξαιρετικά στο πεδίο της TRD και ταυτόχρονα προκύπτουν θέματα ασφάλειας και ανεκτικότητας, συχνά προστίθενται άλλες ουσίες/πρακτικές για την επίτευξη της ύφεσης. Αυτές περιλαμβάνουν off label φάρμακα, βότανα/διατροφικούς παράγοντες (nutraceuticals), αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, πρακτικές με χρήση συσκευών.

A. Off label φάρμακα

1. Πιμαβανσερίνη

Η ουσία έχει FDA έγκριση για την αντιμετώπιση της ψύχωσης στο πλαίσιο της νόσου Parkinson και έχει χρησιμοποιηθεί σαν ενίσχυση (add on) της κλοζαπίνης για τη θεραπευτικά ανθιστάμενη ψύχωση. Είναι ένα άτυπο ΑΨ και δρα ως ανάστροφος αγωνιστής/ανταγωνιστής των $5HT_{2A}$ υποδοχέων, κυρίως και λιγότερο των $5HT_{2C}$ (χωρίς να εμφανίζει καμία άξια λόγου συγγένεια για υποδοχείς ντοπαμίνης, ισταμίνης, αδρενεργικούς κ.λπ.). Μια μελέτη φάσης ΙΙ, ελεγχόμενη με PLC, διάρκειας 5 εβδομάδων, έδειξε ότι η προσθήκη πιμαβανσερίνης (34 mg/d) επέφερε ένα ισχυρό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα (έναντι PLC) σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε SSRI ή SNRI.[41] Επιπλέον, μια δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων έδειξε βελτίωση του ύπνου και της ημερήσιας λειτουργικότητας. Η συνέχεια όμως δεν υπήρξε ικανοποιητική, αφού δύο RCTs φάσης ΙΙΙ δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του φαρμάκου και του PLC. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με TRD και πτωχή ανταπόκριση σε SSRI ή SNRI έλαβαν ενίσχυση με πιμαβανσερίνη (34 mg/d) ή PLC και δεν εμφάνισαν άξια λόγου διαφοροποίηση στην $HAMD_{17}$.[42] Η διαφοροποίηση όμως στη CGI-Severity score υπήρξε σημαντική. Στις μελέτες αυτές η πιμαβανσερίνη ήταν γενικά καλά ανεκτή, ενώ οι συνηθέστερες ΑΕ ήταν ξηροστομία, ναυτία και κεφαλαλγία. Εντέλει, με βάση τα προηγούμενα, φαίνεται να απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διαπιστωθεί η δράση της ουσίας στην TRD.

2. Αντιυπερτασικά

Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιοι β-αποκλειστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αποκλειστές της αγγειοτενσίνης σχετίζονται με ελάττωση της επίπτωσης της ΜΚΔ. Μια μεγάλη μελέτη του 2020 (N=3.747.190) με χρήση αρχείων πληθυσμού της Δανίας (2005-2015) εκτίμησε αν κάποιο από τα 41 πλέον συνταγογραφούμενα αντιυπερτασικά σχετιζόταν με τη διάγνωση της κατάθλιψης ή τη λήψη αντικαταθλιπτικού.[43] Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η λήψη των αντιυπερτασικών enalapril, ramipril, amlodipine, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol και verapamil ισχυρά συσχετίσθηκε με ελάττωση του κινδύνου για κατάθλιψη. Οι ΑΕ των ουσιών αυτών είναι σαφώς καθορισμένες και αφορούν στο καρδιαγγειακό (υπόταση). Οι ουσίες αυτές ενδεχομένως έχουν να προσφέρουν σε ασθενείς με TRD και αρτηριακή υπέρταση (η επιλογή της όποιας προσθήκης θα πρέπει να αποφασίζεται σε συνεργασία με τον παθολόγο ή τον ειδικό της πρωτοβάθμιας περίθαλψης).

3. Κεταμίνη (επιδράσεις στη γλουταμινεργική μεταβίβαση)

Η δράση της κεταμίνης (μιας αναισθητικής και αναλγητικής ουσίας) στην κατάθλιψη φαίνεται να απορρέει κυρίως από ανταγωνισμό των NMDA υποδοχέα του γλουταμινικού (αν και άλλες ουσίες με ανάλογη δράση –όπως η μεμαντίνη– δεν έχουν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα) με αποτέλεσμα αύξηση του γλουταμινικού στον προμετωπιαίο φλοιό. Ίσως μια επίδραση στους οπιοειδείς υποδοχείς ή τους AMPA συντελεί στη δράση της στην κατάθλιψη και την αυτοκτονικότητα. Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι χαμηλές (υποαναισθητικές) δόσεις (0,5 mg/kg) σε ενδοφλέβια έγχυση γρήγορα βελτιώνουν τη διάθεση και τη συνοδό αυτοκτονικότητα. Για παράδειγμα, μια μετα-ανάλυση 9 RCTs (N=368) σύγκρισης της κεταμίνης με το PLC για την οξεία αντιμετώπιση μονοπολικής και διπολικής κατάθλιψης έδειξε υπερέχον αποτέλεσμα στο 24ωρο, τις 72 ώρες και την 7η ημέρα.[44] Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης για την κεταμίνη ήσαν 52% και 21% στις 24 ώρες, 48% και 24% στις 72 ώρες και 40% και 26% την 7η ημέρα, αντίστοιχα. Οι συνηθέστερες ΑΕ κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων ωρών μετά την έγχυση ήταν υπνηλία, ζάλη, δυσσυνέργεια, θάμβος όρασης, αίσθηση ξένου/μη πραγματικού, αιμοδυναμικές μεταβολές (περίπου 33%) και αποσυνδετικά φαινόμενα. Επειδή υπάρχει πιθανότητα κατάχρησης της ουσίας, η επιλογή των ασθενών θα πρέπει να είναι προσεκτική (αν και δεν υπάρχουν αυστηρά καθορισμένα κριτήρια, θα πρέπει να γίνεται με

βάση το όφελος προς τον ενδεχόμενο κίνδυνο). Η κεταμίνη μπορεί, πέραν της ενδοφλέβιας χορήγησης, να χορηγηθεί per os, ενδομυϊκά κ.λπ., αφού όμως υφίσταται η ήδη εγκεκριμένη διαρρινικά χορηγούμενη το S εναντιομερές της (3/2019 FDA approval, για TRD σε συνδυασμό με από του στόματος αντικαταθλιπτικό, με περιορισμένο σύστημα διανομής και Risk Evaluation & Mitigation Strategy πρόγραμμα), θα πρέπει να προτιμάται.

4. Σκοπολαμίνη

Αποτελεί ισχυρό ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων της ACh (εκλεκτικό, όλων των υποτύπων M_1-M_5, με ταχεία είσοδο στο ΚΝΣ), ο οποίος χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών ή εκείνης που προκαλείται από ουσίες που χρησιμοποιούνται διεγχειρητικά. Στο πεδίο της κατάθλιψης χρησιμοποιείται αφού έχει υποτεθεί ότι υφίσταται μια υπερευαισθησία των μουσκαρινικών υποδοχέων (Η χορήγηση του αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης φυσοστιγμίνη προκαλεί επιδείνωση ή πρόκληση καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΜΚΔ και αναστροφή των μανιακών εκδηλώσεων σε διπολική κατάθλιψη. Επίσης, οι νευροενδοκρινικές και κορικές απαντήσεις στη φυσοστιγμίνη είναι αυξημένες σε καταθλιπτικούς). Έχουν υπάρξει μερικές RCTs ασθενών με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη στους οποίους γίνονται 3 ενδοφλέβιες εγχύσεις (0,4 mcg/kg εντός 15 min), στις οποίες διαπιστώθηκε ισχυρό και ταχέως εμφανιζόμενο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.[45,46] Οι 3 συνεδρίες της έγχυσης απέχουν 3–5 ημέρες μεταξύ των. ΑΕ της μεθόδου είναι ξηροστομία, κατακράτηση ούρων, διέγερση, γνωσιακή επισκότιση, θάμβος όρασης, ζάλη. Δεν αναφέρεται η μακροχρόνια εξέλιξη των ασθενών αυτών. Έχει υπάρξει RCT μελέτη ενίσχυσης αγωγής σιταλοπράμης με 1 mg/d σκοπολαμίνη per os ασθενών με TRD, όπου διαπιστώθηκαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης στον βραχίονα προσθήκης της δραστικής ουσίας.[47] Επίσης, είναι σε εξέλιξη μελέτη με ενδομυϊκή χορήγηση σκοπολαμίνης ως ενισχυτική αγωγή σε εσιταλοπράμη.[48]

5. Botulinum toxin (BTA, τοξίνη της αλλαντίασης)

Η νευροτοξίνη αυτή, η οποία παράγεται από το Clostridium botulinum, αναστέλλει την απελευθέρωση της ACh από τον κινητικό νευρώνα. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μη φυσιολογικών μυϊκών συσπάσεων (βλεφαρόσπασμος, σπαστικότητα από ΑΕΕ ή κάκωση του νωτιαίου μυελού), του στραβισμού, της ημικρανίας, του νευροπαθητικού άλγους, αλλά και καλλυντικά (ελάττωση των ρυτίδων του προσώπου). Ο μηχανισμός δράσης στην κατάθλιψη αποδίδεται σε τροποποιητική δράση της ουσίας σε νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη διαταραχή αυτή της διάθεσης (π.χ. αύξηση σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης σε περιοχές του ΚΝΣ) ή στην παραλυτική της επίδραση στους μύες του μεσόφρυου (facial feedback hypothesis). Η υπόθεση αυτή αρχικά διατυπώθηκε από τον Δαρβίνο (1872) και αναπτύχθηκε από τον William James. Σύμφωνα με αυτήν, περιφερικές σωματικές μεταβολές (που απορρέουν από διέγερση της αντίληψης) είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη διάθεση. Για παράδειγμα, οι συσπάσεις των μιμικών μυών του προσώπου στο γέλιο (απόρροια ευχάριστου ακούσματος) δεν επηρεάζουν τη συναισθηματική κατάσταση αυτών που μας περιβάλλουν μόνο, αλλά και τη δική μας. Περισσότερο από έναν αιώνα μετά την αρχική διατύπωση της υπόθεσης από τον Δαρβίνο, οι Wollmer et al[49] χορήγησαν ενδομυϊκά (σε 5 περιοχές του μεσοφρύου) BTA ή φυσιολογικό ορό σε ασθενείς με κατάθλιψη (οι οποίοι ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά και δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση - HAMD17>15-) ως add on αγωγή. Την 6η εβδομάδα μετά τη χορήγηση υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα ποσοστά ανταπόκρισης (με χρήση της κλίμακας $HAMD_{17}$) μεταξύ BTA και PLC, ιδιαίτερα επί γυναικών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώθηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα από τους Finzi et al[50] σε νέα RCT (N=74) με χρήση της κλίμακας MADRS. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης (MADRS<10) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα στους υπό BTA ασθενείς την 6η εβδομάδα μετά τη χορήγηση. Δοκιμάσθηκε και η μονοθεραπεία της κατάθλιψης με χορήγηση BTA.[51] Σε καταθλιπτικούς ασθενείς χορηγήθηκαν 30 ή 50 μονάδες BTA και έγινε εκτίμηση με την κλίμακα MADRS την 3η, την 6η και την 9η εβδομάδα. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή στη μικρή δόση τις εβδομάδες 3 και 9. Έχουν αναφερθεί και άλλες ψυχιατρικές χρήσεις της BTA (μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας, σιαλόρροια από ΑΨ, στοματοπροσωπική δυσκινησία). Αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για μια παγιωμένη αντίληψη αναφορικά με τη χρήση της BTA στην ανθεκτική κατάθλιψη, τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν ένα ικανοποιητικό και με διάρκεια αποτέλεσμα (το οποίο είναι ανεξάρτητο των καλαισθητικών επιδράσεων), αλλά και ασφάλεια όσον αφορά στην ανεκτικότητα στην ουσία (οι συνηθέστερα αναφερόμενες ΑΕ είναι τοπικός ερεθισμός στο σημείο της χορήγησης και παροδική κεφαλαλγία). Πρόβλημα των μελετών με τη BTA αποτελεί το υψηλό ποσοστό άρσης των συνθηκών τυφλότητας (unblinding), αφού το καλλυντικό αποτέλεσμα των εγχύσεων δραστικής ουσίας είναι άμεσα αντιληπτό από τους ασθενείς.

6. Μεφιπριστόνη (RU486)

Η ουσία είναι ανταγωνιστής των δράσεων της προγεστερόνης (με αποτέλεσμα χάλαση του τραχηλικού στομίου) και χρησιμοποιείται (κατά κανόνα σε συνδυασμό με τη μισοπροστόλη) για την πρόκληση άμβλωσης σε πρώιμα στάδια της κύησης (έως 70 ημέρες). Με βάση τη θεωρία ότι η υπερδραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA axis) εμπλέκεται στην πα-

θοφυσιολογία της ψυχωτικής κατάθλιψης, η μεφιπριστόνη έχει μελετηθεί για την ένδειξη αυτή. Ανάλυση 5 RCTs (N=1460) έδειξε ότι 7ήμερη αγωγή με μεφιπριστόνη 1200 mg/d υπερείχε του PLC στην ελάττωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Πιο λεπτομερειακά, οι ασθενείς ελάμβαναν μονοθεραπεία με μεφιπριστόνη (300, 600 ή 1200 mg/d) ή PLC για 7 ημέρες και στη συνέχεια αντικαταθλιπτικό για 7 εβδομάδες. Τα επίπεδα πλάσματος της ουσίας θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 1600 ng/mL για την επίτευξη καλύτερου αποτελέσματος.[52] Η ψυχωτική κατάθλιψη αποτελεί σοβαρό υπότυπο ΜΚΔ, χαρακτηριζόμενο –πέραν των ψευδαισθήσεων/παραληρητικών ιδεών– από άγχος, ανησυχία, διέγερση, δυσκοιλιότητα, υποχονδριακές αιτιάσεις, σοβαρή αυτοκτονικότητα κ.λπ., είναι συνηθέστερη σε ηλικιωμένα άτομα με αναμνηστικό τραύματος στην παιδική ηλικία και αποτελεί θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό (συνήθως συγχορηγούνται αντικαταθλιπτικά με αντιψυχωτικά, ενώ αποτελεσματική είναι και η ECT). Αν το 3–11% του πληθυσμού εμφανίζει σοβαρή κατάθλιψη, το 14,7–18,5% από αυτούς εμφανίζει ψυχωτική κατάθλιψη.[53] Στην κατάθλιψη αυτή, συνηθέστερα από άλλους υποτύπους, υφίσταται αύξηση της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων, αύξηση ACTH και κορτιζόλης πλάσματος, αλλά και απουσία καταστολής (non suppression) στη δοκιμασία DST (dexamethasone suppression test). Η υπερκορτιζολαιμική αυτή κατάσταση οδηγεί σε υπερδιέγερση των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GR), με αποτέλεσμα τη διέγερση πεδίων που ανταποκρίνονται στα γλυκοκορτικοειδή και επηρεάζουν τη ντοπαμινεργική και γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση (εξ ου και τα ψυχωτικά συμπτώματα). Συνήθεις ΑΕ κατά τη χορήγηση της μεφιπριστόνης είναι η κεφαλαλγία και η ζάλη (πολύ καλή ανεκτικότητα, ποσοστά dropout λόγω ΑΕ 1,4% για την ουσία και 1,6% για το PLC). Εντούτοις, στο πλαίσιο των ανωτέρω 5 RCTs, αναφέρθηκαν τρεις θάνατοι (δύο ασθενών που έλαβαν μεφιπριστόνη και ενός στον βραχίονα του PLC). Επειδή αναφέρθηκε το ενδεχόμενο της μοιραίας έκβασης, η πρακτική αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν αποτύχει η συγχορήγηση αντικαταθλιπτικού με ΑΨ ή η ECT.

7. Οιστρογόνα

Οι ορμόνες αυτές, ουσιαστικές για τη σεξουαλική και αναπαραγωγική ζωή, χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αντίστοιχων διαταραχών, κυρίως στις γυναίκες. Ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης απορρέει από τον αυξημένο κίνδυνο για καταθλιπτικό επεισόδιο (νέο ή υποτροπή υφιστάμενης κατάθλιψης) περιεμμηνοπαυσιακά (τότε που φθίνει η ωοθηκική λειτουργία). Υπάρχουν ενδείξεις υποστηρικτικές της διαδερμικής χορήγησης οιστραδιόλης με προγεστερόνη για την περιεμμηνοπαυσιακή, όχι όμως τη μετεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη.[54] Εντούτοις, τα οιστρογόνα συνεπάγονται σημαντικούς κινδύνους, οι οποίοι προσεκτικά δέον να εκτιμώνται σε σύγκριση με το προσδοκώμενο όφελος από τη χρήση τους. Οι κίνδυνοι αυτοί είναι κολπική αιμορραγία, δυσμηνόρροια, ινώδης διόγκωση της μήτρας, γαλακτόρροια, CA -ωοθήκης, μαστού, ενδομητρίου, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή, ΑΕΕ, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρτηριακή υπέρταση, θωρακικό άλγος. Άρα, η συγχορήγηση οιστρογόνων με αντικαταθλιπτικά σε γυναίκες με TRD θα πρέπει να χορηγείται μόνο όταν οι κλασικές θεραπείες ενίσχυσης έχουν αποτύχει και πάντα σε συνεργασία με ενδοκρινολόγο.

8. Οπιοειδή

Η βουπρενορφίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της διαταραχής χρήσης οπιοειδών (OUD) αλλά και του χρόνιου άλγους. Το σύστημα των ενδογενών οπιοειδών εμπλέκεται στη ρύθμιση της διάθεσης, ενώ στη ΜΚΔ είναι δυσλειτουργικό, άρα ίσως αποτελεί έναν δόκιμο στόχο για νέα αντικαταθλιπτικά. Η συγχορήγηση βουπρενορφίνης με σαμιδορφάνη (ALKS 5461) έδειξε μια αρχική υπόσχεση για την TRD, μειώνοντας ταυτόχρονα το ενδεχόμενο κατάχρησης. Η βουπρενορφίνη είναι μερικός αγωνιστής των μ υποδοχέων και ανταγωνιστής των κ υποδοχέων, ενώ η σαμιδορφάνη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των μ υποδοχέων, χρησιμοποιείται δε ο συνδυασμός για την αποφυγή του ενδεχόμενου κατάχρησης/εξάρτησης της βουπρενορφίνης ενώ θα διατηρείται το αντικαταθλιπτικό της αποτέλεσμα. Αν και τα παλαιότερα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα, συγκεντρωτική ανάλυση δύο πρόσφατων, μεγάλων RCTs (N=760) ασθενών με ΜΚΔ και απουσία ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτικά, έδειξε ότι η προσθήκη βουπρενορφίνης/σαμιδορφάνης (2 mg/2 mg) στην αντικαταθλιπτική αγωγή προκάλεσε μεγαλύτερες μειώσεις στην κλίμακα MADRS έναντι PLC σε πολλές ενδιάμεσες, αλλά και την καταληκτική εκτίμηση.[55] Οι συνηθέστερες ΑΕ της προσθήκης ήταν ναυτία, δυσκοιλιότητα, ζάλη, έμετος, υπνηλία, καταβολή και καταστολή. Με δεδομένα την κρίση των οπιοειδών (τουλάχιστον στις ΗΠΑ, όπου καταγράφηκαν σχεδόν 50.000 θάνατοι από υπερδοσολογία οπιοειδών το 2019, υφίσταται κατάχρηση/εξάρτηση οπιοειδών αναλγητικών, ηρωίνης και fentanyl), τη χαλάρωση των συνταγογραφικών μέτρων για τη βουπρενορφίνη (στις ΗΠΑ) και τα υψηλά ποσοστά κατάθλιψης σε ασθενείς με OUD, ο ανωτέρω συνδυασμός (ερευνητικό ακόμη φάρμακο, χωρίς έγκριση από τον FDA) ίσως αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμος για ασθενείς με TRD και OUD.

9. Αντιοξειδωτικά/N acetylcysteine (NAC)

Η NAC είναι αμινοξύ, το οποίο παραδοσιακά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης (αποφυγή ηπατικής βλάβης). Πέραν αυτής της από μακρού χορηγούμενης πρακτικής, η ουσία χρησιμοποιείται κυρίως σαν βλεννολυτικό (στο πλαίσιο ΧΑΠ), στη

λοίμωξη από HIV και στην αντιμετώπιση της νεφροτοξικότητας από σκιαγραφικά. Η από του στόματος χορηγούμενη NAC αυξάνει τα επίπεδα της κυστεΐνης του πλάσματος και εν τέλει τα επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH) (εκ τούτου θεωρείται πρόδρομη ουσία της GSH) . Η τελευταία είναι η σημαντικότερη ενδογενής αντιοξειδωτική ουσία (σε κυτταρικό επίπεδο) και συντίθεται από τα αμινοξέα L γλουταμινικό, L γλυκίνη και L κυστεΐνη. Η κυστεΐνη, πέραν της αύξησης των επιπέδων της γλουταθειόνης, επηρεάζει και τη γλουταμινεργική και τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Η GSH αν χορηγηθεί per os, άμεσα υδρολύεται στο ήπαρ, αλλά και δύσκολα διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συνολικά ως επιδράσεις της NAC –πέραν της αντιοξειδωτικής– αναφέρονται η αντιφλεγμονώδης δράση, η προφυλακτική της δράση έναντι της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, η αντιαποπτωτική της επίδραση, η όδωση της νευρογένεσης και η χηλοποίηση βαρέων μετάλλων (που συντελεί στην αποβολή τους). Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης. Στην ψυχιατρική η ουσία ερευνάται ως θεραπευτικός παράγοντας στις εξαρτήσεις (κοκαΐνης, κάνναβης, νικοτίνης), στην παθολογική στοιχηματοπαιξία, στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, στην τριχοτιλλομανία, τη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση περιέλαβε 5 RCTs (N=574) ασθενών με καταθλιπτικά συμπτώματα στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής, ΜΚΔ ή άλλης ψυχιατρικής διάγνωσης (τριχοτιλλομανία ή σοβαρή εξάρτηση από νικοτίνη), οι οποίοι τυχαιοποιημένα κατανεμήθηκαν σε συγχορήγηση (add on) NAC ή PLC. Διαπιστώθηκε βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (χωρίς μεταβολή των μανιακών ή αγχωδών συμπτωμάτων) και βελτίωση της λειτουργικότητας, σε μια περίοδο παρακολούθησης 12–24 εβδομάδων. Η ανεκτικότητα της ουσίας υπήρξε καλή και οι συνηθέστερα αναφερθείσες ΑΕ ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, μυοσκελετικές ενοχλήσεις, κεφαλαλγία και μειωμένη ενέργεια. Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν θεωρούνται επαρκή, αφού η ανεκτικότητα είναι καλή και η ουσία διατίθεται σαν μη υποχρεωτικώς συνταγογραφούμενο σκεύασμα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί επιλεκτικά στο πεδίο της TRD.

Β. Βότανα/διατροφικοί παράγοντες – nutraceuticals

1. Φυλλικό οξύ (βιταμίνη B_9)

Το φυλλικό προσλαμβάνεται διαιτητικά σαν διυδροφυλλικό (πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αυγά, ήπαρ, νεφρός, σπαράγγια) ή σαν φυλλικό οξύ (συνθετική μορφή, περιέχεται σε βιταμινούχα σκευάσματα ή τεχνητά εμπλουτισμένες τροφές, π.χ. άρτος). Με τη δράση μιας αναγωγάσης (Methylene Tetrahydrofolate Reductase, MTHFR) μετατρέπεται σε L μεθυλοφολικό, τη δραστική μορφή του φυλλικού, η οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επηρεάζει τη σύνθεση των μονοαμινών στον εγκέφαλο. Πλέον λεπτομερειακά, το L μεθυλοφολικό βοηθά στον σχηματισμό του συμπαράγοντα tetrahydrobiopterine (BH4), ο οποίος ενεργοποιεί την υδροξυλάση της τυροσίνης (rate-limiting ένζυμο στη βιοσύνθεση ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης), αλλά και την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (rate-limiting ένζυμο στη βιοσύνθεση της σεροτονίνης). Επίσης, το φυλλικό εμπλέκεται στον καταβολισμό της ομοκυστεΐνης, ενός μεταβολικού προϊόντος το οποίο ανευρίσκεται αυξημένο σε καρδιοπάθειες, νόσο Alzheimer, αλλά και μείζονα κατάθλιψη. Τα επίπεδα του φυλλικού είναι ελαττωμένα στην κατάθλιψη και η ελάττωση αυτή σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή.[56] Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προσθήκη L μεθυλοφολικού σε ασθενείς υπό SSRI ή SNRI βελτιώνει το αποτέλεσμα και επιταχύνει την εμφάνισή του. Σε RCT μελέτη ασθενών με ΜΚΔ που ανταποκρίθηκαν μερικά ή δεν ανταποκρίθηκαν σε αγωγή με SSRI, συγκρίθηκε η προσθήκη μεθυλοφολικού 15 mg/d με εκείνη του PLC.[57] Υπήρξε στατιστικά σημαντική υπεροχή της προσθήκης L μεθυλοφολικού έναντι εκείνης του PLC στα ποσοστά των ανταποκριθέντων. Το περίγραμμα των ΑΕ της προσθήκης φυλλικού είναι πολύ ευνοϊκό. Ασθενείς με ΜΚΔ που θα εμφάνιζαν θετική ανταπόκριση στην προσθήκη φυλλικού είναι αυτοί που εμφανίζουν επιβεβαιωμένα χαμηλά επίπεδα φυλλικού ή L μεθυλοφολικού, οι ανεπαρκώς ανταποκριθέντες στα αντικαταθλιπτικά, αυτοί που έχουν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλά επίπεδα φυλλικού (εξάρτηση αλκοολική, διαταραχή πρόσληψης τροφής, κύηση, νοσήματα του γαστρεντερικού, πιστοποιημένα χαμηλά επίπεδα MTHFR ή Ισπανική/Μεσογειακή προέλευση, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, φάρμακα που παρεμβαίνουν στη μετατροπή του φυλλικού στη δραστική του μορφή – λαμοτριγίνη, βαλπροϊκό), αλλά και οι ασθενείς εκείνοι που προτιμούν την προσθήκη ενός φυσικού προϊόντος με ελάχιστες ή καθόλου ΑΕ.

2. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D (sunshine vitamin) είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία κυρίως συντίθεται στο δέρμα με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UVB), προσλαμβάνεται διαιτητικά (τροφές πλούσιες στη βιταμίνη αυτή είναι ο σολομός και άλλα λιπαρά ψάρια, το μουρουνέλαιο, τα μανιτάρια – ιδιαίτερα εκείνα που εκτέθηκαν σε UVB, το ζωικό λίπος, ο κρόκος του αυγού και τα γαλακτοκομικά) και είναι απαραίτητη για τη μετάλλωση και ανάπτυξη των οστών. Στο δέρμα η 7 δεϋδροχοληστερόλη με την επίδραση της UVB ακτινοβολίας μετατρέπεται σε βιταμίνη D_3, η οποία στο ήπαρ μετατρέπεται σε 25(OH)D_3 και στη συνέχεια στους νεφρούς σε 1,25$(OH)_2D_3$, η οποία αποτελεί και τη βιολογικά δραστική μορφή της εν λόγω βιταμίνης (με μια ημιπερίοδο ζωής 3–21 ώρες). Η βιταμίνη D_2 δομικά ομοιάζει με τη D_3 και απαντάται στους μύκητες, τη μαγιά και κάποια ασπόνδυλα. Ένδεια υφίσταται όταν τα επίπεδα της

25(OH)D είναι <12 ngr/mL (άλλοι ορίζουν ως ανεπάρκεια τα επίπεδα από 21–29 ngr/mL και ως ένδεια τα επίπεδα κάτω των 20 ngr/mL), ενώ τοξικά θεωρούνται τα επίπεδα >150–200 ngr/mL. Παράγοντες κινδύνου για ένδεια βιταμίνης D είναι η μεγάλη ηλικία (>65 ετών), το σκοτεινόχρωμο δέρμα (η μελανίνη ελαττώνει τη σύνθεση βιταμίνη D), η διαβίωση σε περιοχές μακράν του Ισημερινού (μειωμένη ηλιοφάνεια), η παχυσαρκία (BMI>30), η μειωμένη έκθεση στον ήλιο (η διάρκεια της έκθεσης ποικίλλει ανάλογα με την εποχή του έτους, του κλίματος, της ώρας της ημέρας, αλλά και του χρώματος του δέρματος, και είναι από 15 λεπτά έως 3 ώρες), οι ηπατικές διαταραχές, οι νεφρικές διαταραχές και η δυσαπορρόφηση που προκύπτει από παθήσεις του γαστρεντερικού. Το αν η χρήση αντηλιακών με υψηλό δείκτη προστασίας επηρεάζει τη βιοσύνθεση της βιταμίνης D είναι ακόμη και σήμερα ένα αμφιλεγόμενο θέμα.

Ο ρόλος της βιταμίνης D στα ψυχικά νοσήματα υποδηλώνεται από την ύπαρξη υποδοχέων για αυτήν (VDR) σε πολλές περιοχές του ΚΝΣ (ιππόκαμπος, προμετωπιαίος φλοιός, θάλαμος, υποθάλαμος, μέλαινα ουσία κ.ά.), οι οποίες έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια των νοσημάτων αυτών. Οι υποδοχείς εντοπίζονται σε νευρογλοιακά, αλλά και νευρικά κύτταρα. Επιπλέον, οι περισσότερες από τις περιοχές αυτές περιέχουν υδρολάσες, ένζυμα μεταβολισμού της 1,25$(HO)_2$D3, γεγονός δηλωτικό παρακρινούς ή αυτοκρινούς ρόλου της βιταμίνης D για τα κύτταρα των περιοχών αυτών.[58] Η βιταμίνη D ρυθμίζει την έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης, ενζύμου κρίσιμου στη βιοσυνθετική σειρά της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης (rate-limiting enzyme). Επίσης, προωθεί την επιβίωση των μονοαμινεργικών νευρώνων ενισχύοντας την παραγωγή από τα νευρογλοιακά κύτταρα νευροτροφικού παράγοντα που υποστηρίζει την επιβίωση ντοπαμινεργικών νευρώνων του μεσεγκεφάλου και αυξάνει την αντίστασή τους σε νευροτοξικούς παράγοντες (η δράση των οποίων προκαλεί τη νόσο Parkinson). Ακόμη, η βιταμίνη D ενισχύει τη νευρωνική επιβίωση αναστέλλοντας οξειδωτικά μονοπάτια του εγκεφάλου, μέσω αναστολής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (με αποτέλεσμα ελάττωση στον σχηματισμό ελευθέρων ριζών) ή επαγωγής της γ-glutamyl transeptidase (αυξάνοντας την παραγωγή αντιοξειδωτικών). Τέλος η νευροπροστασία από τη βιταμίνη D ίσως απορρέει από ρυθμιστικές επιδράσεις της σε κανάλια ασβεστίου.

Οι επιδημιολογικές μελέτες εκτίμησης της ένδειας βιταμίνης D στην κατάθλιψη έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η 3η National Health & Nutritional Examination Survey, σε δείγμα 7.970 μη ιδρυματοποιημένων κατοίκων των ΗΠΑ, ηλικίας 15–39 ετών, έδειξε ότι άτομα με βιταμίνη D ορού ≤50 nmol/L είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κατάθλιψης από εκείνους με επίπεδα ≥75 nmol/L.[59] Μελέτη 1.282 ενηλίκων Ολλανδών (65–95 ετών) έδειξε ότι τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν 14% χαμηλότερα σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.[60] Εντούτοις, μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από την Κίνα δεν διαπίστωσε σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της κατάθλιψης σε 3.262 άνδρες και γυναίκες 50–70 ετών.[61] Έχουν υπάρξει όμως μελέτες προοπτικής χορήγησης βιταμίνης D σε καταστάσεις ένδειας, στις οποίες παρατηρήθηκε βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Σε RCT μελέτη 441 άτομα ηλικίας 21–70 ετών τυχαιοποιημένα κατανεμήθηκαν σε βιταμίνη D 20.000 IU/week, βιταμίνη D 40.000 IU/week ή PLC για ένα έτος.[62] Άτομα με επίπεδα βιταμίνη D στον ορό <40 nmol/L είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες σε κλίμακες για την κατάθλιψη από εκείνους με επίπεδα >40 nmol/L στο τέλος του έτους, ενώ δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στον βραχίονα του PLC. Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε άτομα με εποχική διαταραχή της διάθεσης και χορήγηση βιταμίνη D. Πέραν της κατάθλιψης έχουν υπάρξει επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης ψυχωτικού τύπου διαταραχών, αλλά και νοητικής δυσλειτουργίας με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ενώ έχει φανεί ότι >50% των ψυχιατρικά νοσηλευόμενων στις ΗΠΑ έχουν ένδεια βιταμίνης D. Για την πρόληψη ένδειας βιταμίνης D προτείνεται η χορήγηση (Institute of Medicine of the National Academies) 400 IU/d για άτομα <70 ετών, 800 IU/d για άτομα >70 ετών, 400 IU/d για εγκύους ή θηλάζουσες, με ανώτερο όριο τις 4.000 IU/d.[63]

Αντενδείξεις στη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D είναι οι κοκκιωματώδεις νόσοι, η σαρκοείδωση, οι οστικές μεταστάσεις και το σύνδρομο Williams. Συμπτώματα τοξίκωσης είναι η κεφαλαλγία, η μεταλλική γεύση, η ναυτία, ο έμετος, η παγκρεατίτιδα, η νεφρασβέστωση και η εναπόθεση ασβεστίου στα οστά, και παρατηρούνται σε δόσεις έως 2000 IU/d.

3. SAMe (S-Αδενοσυλομεθειονίνη)

Η SAMe είναι ουσία του οργανισμού (μη προσλαμβανόμενη διά της τροφής), η οποία βοηθά στην παραγωγή και ρύθμιση ορμονών, και τη διατήρηση των κυτταρικών μεμβρανών. Συνθετική της μορφή διατίθεται ως συμπλήρωμα διατροφής (στις ΗΠΑ) ή συνταγογραφούμενη ουσία (σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες). Λαμβάνεται per os, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια και χρησιμοποιείται σε πλήθος νοσολογικών οντοτήτων, παθολογικών (οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία, χολόσταση, αλκοολική ηπατοπάθεια, συμπτωματολογία της εμμηνόπαυσης, ημικρανία, πολλαπλή σκλήρυνση, ινομυαλγία, χολόσταση, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, διακοπή καπνίσματος), αλλά και ψυχιατρικών (κατάθλιψη, σχιζοφρένεια – ιδία επί επιθετικότητας, ADHD, νόσος Alzheimer, σεξουαλική δυσλειτουργία από αντικαταθλιπτικά). Η τεκμηρίωση για την πληθώρα αυτών των χρήσεων δεν είναι πάντοτε επαρκής.

Στο πεδίο της κατάθλιψης υπάρχουν μελέτες σύγκρισης της ουσίας με PLC και αντικαταθλιπτικά, αλλά και

συγχορήγησης με αντικαταθλιπτικά.[64] Από τις μελέτες αυτές προκύπτει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, απαιτείται όμως περαιτέρω τεκμηρίωση. Επί του παρόντος, προτείνεται χρήση της ουσίας όταν οι άλλες παρεμβάσεις κρίθηκαν αναποτελεσματικές ή υπάρχουν θέματα ασφάλειας/ανεκτικότητας (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια). Αφού τα αντικαταθλιπτικά μειώνουν τα επίπεδα της SAMe, η προσεκτική συμπληρωματική χορήγησή της ίσως είναι χρήσιμη. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της SAMe στην κατάθλιψη είναι άγνωστος, αν και φαίνεται να αυξάνει την ανακύκληση (turnover) της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Οι γενικότερες δράσεις της ουσίας εμπλέκονται στη σύνθεση της γλουταθειόνης, στη δημιουργία πολυαμινών στη σύνθεση σαρκοσίνης, στη μετατροπή της νοραδρεναλίνης σε αδρεναλίνη και στον αναβολισμό και καταβολισμό των μονοαμινεργικών νευρομεταβιβαστών.[65,66] Επίσης, φαίνεται να δρα οδωτικά στην έκφραση του γονιδίου του BDNF. Είναι άγνωστη ακόμη η βέλτιστη δόση για την κατάθλιψη, αν και χρησιμοποιούνται δόσεις της τάξης των 1.600 mg/d. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση στη δόση αυτή, κρίνεται σκόπιμος ο διπλασιασμός της. Το περίγραμμα ΑΕ της ουσίας είναι καλό (ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ήπια αυπνία, άγχος, ευερεθιστότητα, εφίδρωση), απαιτείται όμως προσοχή στο ενδεχόμενο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Σε συγχορήγηση με αντικαταθλιπτικά (αλλά και ΑΨ, ψυχοδιεγερτικά, ναρκωτικά - μεπεριδίνη, τραμαδόλη) υπάρχει πιθανότητα πρόκλησης συνδρόμου σεροτονίνης, ενώ σε συγχορήγηση με L-Dopa μειώνεται το αντιπαρκινσονικό αποτέλεσμα. Η ουσία επάγει συμπτώματα μανίας και συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Τέλος, σε άτομα με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού, υπάρχει η πιθανότητα λοίμωξης από πνευμονοκύστη (η SAMe ενισχύει την ανάπτυξη του βακτηριδίου αυτού).

4. Hypericum perforatum (St. John's wort)

Το υπερικό το διάτρητο (σπαθόχορτο) είναι ανθοφόρο φυτό γνωστό από παλιά για τις ιαματικές ιδιότητες των εκχυλισμάτων του. Η ονομασία του υπερικό (υπέρ + εικόνα), αν και η ορθογραφία δεν την επιβεβαιώνει, από την εθιμική συνήθεια να τοποθετούν άνθη πάνω από τις εικόνες του σπιτιού κατά την εορτή του Αγίου Ιωάννη για να αποφεύγεται το κακό (επιπλέον, υπήρχε ευρεία προχριστιανική χρήση του φυτού). Ο προσδιορισμός διάτρητο από τα στίγματα των φύλλων του, τα οποία αναδεικνύονται ιδιαίτερα όταν τοποθετηθούν μπροστά στο φως (διάτρητη όψη). Αναφέρεται από τον Γαληνό και τον Διοσκουρίδη σαν διουρητικό, επουλωτικό (π.χ. των πληγών από σπαθί, εξ ου και σπαθόχορτο), εμμηναγωγό και αιμοστατικό. Ευρέως συνταγογραφείται σε Κίνα και Ευρώπη για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας κατάθλιψης, αλλά και των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (hot flashes). Πολύ δημοφιλής ουσία θεωρείται συχνά "nature's Prozac". Δραστικές ουσίες του βοτάνου (το εκχύλισμα του οποίου περιέχει περισσότερες από 20 ουσίες) είναι η *υπερφορίνη* και η *υπερισίνη*, με την πρώτη να αναστέλλει τη μονοαμινική επαναπρόσληψη (και των τριών αμινών). Οι προτεινόμενες δόσεις είναι 500–900 mg/d και η δραστικότητα της ουσίας σαφώς σχετίζεται με το περιεχόμενό της σε υπερφορίνη. Μετα-ανάλυση 7 κλινικών δοκιμών (N=3.808) έναντι SSRIs, έδειξε συγκρίσιμο ποσοστό ανταπόκρισης και ύφεσης, ενώ οι διακοπές της αγωγής λόγω ΑΕ ήταν λιγότερες για το St. John's wort.[67] Η διάρκεια των μελετών της μετα-ανάλυσης ήταν από 4–12 εβδομάδες, άρα, υπάρχει προβληματισμός για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα (όπως και για την αποτελεσματικότητα του St. John's wort στη σοβαρή κατάθλιψη). Ανεπιθύμητες ενέργειες του βοτάνου είναι: αϋπνία, ζωηρά όνειρα, ακαθησία, ευερεθιστότητα, γαστρική δυσφορία, διάρροια, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροστομία, κόπωση, εξάνθημα. Αναφέρεται αντίδραση φωτοευαισθησίας (κυρίως σε μεγάλες δόσεις) ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται τοπικά. Δεν ενδείκνυται για τη διπολική κατάθλιψη (κίνδυνος επαγωγής μανίας), ούτε για τη νόσο Alzheimer (την επιδεινώνει). Προτείνεται η διακοπή της (15η προ) προεγχειρητικά. Το St. John's wort επάγει το CYP_{450} 3A4, άρα ενισχύει τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων (υπενθυμίζεται ότι το ισοένζυμο 3A4 συμμετέχει στον οξειδωτικό μεταβολισμό του 50% και πλέον των φαρμάκων), και επί γυναικών το CYP_{450}1A2. Η συγχορήγηση του St. John's wort με σεροτονινεργικές ουσίες (SSRIs, SNRIs, τριπτάνες, οπιοειδή, ψυχοδηλωτικά) είναι πιθανό να προκαλέσει σύνδρομο σεροτονίνης. Με βάση το προηγούμενο, το St. John's wort χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ήπια/μέτρια κατάθλιψη.

5. ω3 λιπαρά οξέα

Η χρήση τους περιγράφηκε ήδη προηγουμένως (στο πεδίο των συγχορηγούμενων ουσιών).

Γ. Αντιφλεγμονώδη ή ανοσοτροποποιητικά φαρμάκων

Στην εξέλιξη της κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που υπόκεινται της κατάθλιψης, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ αυτής και των φλεγμονωδών διεργασιών. Αρχικά, φάνηκε ότι η κατάθλιψη συχνά συνυπάρχει με πλειάδα φλεγμονωδών νόσων (20% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο έχουν ΜΚΔ, ο σακχαρώδης διαβήτης διπλασιάζει τον κίνδυνο για κατάθλιψη, έως και 70% των πασχόντων από αυτοάνοσα νοσήματα – ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα –έχουν κατάθλιψη, 15–20% των καρκινοπαθών έχουν κατάθλιψη). Επίσης, στο πλαίσιο της κατάθλιψης υπάρχει αύξηση βιοδεικτών φλεγμονής (περιφερικοί δείκτες φλεγμονής – όπως IL-6, IL-1β, CRP και TNFα – είναι αυξημένοι σε κατά τα άλλα υγιή άτομα με ΜΚΔ, ενώ μετα-ανάλυση 24

μελετών προσδιορισμού κυτταροκινών σε ασθενείς με κατάθλιψη έδειξε σημαντικά υψηλότερες τιμές TNFa και IL6 σε σύγκριση με μάρτυρες).[68]

Επιπλέον, έχει φανεί ότι έκθεση σε ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες αυξάνει τον κίνδυνο για κατάθλιψη (χορήγηση ιντερφερόνης α για ηπατίτιδα C, μελάνωμα, CA νεφρών, αιματολογικές κακοήθειες ή κονδυλώματα: το 16–58% των ασθενών αναπτύσσουν κατάθλιψη),[69] ενώ το στρες κινητοποιεί προφλεγμονώδεις οδούς (το οξύ και το χρόνιο στρες συνοδεύεται από αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ελάττωση των αντιφλεγμονωδών). Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν την IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase, εξωηπατικό ένζυμο), η οποία αποδομεί την τρυπτοφάνη προς την πλευρά της παραγωγής κυνουρενίνης (και όχι, όπως η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης, προς την παραγωγή σεροτονίνης). Η κυνουρενίνη κατά προτίμηση διεγείρει τα μικρογλοιακά κύτταρα (έναντι των αστροκυττάρων), εντός των οποίων μετατρέπεται σε κινολινικό οξύ, το οποίο διεγείρει τους NMDA υποδοχείς. Δηλαδή, στο πλαίσιο προφλεγμονωδών καταστάσεων (οι οποίες κινητοποιούνται από το οξύ ή το χρόνιο στρες), υπάρχει μια γλουταμινεργική υπερεπάρκεια και μια σεροτονινεργική ένδεια, που αποτελούν το υπέδαφος της κατάθλιψης. Τα αντικαταθλιπτικά, πέραν της βελτίωσης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (άσχετα αν αυτή προκλήθηκε μέσω κινητοποίησης φλεγμονωδών διεργασιών ή όχι), μειώνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-, IL-6, TNF-a, INF-γ). Σε μετα-ανάλυση των επιδράσεων των αντικαταθλιπτικών στα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών[70] διαπιστώθηκε επίδραση στα επίπεδα της IL-1b και πιθανώς σε εκείνα της IL-6.

1. Αντιφλεγμονώδη - cyclooxygenase-2 (COX-2) αναστολείς, ακετυλοσαλυκικό οξύ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) αναστέλλουν τις κυκλοοξεγενάσες (COX1 και COX2), ένζυμα απαραίτητα στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών (ουσιών που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση). Οι COX2 αναστολείς επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα τη σεροτονινεργική νευρομεταβίβαση (αυξάνουν για παράδειγμα τη σεροτονίνη στον προμετωπιαίο φλοιό). Σε άτομα με ΜΚΔ, RCT προσθήκης celecoxib σε ρεμποξετίνη (NRI ουσία) έδειξε ενίσχυση του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος.[71] Επίσης, καλά αποτελέσματα υπήρξαν από την προσθήκη celecoxib σε φλουοξετίνη ή σερτραλίνη. Μετα-ανάλυση 4 μελετών της celecoxib (N=150) επιβεβαίωσε τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, αν και οι ερευνητές ανέφεραν ότι απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση.[72] Άλλη μετα-ανάλυση 14 μελετών (10 με ΜΣΑΦ και N=4.258 και 4 με αναστολείς κυτταροκινών και N=2.004) επίσης έδειξε θετικά αποτελέσματα.[73] Και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) έχει μελετηθεί. Σε RCT 8 ετών σε ασθενείς με ΜΚΔ (N=100) έγινε προσθήκη ASA ή PLC σε αγωγή με σερτραλίνη. Το αποτέλεσμα στον βραχίονα σερτραλίνη + ASA υπήρξε σημαντικά καλύτερο.[74]

2. Statins

Οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση (π.χ. μειώνουν τα επίπεδα της CRP), μάλλον λόγω ελάττωσης της LDL, η οποία ισχυρά κινητοποιεί τη φλεγμονή. Σε μετα-ανάλυση τριών RCT τριών στατινών (λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη) διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις κλίμακες για την κατάθλιψη όταν συγχορηγήθηκαν με φλουοξετίνη ή σιταλοπράμη.[75] ΑΕ της αγωγής με στατίνες είναι: κεφαλαλγία, μυαλγίες (σπάνια ραβδομυόλυση), αδυναμία, ζάλη, εξάνθημα, ηπατική βλάβη, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα. Σπάνια έχουν αναφερθεί διαταραχές μνήμης και σύγχυση. Επίσης, υπάρχει το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα (π.χ. ουσίες που αναστέλλουν το CYP_{450} 3A4). Με δεδομένη τη μικρή αποτελεσματικότητα των στατινών στη συγκεκριμένη χρήση, αλλά και του ενδεχόμενου ΑΕ ή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, η χρήση τους περιορίζεται (σαν add on treatment) σε ασθενείς με TRD και δυσλιπιδαιμία.

Δ. Πρακτικές με χρήση συσκευών (ECT, rTMS, φωτοθεραπεία)

Όσον αφορά σε αυτές τις θεραπείες γίνεται εκτενής αναφορά σε άλλα άρθρα του παρόντος τεύχους.

Βιβλιογραφία

1. Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004, 13:60–68, doi: 10.1002/mpr.166
2. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR et al. No health without mental health. *Lancet* 2007, 370:859–877, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61238-0
3. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015, 76:155–162, doi: 10.4088/JCP.14m09298
4. Li-Min Xin, Chen L, Su YA, Yang FD, Wang G, Fang YR et al. Risk Factors for Recent Suicide Attempts in Major Depressive Disorder Patients in China: Results from a National Study. *Front Psychiatry* 2018, 9:300, doi: 10.3389/fpsyt.2018.00300
5. Bremmer JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157:115–118, doi: 10.1176/ajp.157.1.115
6. Nasrallach HA. Premature Mortality Across Most Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry* 2019, 18:9–10,12,34
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596

8. American Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines. Available from: https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines
9. Thase ME. Introduction: defining remission in patients treated with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(Supp 22):3–6, PMID: 10634348
10. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006, 163:148–150, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.148
11. Mendlewicz J. Towards achieving remission in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008, 10:371–375, doi: 10.31887/DCNS.2008.10.4/jmendlewicz
12. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH, Fava M, Warden D, Wisniewski SR et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med* 2010, 40:41–50, doi: 10.1017/S0033291709006011
13. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Baroka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995, 25:1171–1180, doi: 10.1017/s0033291700033146
14. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003, 160:237, doi: 10.1176/appi.ajp.160.2.237
15. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, 19:34–40, doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.08.009
16. Keller MB, Boland RJ. Implication of failing to achieve successful long term maintenance treatment of acute unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1998, 44:348–360, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00110-3
17. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:e06, PMID: 17388700
18. Tran AN, Ishino R. Antidepressants: Is a higher dose always better? *Current Psychiatry* 2021, 20:39–42, doi: 10.12788/cp.0102
19. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008, 63:699–704, doi: 10.1016/j.biopsych.2007.08.010
20. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment Resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273
21. Si T, Wang P. When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression? *Shanghai Arch Psychiatry* 2014, 26:357–359, doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.214152
22. Papakostas GI. Managing Partial Response or Nonresponse: Switching, Augmentation and Combination Strategies. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:16–25, doi: 10.4088/JCP.8133su1c.03
23. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19:427–434, doi: 10.1097/00004714-199910000-00006
24. Bauman P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baetting D, Lambert S et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16:307–314, doi: 10.1097/00004714-199608000-00006
25. Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR,Lock T et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995, 166:80–86, doi: 10.1192/bjp.166.1.80
26. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from RCTs. *J Affec Disorders* 2004, 79:137–147, doi: 10.1016/S0165-0327(02)00404-4
27. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003, 69:477–485, doi: 10.1016/j.plefa.2003.08.020
28. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:842–848, doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830090090013
29. Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes R. Modafinil augmentation of SSRI therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007, 19:153–159, doi: 10.1080/10401230701464858
30. Landén M, Björling G, Agren H, Fahlén T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:664–668, PMID: 9921700
31. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:87–94, doi: 10.4088/jcp.v69n0112
32. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:403–407, doi: 10.4088/jcp.v64n0407
33. Pope Jr HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003, 160:105–111, doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.105
34. Dunbar G, Kuchibhatla R, Kumar R. Mecamylamine as an augmentation treatment for depressive patients who were non-responders to citalopram. Poster presented at 19th ECNP Congress. September 16–20 2006, Paris
35. Papakostas G, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:826–831, doi: 10.4088/jcp.v68n0602
36. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Giovane CD et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015, 18:pyv060, doi: 10.1093/ijnp/pyv060
37. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997, 58(Suppl 13): 23–29, PMID:9402916
38. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999, 9:83–91, doi: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2
39. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:649–659, doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2
40. Fava M, Dirks B, Freeman MP, Papakostas GI, Shelton R, Thase ME et al. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adjunctive Pimavanserin in Patients With Major Depressive Disorder and an Inadequate Response to Therapy (CLARITY). *J Clin Psychiatry* 2019, 80:19m12928, doi: 10.4088/JCP.19m12928
41. Acadia Pharmaceuticals Inc. ACADIA Pharmaceuticals announces topline results from the Phase 3 CLARITY study evaluating pimavanserin for the adjunctive treatment of major depressive disorder. News release. Published July 20, 2020. Available from: https://ir.acadia-pharm.com/news-releases/news-releasedetails/acadia-pharmaceuticals-announces-top-line-resultsphase-3-0
42. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrom CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive Drugs and Risk of Depression: A Nationwide

Population-Based Study. *Hypertension* 2020, 76:1263–1279, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605

43. Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 12:2859–2867, doi: 10.2147/NDT.S117146
44. Hasselmann H. Scopolamine and depression: a role for muscarinic antagonism? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014, 13:673–683, doi: 10.2174/1871527313666140618105710
45. Drevets WC, Zarate CA Jr, Furey ML. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. *Biol Psychiatry* 2013, 73:1156–1163, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.031
46. Khajavi D, Farokhnia M, Modabbernia A, Ashrafi M, Abbasi SH, Tabrizi M et al. Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:1428–1433, doi: 10.4088/JCP.12m07706
47. Zhou J, Wang W, Yang J, Zhu X, Feng L, Xiao L et al. Scopolamine augmentation of a newly initiated escitalopram treatment for major depressive disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019, 20:33, doi: 10.1186/s13063-018-3132-3
48. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz,T, Schmidt T et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res* 2012, 46:574–581, doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.027
49. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA; a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res* 2014, 52:1–6, doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.11.006
50. Allergan. OnabotulinumtoxinA as treatment for major depressive disorder in adult females (Cited October 26, 2018). Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116361
51. Block TS, Kushner H, Kalin N, Nelson C, Belanoff J, Schatzberg A. Combined analysis of mifepristone for psychotic depression: plasma levels associated with clinical response. *Biol Psychiatry* 2018, 84:46–54, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.01.008
52. Rothschild AJ. Challenges in the Treatment of Major Depressive Disorder With Psychotic Features. *Schizophr Bull* 2013,39:787–796, doi: 10.1093/schbul/sbt046
53. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:149–157, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3998
54. Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Ehrich E, Martin WF, Memisoglu A et al. Opioid system modulation with buprenorphine/samidorphan combination for major depressive disorder: two randomized controlled studies. *Mol Psychiatry* 2020, 25:1580–1591, doi: 10.1038/s41380-018-0284-1
55. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2016, 77:e457–466, doi: 10.4088/JCP.15r09984
56. Ginsberg LD, Oubre AY, Daoud YA. L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode. *Innov Clin Neurosci* 2011, 8:19–28, PMID: 21311704
57. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012, 169:1267–1274, doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114
58. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005, 29:21–30, doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
59. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010, 3:29, doi: 10.1186/1755-7682-3-29
60. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:508–512, doi: 10.1001/archpsyc.65.5.508
61. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middleaged and elderly Chinese. *J Affect Disord* 2009, 11: 240–243, doi: 10.1016/j.jad.2009. 02.002
62. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008, 264:599–609, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x
63. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1080S–1086S, doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S
64. Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Bolognesi S, Goracci A, Koukouna D, Rossi R, Fagiolini A. S-Adenosylmethionine (SAMe) in major depressive disorder (MDD): a clinician-oriented systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2020, 19:50, doi: 10.1186/s12991-020-00298-z
65. Gao J, Cahill CM, Huang X, Roffman JL, Lamon-Fava S, Fava M et al. S-Adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics* 2018, 15:156–175, doi: 10.1007/s13311-017-0593-0
66. De Berardis D, Orsolini L, Serroni N, Girinelli G, Iasevoli F, Tomasetti C et al. A comprehensive review on the efcacy of S-Adenosyl-l-methionine in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016, 15:35–44, doi: 10.2174/1871527314666150821103825
67. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2017, 210:211–221, doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048
68. Krishnadas R. Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012, 83:495–502, doi: 10.1136/jnnp-2011– 301779
69. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:41–48, doi: 10.4088/jcp.v66n0106
70. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:2452–2459, doi: 10.1038/npp.2011.132
71. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006, 11:680–684, doi: 10.1038/sj.mp.4001805
72. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014, 48:79–85, doi: 10.1016/j. pnpbp.2013.09.006
73. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014, 71:1381–1391, doi: 10.1001/ jamapsychiatry.2014.1611
74. Sepehrmanesh Z, Fahimi H, Akasheh G, Davoudi M, Gilasi H, Ghaderi A. The effects of combined sertraline and aspirin therapy on depression severity among patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Electron Physician* 2017, 9:5770–5777, doi: 10.19082/5770
75. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, Brownstein DJ, Berk M. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016, 200:235–242, doi: 10.1016/j.jad.2016.04.047

Special article

Treatment resistant depression: Challenges and therapeutic choices

Charalampos Touloumis

Psychiatric Hospital of Attica, Haidari, Athens, Greece

ABSTRACT

Treatment resistant depression is associated with serious and persistent symptomatology, chronic course, reduced quality of life, high rates of comorbidity with medical conditions or other mental disorders, increased indirect health care cost, increased suicidality and risk for hospitalization, negative impact to patients' functioning and occupation and poor treatment outcomes in general. The concept of treatment resistant depression emerged in the 1970s to describe a group of patients suffering from major depressive disorder who failed to reach remission of symptoms after at least two trials with antidepressant (efficient regarding dosage, compliance, and duration). Despite the introduction of many antidepressants over the following years, a large proportion of depressed patients fail to respond to available treatments, and this constitutes a continuing therapeutic challenge.

KEYWORDS: Treatment resistance, depression, antidepressants, augmentation, remission.

Corresponding author: Charalampos Touloumis, Psychiatric Hospital of Attica, 374 Athinon Ave., GR-124 62 Haidari, Athens, Greece • e-mail: touloumisc@gmail.com

hhttps://doi.org/10.22365/jpsych.2021.048 / Psychiatriki 2021, 32:S32–S43

Ειδικό άρθρο

Κλινικά χαρακτηριστικά της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης και η αντιμετώπισή της

Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης,[1] Εύα-Μαρία Τσαπάκη,[2,3] Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης[1]

[1]*Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,*

[2]*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη,*

[3]*Ψυχιατρική Κλινική «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή. Η διπολική κατάθλιψη, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων. Η διάγνωση της διπολικής κατάθλιψης είναι δυνατόν να καθυστερήσει από 8 έως10 χρόνια. Η αιτία αυτής της καθυστέρησης συνίσταται κυρίως στο γεγονός ότι τόσο τα υπομανιακά όσο και τα μανιακά επεισόδια καθυστερούν να εμφανιστούν στην πορεία της διαταραχής. Κατά συνέπεια είναι αναγκαία η κατά το δυνατόν πιο έγκαιρη διαφορική διάγνωση αυτής της κλινικής οντότητας έναντι της μονοπολικής κατάθλιψης με σκοπό την αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Η διαφορική αυτή διάγνωση στηρίζεται σε ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά της διπολικής κατάθλιψης, τα οποία συχνά είναι δύσκολο να ξεχωρίσουν από τα αντίστοιχα της μονοπολικής κατάθλιψης και κατά συνέπεια είναι απαραίτητη η γνώση ειδικών κριτηρίων που τα διαφοροποιούν σε κάποιον βαθμό ποιοτικά ή/και ποσοτικά. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι η ημερήσια διακύμανση της διάθεσης, οι πολλαπλές σωματικές αιτιάσεις, η ψυχοκινητική επιβράδυνση, τα ψυχωτικά στοιχεία (παραληρητικές ιδέες και αντιληπτικές διαταραχές σύντονες ή μη σύντονες με τη διάθεση), η διαταραχή ορισμένων σωματικών λειτουργιών μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται οι κιρκάδιοι ρυθμοί, η σεξουαλική επιθυμία, ο ύπνος και η όρεξη, διαταραχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της διπολικής κατάθλιψης βασίζεται στις γνωστές από τη μονοπολική κατάθλιψη επιλογές (όπως είναι η χρήση αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωτικών και ορισμένων αντιεπιληπτικών παραγόντων) και συνδυασμούς τους, ενώ εμπλουτίζεται κατά τα τελευταία χρόνια με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες αλλά και μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις. Στους νέους φαρμακευτικούς παράγοντες κυρίαρχη θέση κατέχουν οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές και από αυτούς η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναισθητικές δόσεις ερευνάται ιδιαίτερα κατά τα τελευταία χρόνια. Στις μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβάνονται μέθοδοι όπως είναι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), η στέρηση ύπνου και η φωτοθεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διπολική κατάθλιψη, κλινική εικόνα, διαφορική διάγνωση, φαρμακευτική θεραπεία, μη φαρμακευτικές θεραπείες.

Εισαγωγή

Το φάσμα των διπολικών διαταραχών αποτελείται από σχετικά συχνές και σοβαρές ψυχικές διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από σημαντική νοσηρότητα αλλά και θνησιμότητα.[1] Συγκεκριμένα, η διπολική διαταραχή (ΔΔ) προσβάλλει περίπου 45 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως.[2] Από πολλών ετών γίνονται προσπάθειες ακριβούς περιγραφής των νοσολογικών οντοτήτων αυτού του φάσματος με σκοπό την ακριβή ταξινόμηση και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Στο πλαίσιο αυτό η διάκριση της φύσης των καταθλιπτικών επεισοδίων αποτελεί την κυριότερη πρόκληση. Ενώ

Συγγραφέας επικοινωνίας: Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης, Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 21 Θεσσαλονίκη, Διεύθυνση e-mail: gregkarakatsoulis@gmail.com

ένα μανιακό επεισόδιο επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση της ΔΔ, αντιθέτως τα καταθλιπτικά επεισόδια απαιτούν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μονοπολικής ή διπολικής κατάθλιψης (ΔΚ).[3]

Τα περισσότερα ταξινομικά συστήματα κατατάσσουν την κατάθλιψη ως ενιαίο σύνδρομο διαχωρίζοντας απλώς τη βιολογική έναντι της ψυχογενούς αιτιοπαθογένειας χωρίς να προτείνουν σαφώς διατυπωμένα κριτήρια διπολικής ή μονοπολικής κατάθλιψης. Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη ΔΔ. Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία παρουσιάζει αντοχή στη θεραπεία με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Επιπλέον, το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρουσιάζει συχνά μία χρονική καθυστέρηση που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες.[4,5] Η ΔΚ ειδικότερα, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων.[5] Η επαγωγή ταχείας εναλλαγής των φάσεων είναι συνήθης στους ασθενείς με ΔΔ οι οποίοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, και ο υποκείμενος φαρμακολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.[6]

Τη διαφορική διάγνωση επομένως ευνοούν παρατηρήσεις όπως ότι στο 15% περίπου των ασθενών με ΔΔ της διάθεσης τα καταθλιπτικά επεισόδια εισβάλλουν οξέως[4] καθώς και ότι ειδικότερα για τις γυναίκες το πρώτο επεισόδιο της διάθεσης σε περίπτωση ΔΔ είναι συνηθέστερα καταθλιπτικό.[7,8] Επιπλέον τα επεισόδια ΔΚ διακρίνονται από έναν αριθμό σημείων και συμπτωμάτων μεταξύ των οποίων προεξάρχει πέραν της καταθλιπτικής διάθεσης και η ανηδονία.[9] Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΚ σε σύγκριση με εκείνα της μονοπολικής παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed/Medline έως τις 31 Οκτωβρίου 2021 χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους βασικούς όρους: "bipolar depression» [Όροι MeSH] AND "clinical picture" [Όροι MeSH] AND "treatment resistant" [Όλα τα πεδία] AND "differential diagnosis" [Όλα τα πεδία] AND "pharmaceutical therapy" [Όλα τα πεδία] OR "non-pharmaceutical therapies".

Δύο συγγραφείς (ΓΚ και ΕΜΤ) εξέτασαν τα εξαγόμενα άρθρα και αποφάσισαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια για την ένταξή τους ήταν τα εξής: Αγγλική γλώσσα· συστηματικές αναθεωρήσεις· ερευνητικό θέμα που αφορά στην κλινική εικόνα της ΔΚ και τις θεραπευτικές της προσεγγίσεις, φαρμακευτικές ή μη· ενήλικοι συμμετέχοντες. Πρωταρχική έκβαση ήταν η περιγραφή της κλινικής συμπτωματολογίας της ΔΚ, η οποία είναι κατά τις πλείστες περιπτώσεις ανθεκτική στη θεραπεία της καθώς και η φαρμακευτική και μη αντιμετώπισή της.

Τα άρθρα που συλλέχθηκαν στη συνέχεια εξετάστηκαν διεξοδικά ως προς το περιεχόμενο, για να επιβεβαιωθεί ότι πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Οι αναφορές στα άρθρα που ανακτήθηκαν σαρώθηκαν για να εντοπιστούν πρόσθετες σχετικές μελέτες. Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε άρθρο: Η κλινική εικόνα της ανθεκτικής στη θεραπεία ΔΚ και η αποτελεσματική θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Τυχόν ασυμφωνίες σχετικά με τη συμπερίληψη άρθρων και την εξαγωγή δεδομένων επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ όλων των συγγραφέων.

Η κλινική εικόνα της διπολικής κατάθλιψης

Γενική συμπτωματολογία και διαφορική διάγνωση της ΔΚ

Η συμπτωματολογία της ΔΚ είναι επίμονη και διαρκής (με εξαίρεση τις ηπιότερες περιπτώσεις κατά τις οποίες διακυμαίνεται ακόμη κι εντός του 24ώρου – τυπικά το

Πίνακας 1. Σύγκριση κλινικών χαρακτηριστικών της διπολικής και της μονοπολικής κατάθλιψης.

Διπολική κατάθλιψη	Μονοπολική Κατάθλιψη
Συνήθως: –Έναρξη σε μικρότερη ηλικία –Παρουσία ψυχοκινητικής διέγερσης ή επιβράδυνσης	Συνήθως: –Έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία –Απουσία ψυχοκινητικής διέγερσης
Συνήθως λιγότερο: Άγχος, όρεξη και απώλεια σωματικού βάρους, σωματικές αιτιάσεις, αρχική αϋπνία	Συνήθως περισσότερο: Άγχος, όρεξη και απώλεια σωματικού βάρους, σωματικές αιτιάσεις, αρχική αϋπνία
Συνήθως περισσότερο: Αίσθημα τάσης, υπερβολικός φόβος, ευερεθιστότητα, τελική αϋπνία, επιλόχεια έναρξη, άτυπα χαρακτηριστικά, υπερυπνία, ψυχωτικά στοιχεία, κατάχρηση ουσιών, ποικιλία συμπτωματολογίας σε διαφορετικά επεισόδια, ευμεταβλητότητα των συμπτωμάτων εντός του ίδιου επεισοδίου, οικογενειακό ιστορικό	Συνήθως λιγότερο: Αίσθημα τάσης, υπερβολικός φόβος, ευερεθιστότητα, τελική αϋπνία, επιλόχεια έναρξη, άτυπα χαρακτηριστικά, υπερυπνία, ψυχωτικά στοιχεία, κατάχρηση ουσιών, ποικιλία συμπτωματολογίας σε διαφορετικά επεισόδια, ευμεταβλητότητα των συμπτωμάτων εντός του ίδιου επεισοδίου, οικογενειακό ιστορικό

Τροποποιημένος κατόπιν αδείας από Fountoulakis KN. Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression[29]

πρωί ή το απόγευμα). Ταυτόχρονα οι πάσχοντες παρουσιάζουν αδυναμία αναγνώρισης των συναισθημάτων τους και είναι δυνατόν ακόμη και να αδυνατούν να κλάψουν. Σταδιακά ωθούνται στην κοινωνική απόσυρση και στην ανηδονία, η οποία αποτελεί την αδυναμία βίωσης της ευχαρίστησης.[10] Προοδευτικά είναι δυνατόν να ακολουθήσει συμπτωματολογία αποπροσωποποίησης ή/και αποπραγματοποίησης με ψυχωτικού τύπου χροιά ενώ παράλληλα η λειτουργία της κρίσης μπορεί να παρουσιάζει έκπτωση.[11]

Η διάθεση στο 64–72% των ασθενών με ΔΚ παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση[12,13] και περίπου στο 60% του ίδιου πληθυσμού αναφέρονται πολλαπλά σωματικά συμπτώματα, όπως προκάρδιο άλγος, κεφαλαλγία, επιγαστραλγία χωρίς να τεκμηριώνεται η διάγνωση αντίστοιχης σωματικής νόσου. Αξιοσημείωτο είναι επίσης και το ποσοστό των ατόμων με ΔΚ που παρουσιάζουν ευερεθιστότητα (περίπου το 75%).[14] Στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού ψυχοκινητική επιβράδυνση, παρατηρείται μία άτονη στάση, διαρκής κι επίμονη κόπωση τόσο σωματική όσο και πνευματική, μειωμένη βλεμματική επαφή, αναποφασιστικότητα και ο λόγος τους είναι ποσοτικά μειωμένος. Αρκετές φορές η ψυχοκινητική επιβράδυνση είναι τέτοιου βαθμού, που η κλινική συνέντευξη καθίσταται δύσκολη και η κατάσταση –ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς– μπορεί να απαιτήσει διαφορική διάγνωση από οργανικής αιτιολογίας (ανοϊκόμορφα) σύνδρομα.[15]

Στα 3/4 των ασθενών αυτών τόσο η ψυχοκινητική επιβράδυνση όσο και η εύκολη κόπωση αποτελούν την κυρίαρχη συμπτωματολογία και στην πλειονότητά τους είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση της συνύπαρξης τόσο διέγερσης όσο και ψυχοκινητικής επιβράδυνσης.[16] Μέρος της βιβλιογραφίας υποστηρίζει πως αυτή η επιβράδυνση αποτελεί το πυρηνικό κλινικό χαρακτηριστικό της ΔΚ εξαιτίας της σοβαρής έκπτωσης τόσο της σωματικής όσο και της νοητικής λειτουργικότητας που αυτή επιφέρει.[17]

Όσον αφορά στο περιεχόμενο της καταθλιπτικής σκέψης, αυτό συνήθως συνίσταται στη λεγόμενη αρνητική τριάδα (αρνητικές δηλαδή εκτιμήσεις για τον εαυτό, τον κόσμο και το μέλλον). Σύμφωνα με τη Γνωσιακή θεωρητική προσέγγιση αυτή η αρνητική τριάδα κατέχει κεντρική θέση στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης. Η διαταραχή της λειτουργίας της σκέψης συμπεριλαμβάνει εν πολλοίς τη χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση, ιδέες απώλειας-αποστέρησης, υποχονδριακού περιεχομένου, πτωχείας, αυτομομφής και παθολογικής ενοχής, καταστροφής, απαισιοδοξίας-απελπισίας, αίσθημα αβοήθητου, παθητικές ιδέες θανάτου ή ακόμη και ανοικτό αυτοκτονικό ιδεασμό, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποκτήσει καθαρά παραληρητικό χαρακτήρα.[18]

Έχει υποστηριχτεί ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη που παρουσιάζουν ψυχωτικά στοιχεία, τείνουν συχνότερα στην πορεία της διαταραχής να αποδεικνύονται πάσχοντες από ΔΔ σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αυτού του τύπου τη συμπτωματολογία.[19] Η διαπίστωση αυτή φαίνεται να υποστηρίζεται και στατιστικά.[20] Οι παραληρητικές ιδέες συγκεκριμένα, παρατηρούνται στο 12–66% των ασθενών με ΔΚ.[21–24] Εκτός των προαναφερθέντων (με περιεχόμενο υποχονδριακό, καταστροφής, πτωχείας) παρατηρείται και μία ειδική μορφή παραληρητικών ιδεών με μηδενιστικό περιεχόμενο. Αυτές οι ιδέες σχετίζονται με την απουσία μελών του σώματος και είναι γνωστές με τον όρο «σύνδρομο Cotard» (από το όνομα του Jules Cotard, 1840–1889, ο οποίος τις περιέγραψε πρώτος το 1880). Οι παραληρητικές αυτές ιδέες είναι σύντονες με τη διάθεση ωστόσο δεν είναι απίθανη και η ύπαρξη μη σύντονων ιδεών. Τέτοιες είναι, για παράδειγμα, οι ιδέες δίωξης ή/και επιβουλής, οι οποίες δεν μπορούν να συσχετιστούν με την καταθλιπτική διάθεση.[25] Ακόμη, η κατάθλιψη με ψυχωτικά στοιχεία είναι δυνατόν να οδηγήσει τόσο στην αυτοκτονία όσο και στην ετεροκτονία και στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται πως το κίνητρο έχει αλτρουϊστικό χαρακτήρα.

Οι αντιληπτικές διαταραχές (συχνότερα οι ακουστικές ψευδαισθήσεις) είναι δυνατόν να αποτελούν επίσης συνοδά ψυχωτικά συμπτώματα της ΔΚ. Παρατηρούνται πάντως με μικρότερη συχνότητα (8–50%) συγκριτικά με την οξεία μανία.[22,25,26] Το περιεχόμενό τους είναι δυσάρεστο και απορρέον από τον παραληρητικό ιδεασμό. Είναι δυνατόν να είναι κι αυτές σύντονες (κατηγορητικού ή υποτιμητικού χαρακτήρα) ή μη σύντονες με τη διάθεση (όπως για παράδειγμα, δύο φωνές που συζητούν για θέμα που δεν σχετίζεται με τον ασθενή).[22]

Η πιο καταστροφική συνέπεια της κατάθλιψης οποιασδήποτε φύσης, είναι σαφώς η αυτοκτονία.[27] Ο αυτοκτονικός ιδεασμός συχνά μπορεί να είναι σταθερά παρών καθόλη την πορεία της διαταραχής. Ωστόσο, παρά το γεγονός αυτό, η πλειονότητα των ασθενών αν και διαπράττει αυτοκτονικές απόπειρες αυτές δεν καταλήγουν σε ολοκληρωμένη αυτοκτονία. Η ολοκληρωμένη αυτοκτονία συμβαίνει με έναν παρορμητικό και απρόβλεπτο τρόπο, ωστόσο η ανοικτή έκφραση σχεδιασμού αυτοκτονίας αλλά και η απελπισία (σύμφωνα με τον Aaron Beck) αποτελούν δείκτες αυξημένου αυτοκτονικού κινδύνου.[28] Πολλές φορές μία επιτηδευμένη έκφραση καλής διάθεσης είναι δυνατόν να υποκρύπτει τον αυτοκτονικό ιδεασμό ασθενούς με ΔΚ. Σε άλλες περιπτώσεις ο αυτοκτονικός ιδεασμός μπορεί να λάβει ιδεοληπτική μορφή με αυτοκτονικό περιεχόμενο. Επίσης δεν μπορεί να αποκλειστεί και το ενδεχόμενο της έμμεσης αυτοκτονίας ή της παθητικού τύπου αυτοκτονικότητας (όπως είναι για παράδειγμα, η επικίνδυνη οδήγηση ή η βάδιση στις σιδηροδρομικές γραμμές κ.ά.). Υπάρχει δε και μία κατη-

γορία καταθλιπτικών ασθενών οι οποίοι αν και κρύβουν τις αυτοκτονικές ιδέες τους, τακτοποιούν προσεκτικά ασφαλιστικά και κληροδοτικά τους ζητήματα (προφανώς χωρίς να ενημερώνουν τους οικείους τους).

Η ΔΚ φαίνεται επίσης να συνδέεται με τη διαταραχή ορισμένων σωματικών λειτουργιών. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται οι κιρκάδιοι ρυθμοί, η σεξουαλική λειτουργία, ο ύπνος και η όρεξη. Όσον αφορά στις τρεις τελευταίες λειτουργίες είναι δυνατόν να παρατηρηθεί επίταση, τουλάχιστον σε ένα ποσοστό των καταθλιπτικών ασθενών. Οι ασθενείς αυτής ακριβώς της ομάδας διακρίνονται από γενικότερη ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας, εντονότερο άγχος, συναισθηματική αντιδραστικότητα, ευαισθησία στην απόρριψη και εύκολη κόπωση.

Η επιπτώσεις στην όρεξη αφορούν στο σύνολο σχεδόν των ασθενών με ΔΚ[29] (περίπου το 25% παρουσιάζει σημαντική απώλεια σωματικού βάρους και ένα ακόμη 25% παρουσιάζει υπερφαγία),[29] με τις γυναίκες να θεωρούνται περισσότερο ευάλωτες στην ανάπτυξη αυτής ακριβώς της συμπτωματολογίας.[29] Οι συνέπειες της διατροφικής συμπεριφοράς μπορεί να οδηγήσουν, ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους ασθενείς, σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές και υποθρεψία, οι οποίες απαιτούν άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι διαταραχές του ύπνου αν και δεν είναι ειδικές για τη ΔΚ, ωστόσο αποτελούν ένα κεντρικό χαρακτηριστικό της. Σχεδόν το σύνολο των διπολικών καταθλιπτικών ασθενών παρουσιάζει κάποιας μορφής διαταραχή του ύπνου.[30,31] Στις διαταραχές αυτές συμπεριλαμβάνονται η αρχική αϋπνία, ο κατακερματισμός του ύπνου και η πρώιμη αφύπνιση. Οι διαταραχές αυτές εκτός του ποσοτικού τους χαρακτήρα παρουσιάζουν και μία ποιοτική διάσταση καθώς διαταράσσεται η αρχιτεκτονική του ύπνου (διαταραχή των σταδίων III και IV). Οι προσπάθειες αυτοφαρμακοθεραπείας με χρήση π.χ. οινοπνευματωδών ή/και βενζοδιαζεπινών αν και αρχικά μπορεί να επιφέρουν κάποια αποτελέσματα, σε βάθος χρόνου προκαλούν ακόμη μεγαλύτερη βράχυνση των σταδίων III και IV. Το περιεχόμενο των ονείρων είναι χαρακτηριστικά αγχώδες. Στον αντίποδα, το ένα τέταρτο περίπου των ασθενών με ΔΚ παρουσιάζει υπερυπνία καθώς και δυσκολία πρωινής έγερσης.[32]

Η ελαττωμένη σεξουαλική επιθυμία αφορά στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΔΚ (>75%)[32,33] και είναι σχετικά ασύνηθες το αντίστροφο. Εάν παρατηρηθεί υπερσεξουαλικότητα, τότε θα πρέπει να τίθεται η υπόνοια ενός μικτού επεισοδίου της διάθεσης. Επιπλέον, πολλές γυναίκες είναι δυνατόν να παρουσιάζουν διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και αρκετοί άνδρες στυτική δυσλειτουργία.

Κριτήρια βαρύτητας της ΔΚ

Μέχρι του παρόντος δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία σχετικά με τον καθορισμό των κριτηρίων βαρύτητας της διαταραχής. Προς αυτήν την κατεύθυνση δεν υπάρχει βιομετρική μέθοδος, η οποία να συμβάλει στη σχετική τεκμηρίωση. Κατά συνέπεια η βαρύτητα της ΔΚ ορίζεται επί τη βάσει ειδικών συμπτωμάτων όπως είναι η εύκολη κόπωση, η ανηδονία και ο αυτοκτονικός ιδεασμός στο πλαίσιο εκτίμησης ειδικών κλιμάκων που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα (π.χ. η General Assessment of Functioning Scale, GAF).[34]

Καθυστέρηση της διάγνωσης και ψευδομονοπολική κατάθλιψη

Η διάγνωση της ΔΚ είναι δυνατόν να καθυστερήσει από 8 έως10 χρόνια. Η αιτία αυτής της καθυστέρησης συνίσταται κυρίως στο γεγονός ότι τόσο τα υπομανιακά όσο και τα μανιακά επεισόδια καθυστερούν να εμφανιστούν στην πορεία της διαταραχής.[35] Οι ασθενείς εκείνοι που δεν παρουσιάζουν κάποιο μανιακό ευρύτερα διπολικό κλινικό χαρακτηριστικό κατά τα αρχικά καταθλιπτικά επεισόδια αλλά τελικά αποδεικνύονται πάσχοντες από ΔΔ χαρακτηρίζονται «ψευδώς μονοπολικοί» καταθλιπτικοί.[36] Ένα διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο, το οποίο φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ισχύ σε περιπτώσεις ΔΔ τύπου II[37] είναι το ότι οι ασθενείς με ΔΚ χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ποικιλία συμπτωμάτων σε σχέση με τους μονοπολικούς.[38]

Οι «ψευδώς μονοπολικοί» ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν συχνά ψυχοκινητική διέγερση κατά τη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων. Η κατάσταση αυτή συχνά αναφέρεται ως «διεγερμένη κατάθλιψη».[39] Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτή τη «μικτή καταθλιπτική κατάσταση», εάν εξεταστούν ενδελεχώς θα αποδειχτεί ότι εμφανίζουν και συνοδά μανιακόμορφα χαρακτηριστικά[36] καθώς και μία μεγαλύτερη συχνότητα ΔΔ στο οικογενειακό τους ιστορικό.[40] Σύμφωνα πάντως με τις περισσότερες μελέτες περίπου το 70% των καταθλιπτικών ασθενών αναφέρεται ότι παρουσιάζει διακριτά μανιακά συμπτώματα, χωρίς ωστόσο να πληροί τα κριτήρια διάγνωσης του μικτού επεισοδίου.[41]

Επιπλέον, θεωρείται πως οι ασθενείς με ΔΚ παρουσιάζουν, σε σχέση με τους μονοπολικούς, ηπιότερης έντασης συμπτωματολογία η οποία εκδηλώνεται με τις σωματικές αιτιάσεις, την επιλόχειο έναρξη, τη συνύπαρξη ψυχωτικών χαρακτηριστικών, την ψυχοκινητική επιτάχυνση ή επιβράδυνση, την κατάχρηση ουσιών, την ευμεταβλητότητα της διάθεσης εντός του ίδιου επεισοδίου, την όρεξη για φαγητό και την απώλεια σωματικού βάρους, το άγχος, την αρχική/τελική αϋπνία καθώς και την υπερυπνία και τα άτυπα χαρακτηριστικά.[38]

Άτυπα καταθλιπτικά χαρακτηριστικά, θετικό για ΔΔ οικογενειακό ιστορικό, ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας, διαφορική διάγνωση από ΔΔ I και II

Τόσο οι ασθενείς με ΔΚ όσο και οι ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη, των οποίων η διάγνωση μεταβάλλεται μακροπρόθεσμα σε εκείνη της ΔΔ, παρουσιάζουν συχνότερα άτυπα καταθλιπτικά χαρακτηριστικά. Στα χαρακτηριστικά αυτά συμπεριλαμβάνονται η υπερφαγία, η μολυβδώδης παράλυση, η υπερυπνία και η ευαισθησία στη διαπροσωπική απόρριψη.[42] Επίσης παρουσιάζουν συχνότερα ψυχωτικά στοιχεία, αστάθεια της διάθεσης, αυτομομφή και ψυχοκινητική επιβράδυνση. Η πρώιμη έναρξη της διαταραχής, τα υψηλά ποσοστά κατάχρησης ουσιών, η ελάσσων αντικοινωνική συμπεριφορά, η έκπτωση της εκπαιδευτικής, επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας χαρακτηρίζουν ιδιαίτερα τους ψευδώς μονοπολικούς ασθενείς.[43] Οι ασθενείς που σε βάθος χρόνου αποδεικνύονται ότι έχουν ΔΔ, τείνουν επίσης να παρουσιάζουν μικρότερη ηλικία έναρξης της διαταραχής, οικογενειακό ιστορικό ΔΔ, βραχύτερα και περισσότερα παρελθόντα καταθλιπτικά επεισόδια.[36,43–46] Το θετικό για ΔΔ οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης της διπολικότητας σε οποιαδήποτε ηλικία.[47]

Τα άτυπα χαρακτηριστικά φαίνεται πάντως να αποτελούν έναν ακόμη πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα και ενδεχομένως αποτελούν το τμήμα εκείνο του διπολικού φάσματος που μεσολαβεί μεταξύ των περιπτώσεων ΔΔ τύπου II και μονοπολικής κατάθλιψης,[39,48] ωστόσο αυτή η διαπίστωση είναι αμφισβητήσιμη τουλάχιστον από έναν αριθμό μελετών.[49] Η ΔΚ είναι αναγκαίο πολλές φορές να διαφοροδιαγνωστεί από την ψυχοπαθολογία της προσωπικότητας και τα άτυπα στοιχεία συμβάλλουν σε αυτήν τη διάκριση. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, θεωρείται γενικώς πως πρέπει να προκρίνεται η διάγνωση της διαταραχής της διάθεσης.[50] Η διαφορική διάγνωση της ΔΚ μπορεί τέλος να τίθεται στη βάση της διπολικής διαταραχής – I (ΔΔ -I) και της διπολικής διαταραχής-II (ΔΔ-II). Στη ΔΔ-II οι ασθενείς είναι κατά κύριο λόγο γυναίκες, οι οποίες παρουσιάζουν λιγότερο συχνά ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογία, είναι περισσότερο αγχώδεις και με περισσότερα άτυπα χαρακτηριστικά, με λιγότερα αλλά πιο παρατεταμένα χρονικά και ηπιότερα επεισόδια.

Θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης

Επειδή –τουλάχιστον μέχρι σήμερα– η ΔΚ δεν είναι μία επαρκώς καθορισμένη κλινική οντότητα, η θεραπεία της βασίζεται στην εκτίμηση των κλινικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις θεραπευτικές επιλογές της μονοπολικής κατάθλιψης. Παρόλ' αυτά διάφορες μελέτες αμφισβητούν την εγκυρότητα αυτής της πρακτικής και ως εκ τούτου είναι περιορισμένες οι θεραπευτικές επιλογές που θα μπορούσαν να θεωρηθούν αποτελεσματικές.[51] Στο πλαίσιο αυτό τρεις είναι οι σχετικές βασικές θεραπευτικές στρατηγικές: η μονοθεραπεία, η συνδυαστική θεραπεία και η θεραπεία ενίσχυσης.

Μονοθεραπεία

Μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά

Το «φαινόμενο τάξης» ("class effect") που χαρακτηρίζει τους αντικαταθλιπτικούς παράγοντες ως προς την αποτελεσματικότητά τους έναντι της μονοπολικής κατάθλιψης, δεν παρατηρείται και έναντι της διπολικής.[52] Εάν συνυπολογιστεί και το γεγονός ότι τα σχετικά ερευνητικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα και πάντοτε υφίσταται ο κίνδυνος μετάπτωσης της κατάθλιψης σε υπομανία ή μανία, η μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά δεν συνιστάται γενικώς στη θεραπεία της ΔΚ.[53]

Λίθιο

Η αποτελεσματικότητα του λιθίου ως θεραπευτικού παράγοντα έναντι της ΔΚ υποστηρίζεται από ορισμένες παλαιότερες μελέτες. Ωστόσο, βιβλιογραφικά αναφέρεται μόνο μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σχεδιασμένη επί τούτω (EMBOLDEN I), η οποία δεν επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητά του ενώ αντίθετα (η ίδια αυτή μελέτη) ανέδειξε τη συσχέτιση κλινικής βελτίωσης με τη χρήση κουετιαπίνης.[54]

Αντιεπιληπτικοί παράγοντες

Βαλπροϊκό

Υπάρχουν ορισμένες περιορισμένες μελέτες, οι οποίες στηρίζουν την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού έναντι της ΔΚ σε δοσολογία μέχρι 2500 mg/24ωρο[55,56] ενώ αναφέρεται και κάποιου βαθμού αποτελεσματικότητα έναντι του συνοδού της άγχους.[51]

Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη γενικά θεωρείται αποτελεσματική έναντι της ΔΚ[49,57,58] αν και τα επίπεδά της στο πλάσμα δεν φαίνεται να συσχετίζονται με το θεραπευτικό της αποτέλεσμα.[57]

Λαμοτριγίνη

Η αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στη θεραπεία της οξείας ΔΚ θεωρείται γενικά μειωμένη.[59]

Αντιψυχωτικά

Αριπιπραζόλη

Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με αριπιπραζόλη στη ΔΚ χωρίς ψυχωτικά στοιχεία φαίνεται να είναι χαμηλή. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει τουλάχιστον από δύο μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες (CN138-096 and CN138-146).[60]

Ζιπρασιδόνη

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ζιπρασιδόνης έναντι της ΔΚ υπάρχουν τουλάχιστον δύο μελέτες, οι οποίες την αμφισβητούν (NCT00141271 & (NCT00282464).[61]

Κουετιαπίνη

Τόσο η άμεσης όσο και η παρατεταμένης αποδέσμευσης κουετιαπίνη παρουσιάζει αποτελεσματικότητα έναντι της ΔΚ σε δοσολογία 300 και 600 mg ανά 24ωρο και αυτό φαίνεται να ισχύει τόσο προκειμένου για τη ΔΔ I και II όσο και για την ταχυφασική ΔΔ (rapid cycling).[54,62–66]

Λουρασιδόνη

Η λουρασιδόνη φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα επί των πυρηνικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης ωστόσο μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ικανοποιητικός αριθμός μελετών που να το επιβεβαιώνει.[67]

Ολανζαπίνη

Μέχρι στιγμής έχει μελετηθεί η δράση της ολανζαπίνης επί των «πυρηνικών» καταθλιπτικών συμπτωμάτων και τα σχετικά συμπεράσματα αποδίδουν σε αυτήν αμφίβολη αποτελεσματικότητα.[37]

Ρυθμιστές του γλουταμινεργικού συστήματος

Οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές αποτελούν τους νεότερους από τους παράγοντες που ερευνώνται σχετικά με τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες. Σε αυτούς ανήκουν: η (ρακεμική) R,S-κεταμίνη, η (S) εσκεταμίνη, η (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη), η (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HNK], η δεξτρομεθορφάνη, ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης (Nuedexta), η δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786], ο παράγοντας AXS-05, η δεξτρομεθαδόνη [REL-1017], το υποξείδιο του αζώτου (N_2O), οι παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751.[68] Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναισθητικές δόσεις ερευνάται και στο πεδίο της ΔΚ.[69,70]

Κλινικά διαπιστώνεται ότι η εσκεταμίνη επιφέρει βελτίωση της ΔΚ και ιδιαίτερα τα συμπτώματα της ανηδονίας και του αυτοκτονικού ιδεασμού που τη συνοδεύουν και η βελτίωση αυτή είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνη που επιφέρουν τα συμβατικά μονοαμινεργικά αντικαταθλιπτικά.[71] Ωστόσο, η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης και της σχιζοφρενικόμορφης ψυχωτικής συμπτωματολογίας.[71]

Λοιποί φαρμακευτικοί παράγοντες των οποίων έχει μελετηθεί η δράση έναντι της ΔΚ

Έχουν μελετηθεί κατά το παρελθόν και ορισμένοι άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως η κλονιδίνη (ένας κεντρικώς δρών α2-αδρενεργικός αγωνιστής, η ιδαξοζάνη (ένας α2-αδρενεργικός ανταγωνιστής) και η εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH),[72–74] ωστόσο ο αριθμός των μελετών αυτών είναι μικρός και το μέγεθός τους περιορισμένο.

Γενικές συστάσεις ενίσχυσης της συνήθους αντικαταθλιπτικής φαρμακοθεραπείας της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης βασισμένες σε διαφορετικά επίπεδα τεκμηρίωσης παρατίθενται στον πίνακα 2.

Μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS), διακρανιακός ηλεκτρικός ερεθισμός, στέρηση ύπνου και φωτοθεραπεία

Από τις μη φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ο ρόλος της ηλεκτροσπασμοθεραπείας (ECT) και λιγότερο ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός, η στέρηση ύπνου και η φωτοθεραπεία. Υπάρχει τουλάχιστον μία μελέτη, η οποία υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της ECT έναντι της φαρμακοθεραπείας στην αντιμετώπιση της ΔΚ, αν και τα αποτελέσματά της δεν έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα.[75] Επίσης η υπεροχή της φαίνεται να υποστηρίζεται και από τρεις άλλες μη ελεγχόμενες μελέτες.[76] Σε κάθε περίπτωση πάντως, αναφορικά με το εάν η ECT είναι περισσότερο αποτελεσματική έναντι της μονοπολικής ή της ΔΚ φαίνεται ότι δεν υπάρχει ομοφωνία.[67]

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός αν και αποτελεί μία ελπιδοφόρο μέθοδο, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ως θεραπευτική επιλογή της ΔΚ[77] ενώ υπάρχει τουλάχιστον μία μελέτη που αμφισβητεί την αποτελεσματικότητά του.[78] Ο ρόλος της στέρησης ύπνου ως θεραπεία ενίσχυσης φαίνεται να σχετίζεται με την επιτάχυνση αλλά και τη διατήρηση της απάντησης στα αντικαταθλιπτικά.[79] Όσον αφορά στη φωτοθεραπεία, τουλάχιστον μία μελέτη δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της ως ενισχυτικής μεθόδου στη θεραπεία της ΔΚ.[80]

Συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία

Ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης (olanzapine-fluoxetine combination, OFC) έχει γνωστή αποτελεσματικότητα έναντι των πυρηνικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης.[81] Ένας άλλος συνδυασμός, προσθήκης παροξετίνης ή βουπροπιόνης ή ακόμη και placebo σε αγωγή με κάποιον σταθεροποιητή της διάθεσης έχει επίσης προταθεί, ωστόσο φαίνεται πως η αποτελεσματικότητά του δεν ήταν η αναμενόμενη.[82] Ένας φυτικός φαρμακευτικός παράγοντας, το FEWP (Free and Easy Wanderer Plus) έχει μελετηθεί επίσης σε συνδυασμό με καρβαμαζεπίνη σε τουλάχιστον μία μελέτη, η οποία ωστόσο παρουσιάζει προβλήματα στον σχεδιασμό της.[83]

Θεραπεία ενίσχυσης

Ως ενισχυτική θεραπεία διπολικών καταθλιπτικών ασθενών που λαμβάνουν λίθιο, θεωρείται αποτελεσμα-

Πίνακας 2. Γενικές συστάσεις φαρμακοθεραπευτικής προσέγγισης της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης βασισμένες σε διαφορετικά επίπεδα τεκμηρίωσης.

Σχετικά ισχυρή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας φαίνεται να έχει:	Η τρυπτοφάνη (2-3 g τρις ημερησίως)
Δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της προσθήκης στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Της βουπρενορφίνης (ωστόσο υπάρχουν προφανείς αντενδείξεις λόγω ανοχής κι εξάρτησης), της μοδαφινίλης (ωστόσο τα δεδομένα αφορούν κυρίως στη μη ανθεκτική κατάθλιψη συν την πιθανή επιδείνωση της συνοδού αγχώδους συμπτωματολογίας που μπορεί να επιφέρει), των ωμέγα-3 τριγλυκεριδίων (1–2 mg/24ωρο), της πραμιπεξόλης (0,125–5 mg/24ωρο), πολύ υψηλές δόσεις βενλαφαξίνης (στα 600 mg/24ωρο) ή συνδυασμός βενλαφαξίνης και ενδοφλεβίως χορηγούμενης κλομιπραμίνης (ωστόσο απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση και στις δύο περιπτώσεις), της σκοπολαμίνης (ή υοσκίνης, σε i.v. χορήγηση 4 μg/kg)
Πολύ περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν τη σύσταση για προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Της αμανταδίνης (έως 300 mg/24ωρο), καρβεγολίνης (2 mg/24ωρο), D-κυκλοσερίνης (1000 mg/24ωρο), μεκαμυλαμίνης (έως 10 mg/24ωρο), πινδολόλης (έως 7,5 mg/24ωρο), τιανεπτίνης (η οποία δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές χώρες, 25–50 mg/24ωρο), ψευδαργύρου (25 mg/24ωρο), ζιπρασιδόνης (έως 160 mg/24ωρο, ωστόσο αμφισβητείται η αντικαταθλιπτική της ιδιότητα), δεξαμεθαζόνης (3–4 mg/24ωρο), της κετοκοναζόλης (400–800 mg/24ωρο ωστόσο είναι υπαρκτός ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας), της νεμιφιτίδης (40–240 mg/24ωρο υποδορίως), των οιστρογόνων (σε διάφορα σχήματα), της ριλουζόλης 100–200 mg/24ωρο, ωστόσο ιδιαίτερα ακριβή), της S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης (400 mg/24ωρο ενδομυϊκώς, ή 1600 mg/24ωρο από του στόματος), γέλη τεστοστερόνης (ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης)
Παλαιότερα ήταν συχνή η προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Ανταγωνιστή ΜΑΟ (ΜΑΟΙ) και τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού (TCA) όπως τριμιπραμίνης και φαινελζίνης (ωστόσο απαιτείται αυξημένη επαγρύπνηση εξαιτίας δυνητικά θανατηφόρου αλληλεπίδρασης) , συνδυασμός αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) + TCA, υψηλές δόσεις TCAs (απαραίτητη η καρδιολογική παρακολούθηση)
Συνδυασμός που επανέρχεται ως θεραπευτική επιλογή:	Νορτρυπτιλίνη+ λίθιο
Κυμαινόμενα αποτελέσματα από τα δεδομένα που αφορούν στην προσθήκη στη συνήθη αντικαταθλιπτική θεραπεία:	Χρήση ψυχοδιεγερτικών όπως η αμφεταμίνη και η μεθυλφαινιδάτη

Τα δεδομένα προέρχονται από υλικό που αντλήθηκε από The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 13th Edition[129]

τική η προσθήκη λαμοτριγίνης,[84–86] L-σουλπιρίδης (D2 ανταγωνιστής)[87] ή ακόμη οξκαρβαζεπίνη.[88] Επίσης σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό οξύ, θεωρείται δόκιμη η προσθήκη κεταμίνης ή λουρασιδόνης. Σε αυτούς τους ασθενείς η τελευταία έχει επίδραση και επί του συνοδού άγχους ενώ η κεταμίνη θεωρείται πως ασκεί προστατευτική δράση έναντι της αυτοκτονικότητας.[89–93] Αντίθετα, η αυτοκτονικότητα μπορεί να επαχθεί από τους αντιεπιληπτικούς παράγοντες λεβετιρακετάμη και τοπιραμάτη,[94–96] οι οποίοι ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη θεραπεία της ΔΚ. Η βενλαφαξίνη και το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό ιμιπραμίνη θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται στους ίδιους ασθενείς καθώς ενώ δεν φαίνεται να πλεονεκτούν συγκριτικά με άλλα αντικαταθλιπτικά, αυξάνουν επιπλέον και την πιθανότητα αντιστροφής της πολικότητας.[97–104]

Σε ασθενείς με ΔΚ οι οποίοι λαμβάνουν τη συνήθη θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγεται η ενίσχυση με λισδεξαμφεταμίνη,[105] σ' εκείνους που λαμβάνουν βαλπροϊκό ή λαμοτριγίνη αντενδείκνυται η προσθήκη μεμαντίνης.[106–108] Ακόμη θεωρείται αδόκιμη η ενίσχυση της θεραπείας με προσθήκη κεταμίνης σε ασθενείς με ΔΚ που θεραπεύονται με ηλεκτροσπασμοθεραπεία.[109]

Άλλοι παράγοντες που ερευνώνται ως ενισχυτές της συνήθους θεραπείας της ΔΚ είναι η μοδαφινίλη, η πρεγνενολόνη, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και η λεβοθυροξίνη (L-T4). Όσον αφορά στον ευγρηγορικό παράγοντα μοδαφινίλη (πρόκειται για έναν άτυπο, εκλεκτικό και ασθενή αναστολέα επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης), η συμπληρωματική του χορήγηση φάνηκε να επιφέρει βελτίωση της ΔΚ χωρίς αντιστροφή πολικότητας, τουλάχιστον σε μία μελέτη (με μέση δόση τα 177 mg/24ωρο).[52] Η ενίσχυση της θεραπείας με πρεγνενολόνη (σε τιτλοποίηση 500 mg/24ωρο) δεν έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής αποτελεσματική,[110] ενώ η προσθήκη χαμηλής δόσης λεβοθυροξίνης σε αγωγή με θυμοσταθεροποιητικό παράγοντα φαίνεται να έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα τουλάχιστον σε μία μελέτη.[111] Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ικανοποιητικά επίσης αποτελέσματα φαίνεται πως έχει η ενίσχυση της θεραπείας της ΔΚ με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.[112–118]

Σύγκριση μεταξύ των θεραπευτικών επιλογών

Γενικά θεωρείται πως στη ΔΚ οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες έχουν ισοδύναμη δράση, με διαφορετικό βέβαια προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, ωστόσο σε ένα γενικότερο πλαίσιο σύγκρισης των σχετικών θεραπευτικών επιλογών, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή.[119–125] Σε κάθε περίπτωση η συχνή συγχορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης στη θεραπεία της ΔΚ επιφέρει μια επιπλέον δυσκολία στην ερμηνεία της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντικαταθλιπτικών.[29] Από παλαιότερα δεδομένα σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μεταξύ κλομιπραμίνης και ιμιπραμίνης προκύπτει ότι τουλάχιστον για τις περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία ΔΚ, η πρώτη ενδεχομένως υπερτερεί της τελευταίας.[126] Ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης (OFC) θεωρείται αποτελεσματικότερος από τη χρήση ολανζαπίνης[81] όπως και της λαμοτριγίνης[127] σε μονοθεραπεία στοχεύοντας ιδιαίτερα στα πυρηνικά συμπτώματα της κατάθλιψης. Υπάρχουν μελέτες σύγκρισης του θεραπευτικού αποτελέσματος μεταξύ βενλαφαξίνης έναντι της παροξετίνης, της σερτραλίνης και της βουπροπιόνης, οι οποίες υποδεικνύουν τον σχετικά αυξημένο κίνδυνο αντιστροφής της πολικότητας, που διατρέχουν οι ασθενείς υπό θεραπεία με την πρώτη.[97,125] Μια πιο πρόσφατη παρ' όλα αυτά μελέτη,[128] υποστηρίζει πως η βενλαφαξίνη στερείται της ιδιότητας επαγωγής αυτής της αντιστροφής, παρουσιάζοντας ταυτόχρονα παρόμοια αποτελεσματικότητα με το λίθιο.

Βιβλιογραφία

1. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009, 339: b2700, doi: 10.1136/bmj.b2700
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009, 339:b2535, doi: 10.1136/bmj.b2535
3. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2008, 5:e20, doi: 10.1371/journal.pmed.0050020
4. Zhang K and Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2019, 19:83–92, doi: 10.1080/14737175.2019.1554434
5. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019, 73:613–627, doi: 10.1111/pcn.12902
6. Skriptshak C and Reich A. Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin* 2021, 11:259–262, doi: 10.9740/mhc.2021.07.259
7. Bech P. The full story of lithium. A tribute to Mogens Schou (1918–2005). *Psychother Psychosom* 2006, 75: 265–269, doi: 10.1159/000093947
8. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 100:406–417, doi: 10.1111/j.1600-0447.199.tb10890.x
9. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. Cochrane Database Syst Rev 2001: CD003013, doi: 10.1002/14651858.CD003013
10. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1537–1547, doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537
11. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD004043, doi: 10.1002/14651858.CD004043.pub2
12. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 2003:CD004052, doi: 10.1002/14651858.CD004052
13. Rendell JM, Gijsman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 2003:CD004040, doi: 10.1002/14651858.CD004040
14. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 2001:CD003196, doi: 10.1002/14651858.CD003196
15. Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD003492, doi: 10.1002/14651858.CD003492.pub2
16. Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2006:CD004362, doi: 10.1002/14651858.CD004362.pub2
17. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 115:12–20, doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00912.x
18. Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:1376–1385, doi: 10.4088/jcp.v66n1106
19. Nivoli AM, Murru A, Goikolea JM, Crespo JM, Montes JM, González-Pinto A et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J Affect Disord* 2012, 140:125–141, doi: 10.1016/j.jad.2011.10.015
20. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2011, 129:14–26, doi: 10.1016/j.jad.2010.05.018
21. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011, 378:1306–1315, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60873-8
22. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11:999–1029, doi: 10.1017/S146114570 8009231
23. Tarr GP, Herbison P, de la Barra SL, Glue P. Study design and patient characteristics and outcome in acute mania clinical trials. *Bipolar Disord* 2011, 13:125–132, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00904.x
24. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:375–389, doi: 10.1038/npp.2010.192
25. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012, 262(Suppl 1):1–48, doi: 10.1007/s00406-012-0323-x
26. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord* 2005, 86:1–10, doi: 10.1016/j.jad.2005.01.004
27. Yatham LN, Kusumakar V, Parikh SV, Haslam DR, Matte R, Sharma V et al. Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry* 1997, 42(Suppl 2):87S–91S, PMID: 9288441
28. Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1995, 40:533–544, doi: 10.1177/070674379504000906

29. Fountoulakis KN. *Bipolar Disorder: An Evidence-Based Guide to Manic Depression*. Springer, Berlin Heidelberg, 2015
30. Fountoulakis KN. The contemporary face of bipolar illness: complex diagnostic and therapeutic challenges. *CNS Spectr* 2008, 13:763–774, 777–769, doi: 10.1017/s1092852900013894
31. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther* 2012, 18:227–237, doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00259.x
32. Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kövari E, Bouras C. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Res Rev* 2008, 59:9–21, doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.04.005
33. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, Rihmer Z. Psychotherapeutic intervention and suicide risk reduction in bipolar disorder: a review of the evidence. *J Affect Disord* 2009, 113:21–29, doi: 10.1016/j.jad.2008.06.014
34. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971, 1:1319–1325, doi: 10.1016/s0140-6736(71)91886-1
35. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009, 112:36–49, doi: 10.1016/j.jad.2008.05.014
36. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994, 271:918–924, PMID: 8120960
37. Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006, 8:15–27, doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00276.x
38. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:111–121, doi: 10.4088/jcp.v66n0116
39. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:37–42, doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830130041008
40. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989, 50(Suppl):23–29, PMID: 2494155
41. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980, 229:1–16, doi: 10.1007/BF00343800
42. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ. Therapeutic effect of valproate in mania. *Am J Psychiatry* 1981, 138:256, doi: 10.1176/ajp.138.2.256
43. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48:62–68, doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810250064008
44. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2006, 67:1501–1510, doi: 10.4088/jcp.v67n1003
45. Hirschfeld RM, Bowden CL, Vigna NV, Wozniak P, Collins M. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:426–432, doi: 10.4088/JCP.08m04960yel
46. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:1776–1789, doi: 10.4088/jcp.v69n1113
47. McElroy SL, Martens BE, Creech RS, Welge JA, Jefferson L, Guerdjikova AI et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:557–565, doi: 10.4088/JCP.08m04854yel
48. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980, 137:782–790, doi: 10.1176/ajp.137.7.782
49. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987, 21:71–83, doi: 10.1016/0165-1781(87)90064-3
50. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:478–484, doi: 10.4088/jcp.v65n0405
51. Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:323–330, doi: 10.4088/jcp.v66n0308
52. Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, Rihmer Z. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief? *Ann Gen Psychiatry* 2011, 10:8, doi: 10.1186/1744-859X-10-8
53. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003, 63:2029–2050, doi: 10.2165/00003495-200363190-00009
54. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010, 71:150–162, doi: 10.4088/JCP.08m04995gre
55. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010, 124:228–234, doi: 10.1016/j.jad.2009.11.008
56. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2010, 122:1–9, doi: 10.1016/j.jad.2009.10.033
57. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE Jr. Carbamazepine and its -10,11-epoxide metabolite in plasma and CSF. Relationship to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1983, 40:673–676, doi: 10.1001/archpsyc.1983.04390010083010
58. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986, 143:29–34, doi: 10.1176/ajp. 143.1.29
59. Robertson B, Grunze H, Versavel M, Costa R, Almeida L, Soares-da-Silva P. Results of a double-blind, randomized, dose-titration, placebo controlled multicenter trial (SCO/BIA-2093-203 study) on safety and efficacy of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) for acute manic episodes associated with biopolar I disorder. *Bipolar disord* 2010, 12:46
60. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000, 20:607–614, doi: 10.1097/00004714-200012000-00004
61. Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32:470–478, doi: 10.1097/JCP.0b013e31825ccde5
62. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1351–1360, doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1351
63. Li H, Gu N, Zhang H, Wang G, Tan Q, Yang F et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* (Berl) 2016, 233:1289–1297, doi: 10.1007/s00213-016-4215-z
64. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine

as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010, 71:163–174, doi: 10.4088/JCP.08m04942gre

65. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010, 121:106–115, doi: 10.1016/j.jad.2009.10.007
66. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006, 26:600–609, doi: 10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7
67. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020, 23:230–256, doi: 10.1093/ijnp/pyz064
68. Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs* 2021, 35:527–543, doi: 10.1007/s40263-021-00816-x
69. Lener MS, Kadriu B, Zarate CA Jr. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs* 2017, 77:381–401, doi: 10.1007/s40265-017-0702-8
70. Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, Zorrilla I, Núñez N, Vieta E et al. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017, 10:104–112, doi: 10.1016/j.rpsm.2016.05.005
71. Okada M, Kawano Y, Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T. Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions. *Int J Mol Sci* 2020, 21:7951, doi: 10.3390/ijms21217951
72. Jimerson DC, Post RM, Stoddard FJ, Gillin JC, Bunney WE Jr. Preliminary trial of the noradrenergic agonist clonidine in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1980, 15:45–57, PMID: 7357058
73. Kastin AJ, Ehrensing RH, Schalch DS, Anderson MS. Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* 1972, 2:740–742, doi: 10.1016/s0140-6736(72)92028-4
74. Osman OT, Rudorfer MV, Potter WZ. Idazoxan: a selective alpha 2-antagonist and effective sustained antidepressant in two bipolar depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:958–959, doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810100100021
75. Kessler U, Vaaler AE, Schøyen H, Oedegaard KJ, Bergsholm P, Andreassen OA et al. The study protocol of the Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2010, 10:16, doi: 10.1186/1471-244X-10-16
76. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF,et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2015, 172:41–51, doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111517
77. Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009, 11:76–81, doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00651.x
78. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003, 5:40–47, doi: 10.1034/j.1399-5618.2003.00011.x
79. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009, 66:298–301, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.018
80. Dauphinais DR, Rosenthal JZ, Terman M, DiFebo HM, Tuggle C, Rosenthal NE. Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res* 2012, 196:57–61, doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.015
81. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1079–1088, doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1079
82. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007 356:1711–1722, doi: 10.1056/NEJMoa064135
83. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR, Li Q, Gao CG, Zhang FG et al. Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2007, 41:360–369, doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.06.002
84. van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS et al. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2010, 122:246–254, doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01537.x
85. van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord* 2011, 13:111–117, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00887.x
86. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyzer HJ et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:223–231, doi: 10.4088/jcp.08m04152
87. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 88:434–439, doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03487.x
88. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR et al. Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:94–99, doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.012
89. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:793–802, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90
90. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014, 171:169–177, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070985
91. Xu AJ, Niciu MJ, Lundin NB, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM et al. Lithium and Valproate Levels Do Not Correlate with Ketamine's Antidepressant Efficacy in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Neural Plast* 2015, 2015:858251, doi: 10.1155/2015/858251
92. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000, 157:124–126, doi: 10.1176/ajp.157.1.124
93. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012, 71:939–946, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010
94. Fountoulakis KN, Gonda X, Baghai TC, Baldwin DS, Bauer M, Blier P et al. Report of the WPA section of pharmacopsychiatry on the relationship of antiepileptic drugs with suicidality in epilepsy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015, 19:158–167, doi: 10.3109/13651501.2014.1000930
95. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012, 15:1015–1026, doi: 10.1017/S1461145711001817
96. Siamouli M, Samara M, Fountoulakis KN. Is antiepileptic-induced suicidality a data-based class effect or an exaggeration? A comment on the literature. *Harv Rev Psychiatry* 2014, 22:379–381, doi: 10.1097/HRP.0000000000000039

97. Altshuler LL, Post RM, Hellemann G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA et al. Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry* 2009, 70:450–457, doi: 10.4088/jcp.08m04191

98. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr et al. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001, 3:259–265, PMID: 11912569

99. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006, 189:124-131, doi: 10.1192/bjp.bp.105.013045

100. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:1413–1422, doi: 10.4088/JCP.09m05934

101. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:391–393, PMID: 7929019

102. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, Ruf B, Blumberg HP, Sanacora G et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011, 72:744–750, doi: 10.4088/JCP.09m05659gre

103. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2006, 96:95–99, doi: 10.1016/j.jad.2006.05.02

104. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1715–1719, doi: 10.4088/jcp.v65n1218

105. McElroy SL, Martens BE, Mori N, Blom TJ, Casuto LS, Hawkins JM et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015, 30:6–13, doi: 10.1097/YIC.0000000000000051

106. Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2012, 14:64–70, doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00971.x

107. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS et al. The effects of add-on low-dose memantine on cytokine levels in bipolar II depression: a 12-week double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2014, 34:337–343, doi: 10.1097/JCP.0000000000000109

108. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Huang SY, Tzeng NS et al. Genotype variant associated with add-on memantine in bipolar II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 17:189–197, doi: 10.1017/S1461145713000825

109. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28:157–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824f8296

110. Brown ES, Davila D, Nakamura A, Carmody TJ, Rush AJ, Lo A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with bipolar disorder, mixed or depressed phase, and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2014, 38:2113–2118, doi: 10.1111/acer.12445

111. Bauer M, Berman S, Stamm T, Plotkin M, Adli M, Pilhatsch M et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study. *Mol Psychiatry* 2016, 21:229–236, doi: 10.1038/mp.2014.186

112. Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:1613–1614, doi: 10.4088/jcp.v66n1219b

113. Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2007, 21:435–439, doi: 10.1177/0269881106067787

114. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006, 60:1020–1022, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.056

115. Murphy BL, Stoll AL, Harris PQ, Ravichandran C, Babb SM, Carlezon WA Jr et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32:699–703, doi: 10.1097/JCP.0b013e318266854c

116. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:81–86, doi: 10.4088/JCP.10r06710

117. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:407-412, doi: 10.1001/archpsyc.56.5.407

118. Sylvia LG, Peters AT, Deckersbach T, Nierenberg AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013, 82:10–19, doi: 10.1159/000341309

119. Amsterdam JD, Garcia-Espana F. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 2000, 59:225–229, doi: 10.1016/s0165-0327(99)00149-4

120. Baumhackl U, Bizière K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 1989, 78–83, PMID: 2695130

121. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1989, 4:313–322, doi: 10.1097/ 00004850-198910000-00006

122. Grossman F, Potter WZ, Brown EA, Maislin G. A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1999, 56:237–243, doi: 10.1016/s0165-0327(99)00041-5

123. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991, 148:910–916, doi: 10.1176/ajp.148.7.910

124. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2001, 104:104–109, doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00240.x

125. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:508–512, doi: 10.4088/jcp.v63n0607

126. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992, 149:195–198, doi: 10.1176/ajp.149.2.195

127. McClure D, Greenman SC, Koppolu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. A Pilot Study of Safety and Efficacy of Cranial Electrotherapy Stimulation in Treatment of Bipolar II Depression. *J Nerv Ment Dis* 2015, 203:827–835, doi: 10.1097/NMD.0000000000000378

128. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD, Soeller I, DeRubeis RJ. Rapid versus non-rapid cycling bipolar II depression: response to venlafaxine and lithium and hypomanic risk. *Acta Psychiatr Scand* 2016, 133:459–469, doi: 10.1111/acps.12557

129. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th Ed, Wiley-Blackwell 2019

Special article

Clinical characteristics and treatment of treatment-resistant bipolar depression

Grigorios N. Karakatsoulis,[1] Eva-Maria Tsapakis,[2,3] Konstantinos N. Fountoulakis[1]

[1]3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,

[2]1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki,

[3]"Agios Charalambos" Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

ABSTRACT

Depression represents the predominant mood pole in bipolar disorder. Bipolar depression typically has a poor response to antidepressant medication, and also involves the risk of polarity shifts, induction of mixed states, and / or rapid cycle induction. The diagnosis of bipolar depression can be delayed by 8 to 10 years. The reason for this delay is mainly the fact that both manic and hypomanic episodes appear lately in the course of the disorder. It is therefore necessary to diagnose this clinical entity as early as possible versus monopolar depression in order to treat it more effectively. This differential diagnosis is based on certain clinical features of bipolar depression, which are often difficult to be distinguished from those of monopolar depression and therefore it is necessary to know specific criteria that differentiate them to some extent qualitatively and / or quantitatively. Such characteristics are daily mood swings, multiple physical complaints, psychomotor retardation, psychotic elements (delusions and perceptual disorders mood congruent or noncongruent), the disturbance of certain bodily functions, including circadian rhythms, sexual desire, appetite, and disorders of sleep architecture. The treatment of bipolar depression is based on the options known from monopolar depression (such as the use of antidepressants, antipsychotics, and certain antiepileptic agents) and their combinations, while in recent years it has been enriched with new pharmaceutical agents and non-pharmacological approaches. New glutaminergic regulators dominate the new pharmacological agents' research, and among them the antidepressant effect of ketamine and esketamine at sub-anesthetic doses is being extensively investigated during recent years. Non-pharmacological approaches include methods such as electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), sleep deprivation, and phototherapy.

KEYWORDS: Bipolar depression, clinical presentation, differential diagnosis, pharmaceutical therapy, non- pharmaceutical therapies.

Corresponding author: Grigorios N. Karakatsoulis, Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, 1 Stilponos Kyriakidi street, GR-543 51 Thessaloniki, Greece • e-mail: gregkarakatsoulis@gmail.com

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.049 / Psychiatriki 2021, 32:S44–S54

Ειδικό άρθρο

Περιφερικοί προγνωστικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης

Αγοραστός Αγοραστός,[1–3] Θεανώ Γκέσογλου,[4] Αναστάσιος Κλειδωνόπουλος,[4] Βασίλειος Π. Μποζίκας[1]

[1]Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,
[2]VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA,
[3]Ινστιτούτο Αγροδιατροφής και Επιστημών Ζωής, Ερευνητικό Κέντρο Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου, Ηράκλειο, Κρήτη,
[4]Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είναι μια βαρύνουσα νόσος υψηλού επιπολασμού και αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Ενώ υπάρχουν αρκετές κατηγορίες θεραπευτικών σκευασμάτων με αποδεδειγμένη δραστικότητα, μόνο το 40–60% περίπου των ασθενών ανταποκρίνεται στην αρχική αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία, ενώ το 30–40% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει αντίσταση στη θεραπεία ακόμη και υπό τη βέλτιστη αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία. Παρά την ύπαρξη διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών, δεν υπάρχουν ακόμη σαφείς και ευρέως αποδεκτοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι, ούτε καθιερωμένοι προγνωστικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ η αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη βασίζεται συνήθως σε κλινική εμπειρία. Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στην παράθεση και συζήτηση πορισμάτων των λιγοστών κλινικών επιστημονικών ερευνών που αφορούν στη μελέτη προγνωστικών περιφερικών βιοδεικτών στο αίμα αναφορικά με την ανταπόκριση σε φαρμακευτική, νευροδιεγερτική ή συμπεριφορική θεραπεία ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα, δεν φαίνεται να υπάρχει ακόμη κανένας συγκεκριμένος βιοδείκτης, ο οποίος να παρουσιάζει επαρκή διακριτική προγνωστική ικανότητα και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνήθη κλινική πρακτική της αντιμετώπισης της ανθεκτικής κατάθλιψης. Παράγοντες που πιθανόν ευθύνονται για αυτήν την ερευνητική εικόνα είναι πολλοί, όπως η μεγάλη ποικιλία θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ο μη ενιαία αποδεκτός ορισμός της ανθεκτικής κατάθλιψης που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μελέτες, ο μικρός αριθμός των ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη που συμπεριλαμβάνονται σε αυτές, αλλά και η ύπαρξη πολλών παθοφυσιολογικών υποφαινοτύπων της διαταραχής. Η αναποτελεσματική θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής απαιτεί μία άμεση βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης με την καθιέρωση κλινικά χρήσιμων και εύκολα προσβάσιμων προγνωστικών βιοδεικτών ανταπόκρισης με υψηλή ακρίβεια. Η ανακάλυψη νέων και ο καλύτερος κλινικός χαρακτηρισμός γνωστών βιοδεικτών στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης θα μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη σταδιοποίηση και κατηγοριοποίηση της διαταραχής, στην ανάπτυξη εξατομικευμένων φαρμακευτικών αλγορίθμων για συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών, στην επίτευξη υψηλότερων ποσοστών σταθερής ύφεσης, στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων ακριβείας και, τέλος, στην ελαχιστοποίηση των επιβλαβών ανεπιθύμητων ενέργειων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ανθεκτική κατάθλιψη, αντικαταθλιπτικά, βιοδείκτες, ανταπόκριση σε θεραπεία.

Εισαγωγή

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) είναι μια σοβαρή νόσος υψηλού επιπολασμού, η οποία επηρεάζει τουλάχιστον 350 εκατομμύρια ανθρώπους ανά την υφήλιο και αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως λόγω χρόνιας λειτουργικής επιβάρυνσης.[1–3] Η ΜΚΔ περιλαμβάνει ένα ετερογενές φάσμα κλινικών οντοτήτων με κοινά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία συναισθηματικών συμπτωμάτων, καταθλιπτικού/αυτοκτονικού ιδεασμού, απώλειας ενέργειας και διατάραξης βιολογικών λειτουργιών, συνοδευόμενων από σωματικές και νοητικές

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αγοραστός Αγοραστός, Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Λαγκαδά 196, 564 30 Σταυρούπολη, Θεσσαλονίκη, Διεύθυνση e-mail: aagorast@auth.gr

επιπτώσεις, που επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα του ατόμου.[4] Ιδιαιτέρως επεισόδια μακράς διαρκείας ή/και σοβαρής έντασης, μπορούν να οδηγήσουν σε κρίσιμες καταστάσεις, όπως π.χ. η αυτοκτοκτονικότητα.[5] Πράγματι, σύμφωνα με εκτίμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, περισσότεροι από 700.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους λόγω αυτοκτονίας κάθε χρόνο.[6] Παράλληλα, η ΜΚΔ παρουσιάζει έναν υποτροπιάζοντα και χρόνιο χαρακτήρα, ενώ συνδέεται και με ένα ευρύ φάσμα σωματικών συννοσηροτήτων με υψηλότερη συνολική θνησιμότητα.[1,2] Τα στοιχεία αυτά, υποδηλώνουν την ανάγκη για επείγουσες περαιτέρω ενέργειες προς την κατεύθυνση της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης και της ταχύτερης και πιο αποτελεσματικής θεραπείας της ΜΚΔ.[7,8]

Σε συνδυασμό με την ψυχοθεραπεία,[9] η φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικούς παράγοντες θεωρείται η πιο καθιερωμένη, αποτελεσματική και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΜΚΔ.[2,10] Ενώ υπάρχουν αρκετές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με αποδεδειγμένη δραστικότητα, μόνο το 40–60% περίπου των ασθενών ανταποκρίνονται στην αρχική αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία, ενώ μόνο το ένα τρίτο περίπου πετυχαίνει πλήρη ύφεση.[11–13] Ειδικότερα, περίπου το 30–40% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει αντίσταση στη θεραπεία ακόμη και υπό τη βέλτιστη αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.[13]

Ανθεκτική κατάθλιψη

Η ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (treatment-resistant depression, TRD) παρατηρείται περίπου στο 30–40% των ασθενών με ΜΚΔ[14] και συσχετίζεται με δυσανάλογα μεγάλο άμεσο και έμμεσο κόστος που αντιπροσωπεύει περίπου το 50–70% του συνολικού κόστους της ΜΚΔ.[15] Η μερική ή μη ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά συμβάλλει σημαντικά στη χρονιότητα της νόσου και στη μείωση της ποιότητας ζωής και της παραγωγικότητας, οδηγώντας παράλληλα σε μεγάλη αύξηση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και του κινδύνου υποτροπής και αυτοκτονίας.[2,16] Ασθενείς με TRD επισκέπτονται 7 φορές συχνότερα γενικούς ιατρούς και παρουσιάζουν 3 φορές πιο μακρά διάρκεια νοσηλείας σε νοσοκομεία, σε σχέση με ασθενείς με ΜΚΔ.[17] Μόνο στις ΗΠΑ το συνολικό κόστος της TRD ανέρχεται ετησίως σε 44 δισεκατομμύρια δολλάρια.[14]

Η έννοια της TRD εισήχθη ήδη πριν 50 χρόνια.[18] Παρόλ' αυτά, δεν έχει υπάρξει ακόμη πλήρης συναίνεση σχετικά με τον ακριβή ορισμό της TRD,[13,19–22] ενώ συνεχείς μελέτες επικεντρώνονται στη διευκρίνιση και τη διατύπωση ενός σαφούς ορισμού.[20–22] Για παράδειγμα, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε άνω των 150 διαφορετικών ορισμών στη βιβλιογραφία.[22] Ο πιο αποδεκτός ερευνητικός και κλινικός ορισμός της TRD όμως, αναφέρεται σε ανεπαρκή ανταπόκριση σε δύο ή περισσότερες αντικαταθλιπτικές φαρμακευτικές αγωγές, ικανοποιητικών δόσεων και διάρκειας στο τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο.[19–22] Παρομοίως, στις περισσότερες real-world μελέτες, οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία όταν δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε τουλάχιστον δύο τύπους αντικαταθλιπτικών, γεγονός που συνάδει με τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ορισμό της TRD στην κλινική έρευνα.[23] Άλλες μελέτες όμως, χρησιμοποίησαν και διαφορετικά κριτήρια, όπως η ανθεκτικότητα σε τουλάχιστον τρία ψυχοτρόπα φάρμακα, η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη, αλλά και ορισμούς βασισμένους σε διάφορα βαθμολογικά κριτήρια ψυχομετρικών εργαλείων.

Παράλληλα με τον προβληματικό ορισμό της και την κλινική της ποικιλομορφία, η ελλιπής και ακόμη και σήμερα μη βασισμένη σε επαρκή ερευνητικά στοιχεία αντιμετώπιση της TRD εξακολουθεί να αντικατοπτρίζει σημαντικά κενά στην επιστημονική κατανόηση της νόσου.[24] Ακόμη και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες είναι αρκετά ασαφείς αναφορικά με την καταλληλότερη για κάθε συγκεκριμένο ασθενή, θεραπευτική στρατηγική σε κάθε συγκεκριμένο βήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου,[25] ενώ η αντιμετώπιση των ασθενών με TRD βασίζεται συνήθως σε κλινική εμπειρία.[26] Στρατηγικές τιτλοποίησης, αλλαγής και συνδυασμού της φαρμακευτικής αγωγής με επιπλέον αντικαταθλιπτικές ουσίες ή σκευάσματα άλλων κατηγοριών (π.χ. σταθεροποιητές διάθεσης, αντιψυχωτικά, κ.ά.) χρησιμοποιούνται συχνά, εντούτοις με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κάθε επιπλέον βήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου.[12,25,27] Η ψυχοκοινωνική και εργασιακή λειτουργικότητα μπορεί να παραμείνει σημαντικά μειωμένη παρά τη συμπτωματική βελτίωση, ενώ ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύξηση βάρους, σεξουαλική δυσλειτουργία, γαστρεντερικές διαταραχές), ενισχύοντας τα ποσοστά πλημμελούς συμμόρφωσης στην αγωγή.[25,28]

Ως εκ τούτου, προκύπτει ως αδήριτη κλινική ανάγκη η ανάπτυξη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία ώστε να σχεδιαστούν εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές με στοχευμένη, καλύτερη και γρηγορότερη αποτελεσματικότητα στην TRD. Δεκαετίες ερευνητικής προσπάθειας σε αυτήν την κατεύθυνση έχουν θέσει ικανοποιητικές βάσεις για την επίτευξη αυτού του στόχου.[29–31] Ωστόσο, εκτός από ορισμένους γενικότερους αρνητικούς κλινικούς και ψυχοκοινωνικούς προγνωστικούς παράγοντες μη ανταπόκρισης,[32] υπάρχει ακόμη μία σαφής έλλειψη αντικειμενικών, εξατομικευμένων και κλινικά εφαρμόσιμων βιοδεικτών ικανών να διακρίνουν υποομάδες καταθλιπτικών ασθενών με TRD και διαφορετική ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία στην καθημερινή κλινική πράξη.[29,33]

Η έλλειψη αυτή αντικατοπρίζεται και στο γεγονός πως έως σήμερα κανένας βιοδείκτης δεν έχει χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της TRD.[19]

Βιοδείκτες στην ψυχιατρική

Ως βιοδείκτης ορίζεται μία βιολογική παράμετρος που μπορεί να μετρηθεί και να αξιολογηθεί αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθοφυσιολογικών αποκλίσεων ή ανταπόκρισης σε θεραπεία.[34] Παρά την αυξανόμενη έρευνα με βιοδείκτες στην ψυχιατρική, λίγοι έχουν παγιωθεί στην κλινική πράξη και πολλά ευρήματα παραμένουν ανεπιβεβαίωτα.[35,36] Οι περισσότεροι από τους ερευνώμενους βιοδείκτες είναι λειτουργικοί, δηλαδή παράμετροι που διαφοροποιούνται στην πορεία της θεραπείας. Ιδιαίτερα σημαντικοί κλινικά όμως είναι κυρίως ειδικοί προγνωστικοί βιοδείκτες, των οποίων τα επίπεδα αναφοράς παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το αν ένας ασθενής θα ανταποκριθεί ή όχι στη θεραπεία.[37] Οι προγνωστικοί βιοδείκτες είναι κλινικά σημαντικοί, καθώς αποτελούν προϋπόθεση για τη βελτίωση της εξατομικευμένης θεραπείας των ασθενών.

Συγκρίνοντας όλους τους πιθανούς βιοδείκτες (απεικονιστικοί, ιστολογικοί, φυσιολογικοί, περιφερικοί, κ.ά.), οι περιφερικοί βιοδείκτες (αίμα, σίαλος, ούρα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τρίχες) αντιπροσωπεύουν τους πιο προσιτούς, δεδομένης της καταλληλότητας και της ευκολίας συλλογής τους στην κλινική πράξη.[38] Επιπλέον, δείγματα περιφερικού υλικού (π.χ. αίματος) επιτρέπουν την ταυτόχρονη διερεύνηση πολλών διαφορετικών βιοδεικτών (π.χ. μοριακοί, ενδοκρινικοί, βιοχημικοί/μεταβολικοί, κυτταρολογικοί, ανοσολογικοί, γενετικοί και επιγενετικοί), παρέχουν υψηλές συγκεντρώσεις και ποιότητα γενετικού και επιγενετικού υλικού, ενώ τα κυτταρικά συστατικά του περιφερικού αίματος (όπως λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα) είναι κατάλληλα για μελέτες λειτουργικών βιοδεικτών.[30,31]

Σε ασθενείς με ΜΚΔ, πλήθος μελετών έχουν αναδείξει μοριακές, ενδοκρινικές και λειτουργικές αλλαγές τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στο μεταβολικό και στο ανοσοποιητικό σύστημα.[30] Σε αυτούς τους τομείς επικεντρώνεται και η πλειονότητα των έως τώρα εκαντοντάδων κλινικών μελετών για περιφερικούς βιοδείκτες στη ΜΚΔ γενικότερα και για βιοδείκτες ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτική θεραπεία ειδικότερα.[39] Παρόλ' αυτά, αντίστοιχες ερευνητικές μελέτες βιοδεικτών με προγνωστική σημασία στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD παρουσιάζουν πολλές πρακτικές, κλινικές και ερευνητικές δυσκολίες.

Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στην παράθεση και συζήτηση πορισμάτων των λιγοστών κλινικών επιστημονικών ερευνών που αφορούν στη μελέτη προγνωστικών περιφερικών βιοδεικτών στο αίμα (με εξαίρεση επιγενετικών και γενετικών βιοδεικτών) αναφορικά με την ανταπόκριση σε φαρμακευτική, νευροδιεγερτική ή συμπεριφορική θεραπεία ασθενών με TRD.

Περιφερικοί προγνωστικοί βιοδείκτες στη θεραπεία της TRD

Ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις βιοδείκτες

Η «ανοσολογική υπόθεση» της ΜΚΔ, προτείνει μία στενή σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος και της ΜΚΔ, ενώ πληθώρα ερευνητικών δεδομένων καταδεικνύουν έναν προεξάρχοντα ρόλο σε προφλεγμονώδεις μηχανισμούς.[40–42] Ανοσολογικοί βιοδείκτες και βιοδείκτες φλεγμονής έχουν μελετηθεί σε σχετικά μεγάλο βαθμό αναφορικά με την πιθανότητα ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή. Για παράδειγμα, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει επανειλημμένα τα περιφερικά επίπεδα των TNF-a, IL-6, IL-1β, BDNF, IL-8 και CRP στον ορό αίματος, ως έγκυρους βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΜΚΔ.43,44 Ειδικότερα, υψηλότερα αρχικά επίπεδα TNF-a, IL-6, BDNF, IL-1β και CRP, όπως και χαμηλότερα επίπεδα IL-8 στο αίμα, έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ανταπόκριση σε φαρμακοθεραπεία σε ασθενείς με ΜΚΔ, αν και υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά.[30,36,37,39,43–45] Σε ασθενείς με TRD, οι έρευνες ανταπόκρισης σε θεραπεία σε σχέση με ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις βιοδείκτες είναι αναλογικά λίγες σε αριθμό.

α. IL-1β

Σε μια ανοικτή μελέτη έγχυσης κεταμίνης με δείγμα 16 ασθενών με TRD, οι Yang et al διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς της IL-1β ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς.[46] Ανέφεραν επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων της IL-1β στα 230 λεπτά και 1 ημέρα μετά την έγχυση κεταμίνης στην ομάδα των ανταποκρινόμενων, αλλά όχι στην ομάδα των μη ανταποκρινόμενων. Αντιθέτως, σε μελέτη 33 ασθενών με TRD, οι Kiraly et al δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των τιμών αναφοράς της IL-1β και της μεταβολής της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία με κεταμίνη, υποδεικνύοντας ότι η τιμή αναφοράς της IL-1β δεν έχει προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση στη θεραπεία.[47] Παρομοίως, οι Kruse et al διαπίστωσαν ότι η τιμή αναφοράς της IL-1β δεν σχετίζεται με την ανταπόκριση σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε δείγμα 29 ασθενών με TRD.[48]

β. IL-6

Η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al υπογράμμισε την προβλεπτική αξία υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς IL-6 στην ανταπόκριση σε θεραπεία ασθενών με TRD, ενώ μία έρευνα έδειξε χειρότερη έκβαση στη θεραπεία σε ασθενείς με υψηλότερη IL-6 στον ορό.[49] Οι Chen et al κατέδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα αναφοράς της IL-6 σχετίζονταν σημαντικά με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία σε ομάδα έγχυσης κεταμίνης 0,5 mg/kg , αλλά όχι σε ομάδα κεταμίνης 0,2 mg/kg και εικονικού φαρμάκου.[50] Οι Kruse et al ανέφεραν ότι τα υψηλότερα επίπεδα IL-6 πριν την έναρξη της θεραπείας με ηλεκτροσπασμοθεραπεία προέβλεπαν χαμηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης Montgomery Åsberg (MADRS) μετά το πέρας του κύκλου θεραπείας, στην υποομάδα των γυναικών, αλλά όχι στην υποομάδα των ανδρών.[48] Επίσης, οι Yang et al διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αναφοράς IL-6 στους ανταποκρινόμενους στην έγχυση κεταμίνης σε σύγκριση με την ομάδα των μη ανταποκρινόμενων.[46] Αντιθέτως, οι Kagawa et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα της IL-6 δεν συσχετίζονταν σημαντικά με την κλινική ανταπόκριση 46 ασθενών με TRD σε μία μελέτη με φαρμακευτική ενίσχυση με λαμοτριγίνη, ενώ δεν υπήρξε προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επίπεδων της IL-6 με την ανταπόκριση στη θεραπεία.[51] Επιπλέον, δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής των επιπέδων της IL-6 και της βελτίωσης της βαθμολογίας MADRS. Οι Allen et al επίσης δεν διαπίστωσαν σημαντική προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επιπέδων IL-6 με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία ασθενών με TRD (συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης μείωσης καταθλιπτικών συμπτωμάτων και υψηλότερης αρχικής IL-6 βρέθηκε μόνο στις 24 ώρες μετά την πρώτη έγχυση κεταμίνης).[52] Παρομοίως, οι Kiraly et al δεν διαπίστωσαν προγνωστική σημασία των επιπέδων αναφοράς της IL-6 για την ανταπόκριση ασθενών με TRD στη θεραπεία με κεταμίνη,[47] ενώ οι Kranaster et al έδειξαν επίσης έλλειψη προγνωστικής αξίας της αρχικής IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αλλά και στον ορό 12 ασθενών με TRD αναφορικά με τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια ηλεκτροσπασμοθεραπείας.[53] Τέλος, οι Yoshimura et al διαπίστωσαν ότι τα αρχικά επίπεδα αναφοράς της IL-6 στο αίμα δεν είχαν προγνωστική συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με SSRIs/SNRIs,[54] ενώ στην έρευνα των Strawbridge et al που μελέτησε την ανταπόκριση 63 ασθενών με TRD υπό θεραπεία με SSRI σε επιπρόσθετη θεραπεία 3 εβδομάδων με μεθυραπόνη, βρέθηκε ακόμη συσχέτιση μεταξύ χειρότερης ανταπόκρισης σε θεραπεία και υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς IL-6, αλλά όχι του TNFα, της IL-10 και της CRP.[55]

γ. IL-8

Οι Allen et al διαπίστωσαν ότι υψηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς IL-8 σχετίζονταν με μείωση της σοβαρότητας της κατάθλιψης μετά από την τρίτη έγχυση κεταμίνης σε ασθενείς με TRD, αλλά όχι σε άλλα χρονικά σημεία παρακολούθησης.[52] Δύο άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν προγνωστικές συσχετίσεις των αρχικών επιπέδων IL-8 με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη και ηλεκτροσπαμοθεραπεία.[47,48]

δ. IL-10

Δύο μελέτες διερεύνησαν την προγνωστική αξία της IL-10, και οι δύο από τις οποίες δεν διαπίστωσαν προγνωστική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αναφοράς της IL-10 και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη ασθενών με TRD.[47,52]

ε. IFN-γ

Δύο μελέτες που διερεύνησαν την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) δεν διαπίστωσαν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων IFN-γ και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη ασθενών με TRD.[47,52] Επίσης, ούτε η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al δεν βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν την προβλεπτική αξία της IF-γ στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD.[49]

στ. TNF-α

Σε μελέτη των Raison et al διαπιστώθηκε ότι υψηλότερα επίπεδα TNF-α στην αρχική μέτρηση προέβλεπαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με το λειτουργικό ανταγωνιστή του TNF-α inflximab σε 30 καταθλιπτικούς ασθενείς με μέτρια ανθεκτικότητα σε θεραπεία.[56] Άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν παρόμοιες προγνωστικές συσχετίσεις. Για παράδειγμα, οι Chen et al (2018) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα TNF-α δεν ήταν προγνωστικά για την έκβαση της θεραπείας σε δύο διαφορετικές δοσολογίες κεταμίνης σε 47 ασθενείς με TRD,[50] ενώ και οι Yoshimura et al (2009) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς TNF-α δεν ήταν προγνωστικά για την ανταπόκριση στη θεραπεία με SSRIs/SNRIs σε 20 ασθενείς με TRD.[54] Οι Yang et al (2015) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς TNF-α δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη έγχυσης κεταμίνης με δείγμα 16 ασθενών με TRD,[46] ενώ οι Kruse et al και Kiraly et al δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αναφοράς TNF-α και της ανταπόκρισης σε θεραπεία με κεταμίνη και ηλεκτροσπαμοθεραπεία αντίστοιχα.[47,48] Τέλος, και η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al δεν βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν την προβλεπτική αξία του TNF-α στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD.[49]

ζ. CRP

Η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al κατέληξε σε κλινικά σημαντική την προβλεπτική αξία υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς CRP στην ανταπόκριση σε θεραπεία ασθενών με TRD.[49] Στη μελέτη των Raison et al (2013) διαπιστώθηκε ότι αρχικές τιμές της hsCRP>5 mg/L προέβλεπαν μεγαλύτερη μείωση των βαθμολογιών της κλίμακας αξιολόγησης της κατάθλιψης Hamilton (HAMD)-17 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab σε 30 καταθλιπτικούς ασθενείς με μέτρια ανθεκτικότητα σε θεραπεία.[56] Οι Papakostas et al παρατήρησαν ότι η μείωση της βαθμολογίας της κλίμακας HAMD-17 σε ασθενείς με ανθεκτική σε SSRIs κατάθλιψη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα hsCRP σε επιπρόσθετη θεραπεία με L-μεθυλοφολικό.[57] Οι Kruse et al έδειξαν ότι η CRP αναφοράς δεν σχετιζόταν με τις μεταβολές των βαθμολογιών MADRS σε ασθενείς με TRD, αλλά συσχετίστηκε σημαντικά με τις τελικές βαθμολογίες στο τέλος περιόδου παρακολούθησης στον γυναικείο υποπληθυσμό της μελέτης.[48] Τέλος, οι Chen et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα αναφοράς της CRP δεν ήταν προγνωστικά για την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη σε ασθενείς με TRD.[50]

BDNF και άλλοι αυξητικοί παράγοντες

Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), έχουν διερευνηθεί συχνά ως βιοδείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία της κατάθλιψης και έχουν εμπλακεί στον μηχανισμό δράσης της κεταμίνης.[58,59] Επιπροσθέτως, ο BDNF φέρεται να παίζει και σημαντικό ρόλο στη νευροανοσολογική απορρύθμιση και στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της ΜΚΔ.[60,61] Παρόλ' αυτά, μελέτες έως τώρα δεν κατάφεραν να προσφέρουν απτά αποτελέσματα αναφορικά με τον BDNF, καθώς μόνο ελάχιστες έρευνες έχουν καταφέρει να δείξουν κάποιον συσχετισμό μεταξύ του BDNF και της ανταπόκρισης σε θεραπεία στην TRD. Οι Piccinni et al σε μία άλλη έρευνα ανταπόκρισης σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε 18 ασθενείς με TRD, έδειξαν ότι τα αρχικά επίπεδα BDNF στους ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα των μη ανταποκρινόμενων στη θεραπεία ασθενών.[62] Αντίθετα, σε μία έρευνα ανταπόκρισης 55 ασθενών με TRD σε επιπρόσθετη θεραπεία με ριλουζόλη ή εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στη ριλουζόλη είχαν χαμηλότερα αρχικά επίπεδα BDNF σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς, αν και η στατιστική σημαντικότητα έμεινε σε επίπεδο trend.[63] Επίσης, στην έρευνα των Cheng et al που μελέτησε την ανταπόκριση ασθενών με TRD σε θεραπεία με επαναληπτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης σε θεραπεία και του πολυμορφισμού Val66Met του BDNF.[64]

Αντιθέτως, οι περισσότερες έρευνες κατέγραψαν αρνητικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη των Haile et al σε 22 ασθενείς με TRD, ενώ η θεραπεία με κεταμίνη αύξησε σημαντικά τα επίπεδα BDNF στο πλάσμα σε ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία και οι βαθμολογίες της κλίμακας αξιολόγησης κατάθλιψης Montgomery-Åsberg (MADRS) συσχετίστηκαν αρνητικά με το BDNF, τα αποτελέσματα σε σχέση με την πιθανή προβλεπτική συσχέτιση των αρχικών τιμών αναφοράς του BDNF και την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη ήταν αρνητικά.[65] Σε μία άλλη έρευνα σε 74 ασθενείς με TRD, οι Maffioletti et al ερεύνησαν τα αρχικά επίπεδα του BDNF στον ορό και τον πολυμορφισμό Val66Met σε σχέση με την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία.[66] Στην έρευνα αυτή, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις αναφοράς BDNF στους ανταποκρινόμενους έναντι των μη ανταποκρινόμενων, ούτε εντοπίστηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού Val66Met με την ανταπόκριση σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Παρομοίως, σε μία μελέτη ανταπόκρισης σε φαρμακευτική ενίσχυση με λαμοτριγίνη 46 ασθενών με TRD, οι Kagawa et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα του BDNF δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν και των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στη λαμοτριγίνη, και δεν υπήρξε προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επίπεδων του BDNF με την ανταπόκριση στη θεραπεία.[51] Επιπλέον, δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής των επιπέδων του BDNF και της βελτίωσης της βαθμολογίας MADRS, ενώ στην έρευνα των Huang et al που μελέτησε την ανταπόκριση 30 ασθενών με TRD σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε συνδυασμό με αναισθησία με κεταμίνη και προποφόλη, παρομοίως δεν βρέθηκε συσχέτιση των αρχικών επιπέδων αναφοράς του BDNF στον ορό των ασθενών με την ανταπόκριση στη θεραπεία.[67] Τέλος, οι Allen et al επίσης δεν κατάφεραν να δείξουν συσχέτιση μεταξύ αρχικών επιπέδων αναφοράς του BDNF και ανταπόκριση στη θεραπεία ηλεκτροσπασμοθεραπείας ή έκχυσης κεταμίνης σε δείγμα 35 ασθενών με TRD.[68]

Άλλες μελέτες όμως, κατάφεραν να δείξουν θετικό συσχετισμό μεταξύ ανταπόκρισης στη θεραπεία της TRD και άλλων αυξητικών παραγόντων. Για παράδειγμα, σε 36 ασθενείς με TRD, οι Pisoni et al έδειξαν ότι από όλους τους αυξητικούς παράγοντες που μελετήθηκαν (BDNF, VEGF, AP-1, κ.ά.), μόνο ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-C (VEGF-C) έδειξε προγνωστική σχέση με την ανταπόκριση σε θεραπεία, με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς του προ θεραπείας στο πλάσμα να σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση σε αντικαταθλιπτική θεραπεία.[69] Σε μία άλλη έρευνα ανταπόκρισης

σε διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό 15 ασθενών με TRD των Fukuda et al, οι αρχικές συγκεντρώσεις VEGF ήταν υψηλότερες στον ορό ασθενών που έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ η ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων του VEGF έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη μεταβολή στα ψυχομετρικά επίπεδα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.[70] Τέλος, σε 33 ασθενείς με TRD, οι Kiraly et al έδειξαν ότι, αν και οι ασθενείς με TRD παρουσιάζουν ένα μοναδικό μοτίβο αυξημένων τιμών πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών, μόνο τα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGF-2) προ θεραπείας στο πλάσμα προέβλεπαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη, ενώ το υπόλοιπο πλήθος των διερευνώμενων κυτταροκινών δεν έδειξε καμία προβλεπτική συσχέτιση με την ανταπόκριση σε θεραπεία.[47]

Ενδοκρινικοί βιοδείκτες

Παθοφυσιολογικά, η ΜΚΔ θεωρείται διαταραχή σχετιζόμενη με το στρες με ξεχωριστό νευροενδοκρινικό προφίλ,[71] που παρουσιάζει ιδίως μεταβολές στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ).[2,72] Μεταξύ των πιο σταθερών και ισχυρών ευρημάτων συγκαταλέγονται η υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ με σταθερά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης (CORT), αυξημένη δραστηριότητα της κορτικοεκλυτίνης (CRH) και της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), η εξασθενημένη ανταπόκριση κορτιζόλης αφύπνισης και η μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών.[73] Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία που οδηγεί σε ύφεση της καταθλιπτικής ψυχοπαθολογίας σχετίζεται με την ομαλοποίηση της μεταβαλλόμενης λειτουργίας του νευροενδοκρινικού συστήματος στρες.[73] Εκτός από τα αρχικά επίπεδα αναφοράς των ενδοκρινικών παραγόντων του άξονα ΥΥΕ, η χρήση νευροενδοκρινικών δοκιμασιών πρόκλησης που καταστέλλουν ή διεγείρουν τη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ, έχουν χρησιμοποιηθεί πολύ συχνά για τη δυναμική μελέτη των ορμονών CORT, CRH και ACTH όσον αφορά στην πιθανή προγνωστική τους εγκυρότητα σε σχέση με την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση.[73] Παρόλ' αυτά, στην TRD οι μελέτες που ερεύνησαν τη λειτουργία και ανταποκρισιμότητα του άξονα ΥΥΕ είναι αναλογικά πολύ λίγες.

Για παράδειγμα, η μελέτη των Markopoulou et al μέτρησε την CORT, τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και την αναλογία τους σε 28 ασθενείς με TRD και συσχέτισε τις μετρήσεις με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.[74] Ενώ τα επίπεδα CORT μειώθηκαν μετά τη θεραπεία, δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CORT και της έκβασης της θεραπείας. Αντίθετα, οι ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία είχαν σημαντικά χαμηλότερη DHEA κατά την εισαγωγή και υψηλότερη αναλογία CORT/DHEA τόσο κατά την εισαγωγή όσο και κατά το εξιτήριο, σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς. Καθώς η αναλογία CORT/DHEA παρέμεινε ίδια μετά την ανταπόκριση και ταυτόχρονα έμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια των ημερήσιων μετρήσεων, ο λόγος των δύο ορμονών θα μπορούσε να αντιπροσοπεύει έναν βιολογικό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στην TRD. Σε μία άλλη έρευνα, οι Dinan et al μελέτησαν την ανταπόκριση 10 ασθενών με ανθεκτική σε SSRIs θεραπεία, και κατάφεραν να δείξουν πως υψηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς CORT στο αίμα προέβλεψαν ανταπόκριση σε επιπρόσθετη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη.[75] Αντίθετα, σε μία μελέτη ανταπόκρισης σε θεραπεία στέρησης ύπνου ή μετατόπισης φάσης ύπνου σε 21 ασθενείς με TRD (μονοπολική και διπολική), οι Kurczewska et al παρατήρησαν πως σε ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία, τα αρχικά επίπεδα CORT ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.[76]

Μεταβολικοί βιοδείκτες

α. Αδιποκίνες

Οι αδιποκίνες είναι κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού με ορμονική δράση (π.χ. αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη) και θεωρείται ότι συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε 8 ασθενείς με TRD, οι Machado-Vieira et al έδειξαν ότι, εκτός από την προγνωστική σημασία του δείκτη μάζας σώματος αναφορικά με την ανταπόκριση ασθενών με TRD σε κεταμίνη, χαμηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στο πλάσμα προέβλεπαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη.[77]

β. Λιπιδαιμικοί παράγοντες

Στην έρευνα των Bekhbat et al που μελέτησε την ανταπόκριση 26 ασθενών με TRD σε θεραπεία με inflximab, βρέθηκε πως αρχικά επίπεδα αναφοράς χολεστερόλης, LDL και non-HDL στο αίμα ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία, και επίσης επέδειξαν σημαντική μείωση στην πορεία της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλή αρχική CRP.[78] Αντιθέτως, σε μία έρευνα των Papakostas et al, αρχικά επίπεδα χολεστερόλης υψηλότερα από 200 mg/dL στο αίμα ασθενών με TRD, προέβλεψαν χειρότερη ανταπόκριση σε επιπρόσθετη θεραπεία με νορτριπτυλίνη.[79]

Άλλοι βιοδείκτες

α. Πρωτεΐνη p11

Η πρωτεΐνη p11 έχει εμπλακεί στον μηχανισμό δράσης της κεταμίνης και έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία με άλλα αντικαταθλιπτικά. Σε

μία μελέτη των Veldman et al διερευνήθηκε η επίδραση της κεταμίνης στην περιφερική p11 και ο πιθανός ρόλος της p11 ως προγνωστικός βιοδείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη σε 30 ασθενείς με ανθεκτική σε αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υψηλότερα επίπεδα αναφοράς της πρωτεΐνης p11 στα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα στην περιφέρεια συσχετίστηκαν σημαντικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη.[80]

β. D-σερίνη

Η D-σερίνη είναι ένας ενδογενής συναγωνιστής του υποδοχέα NMDA με ειδική συγγένεια με τη θέση γλυκίνης, που παίζει βασικό ρόλο στη NMDA νευροδιαβίβαση και νευροπλαστικότητα. Σε 21 ασθενείς με TRD, οι Moaddel et al έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις αναφοράς D-σερίνης στο πλάσμα υπό κεταμίνη ήταν πολύ χαμηλότερες στους ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους, ενώ χαμηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις D-σερίνης στο πλάσμα προέβλεπαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη, με τη D-σερίνη αναφοράς να εξηγεί το 60% της διακύμανσης της κλινικής απόκρισης.[81]

γ. Παράγοντες οξειδωτικού στρες

Αύξηση των παραγόντων οξειδωτικού στρες φέρονται να παίζουν καταλυτικό ρόλο στη φλεγμονώδη αιτιοπαθολογία της ΜΚΔ.[82] Στην έρευνα των Stirton et al που μελέτησε την ανταπόκριση 48 ασθενών με TRD σε θεραπεία με επαναληπτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης σε θεραπεία και υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς οξειδωμένης φωσφατιδυλχολίνης στο πλάσμα, αλλά όχι οξυλιπινών.[83]

Συζήτηση

Η ΜΚΔ είναι ίσως η πιο σημαντική ψυχική ασθένεια της εποχής μας. Αν και διαφορετικές φαρμακολογικές θεραπείες είναι διαθέσιμες, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση όσον αφορά στην ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία, με επείγουσα ανάγκη αναγνώρισης βιοδεικτών που δύνανται να προβλέψουν το ιδανικό φάρμακο για κάθε ασθενή. Ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμη κανένας συγκεκριμένος βιοδείκτης, ο οποίος να χρησιμοποιείται επισήμως και με επαρκή δεδομένα στη συνήθη κλινική πρακτική. Η δυσκολία αυτή διαφαίνεται ακόμη μεγαλύτερη αναφορικά με την ανταπόκριση σε θεραπεία στην TRD και αποδεικνύεται από την παράθεση των αποτελεσμάτων όλων των κλινικών μελετών βιοδεικτών ανταπόκρισης στο άρθρο αυτό.

Αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για τη χρησιμότητα κάποιων βιοδεικτών στην πρόγνωση της ανταπόκρισης ασθενών με TRD στην εκάστοτε θεραπεία (π.χ. IL-6, CRP, BDNF), τα περισσότερα αποτελέσματα είτε είναι μεμονωμένα είτε αντικρουόμενα από άλλες μελέτες. Σίγουρα, παράγοντες που συνεισφέρουν σε αυτήν την ερευνητική εικόνα είναι πολλοί, όπως η έλλειψη καθιερωμένων θεραπευτικών αλγορίθμων, η ποικιλία του σχεδιασμού των μελετών και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ο μη ενιαία αποδεκτός ορισμός της TRD που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μελέτες, αλλά και ο μικρός αριθμός των ασθενών με TRD που συμπεριλαμβάνονται σε αυτές.

Αλλά ένας ακόμη πολύ σημαντικός παράγοντας που περιπλέκει την ερευνητική κατανόηση και κλινική αντιμετώπιση της TRD είναι το γεγονός πως η κατάθλιψη συνιστά μια σημαντικά ετερογενή ομάδα διαταραχών, για την οποία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κλινικά καθιερωμένη διαγνωστική δοκιμασία ικανή να καθορίσει παθοφυσιολογικούς υποφαινοτύπους. Η χρήση, λοιπόν, συγκεκριμένων προγνωστικών βιοδεικτών για την ανταπόκριση στη θεραπεία της TRD, θα πρέπει να συνάδει και με τους εκάστοτε παθοφυσιολογικούς φαινοτύπους στους οποίους και εμπλέκονται.[84] Για παράδειγμα, από την ανασκόπηση των παραπάνω μελετών, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε μελέτες με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (π.χ. infliximab, L-μεθυλοφολικό οξύ, κ.ά.), τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών πράγματι συχνά προέβλεπαν την ανταπόκριση σε θεραπεία της TRD. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες με παράγοντες χωρίς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως η λαμοτριγίνη,[51] η ερυθροποιητίνη[85] και οι SSRI/SNRIs, δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών και των αποτελεσμάτων της θεραπείας της TRD, εκτός από μία μελέτη όπου η IL-6 βρέθηκε να σχετίζεται με χειρότερη έκβαση υπό θεραπεία με SSRI/SNRIs.[54] Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, για παράδειγμα, πως η μελέτη φλεγμονωδών βιοδεικτών μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο εργαλείο για τη βελτίωση της διάγνωσης και της ανίχνευσης της ανθεκτικότητας στη θεραπεία, όπως και για τη στόχευση της φλεγμονής στον φλεγμονώδη υποφαινότυπο της TRD και επιπρόσθετα μπορεί να προσφέρει έναν πιθανό στόχο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών παρέμβασης.[43,49]

Συμπεράσματα

Η αναποτελεσματική θεραπεία της ΜΚΔ απαιτεί μία άμεση βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης με την καθιέρωση κλινικά χρήσιμων και εύκολα προσβάσιμων προγνωστικών βιοδεικτών ανταπόκρισης με υψηλή ακρίβεια.[36,37] Η ανακάλυψη νέων και ο καλύτερος κλινικός χαρακτηρισμός γνωστών βιοδεικτών στη ΜΚΔ και την TRD θα μπορούσε να βοηθήσει: (i) στην καλύτερη σταδιοποίηση της διαταραχής, (ii) στην καλύτερη αναγνώριση παθοφυσιολογικών υποφαινοτύπων της ΜΚΔ, (iii) στην ανάπτυξη εξατομικευμένων φαρμακευτικών αλγορίθμων για συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών, (iv) στη

βελτίωση της ταχύτητας δράσης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, και τελικά σε υψηλότερα ποσοστά σταθερής ύφεσης, (v) στην ανακάλυψη καινούργιων φαρμακοδυναμικών στόχων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ακριβείας και, τέλος, (vi) στην ελαχιστοποίηση των επιβλαβών ανεπιθύμητων ενεργειών.[31,45] Δεδομένου ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων στις έως τώρα μελέτες ήταν συνήθως μικρός, θα χρειαστούν μεγαλύτερες, προοπτικές δοκιμασίες, οι οποίες θα έχουν τη δυνατότητα να διερευνήσουν το προγνωστικό δυναμικό σε πολλαπλές υποομάδες ασθενών. Επιπλέον, οι βιοδείκτες αυτοί θα πρέπει πιθανότατα να συνδυαστούν με γενετικούς, ψυχοπαθολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ώστε να χρησιμεύσουν ως ευαίσθητοι και ειδικοί βιοδείκτες, οι οποίοι να μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τον βιολογικό και μοριακό χαρακτηρισμό της αντίστασης σε θεραπεία υποφαινοτύπων της TRD και, εν γένει, στον καλύτερο ορισμό της ασθένειας αυτής.[19]

Βιβλιογραφία

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851–858, doi: S0140-6736(07)61415-9
2. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016, 2:16065, doi: 10.1038/nrdp.2016.65
3. Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* 2017, 317:1517, doi: 10.1001/jama.2017.3826
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
5. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers* 2019, 5:74, doi: 10.1038/s41572-019-0121-0
6. Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15:1425, doi: 10.3390/ijerph15071425
7. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012, 201:369–375, doi: 10.1192/bjp.bp.111.102665
8. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord* 2009, 116:4–11, doi: 10.1016/j.jad.2008.10.014
9. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013, 12:137–148, doi: 10.1002/wps.20038
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018, 391:1357–1366, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
11. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015, 29:459–525, doi: 10.1177/0269881115581093
12. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006, 163:1905–1917, doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
13. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996, 19:179–200, doi: 10.1016/s0193-953x(05)70283-5
14. Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021, 82:20m13699, doi: 10.4088/JCP.20m13699
15. Gillain B, Degraeve G, Dreesen T, De Bruecker G, Buntinx E, Beke D et al. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, Resource Utilization and Costs in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: PATTERN, a Retrospective Cohort Study in Belgium. *Pharmacoecon Open* 2021, doi: 10.1007/s41669-021-00306-2
16. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019, 22:85–92, doi: 10.1093/ijnp/pyy052
17. Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ et al. Real-World Evidence from a European Cohort Study of Patients with Treatment Resistant Depression: Healthcare Resource Utilization: Healthcare resource utilization in TRD. *J Affect Disord* 2021, doi:10.1016/j.jad.2021.11.004
18. Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974, 7:139–144, doi: 10.1055/s-0028-1094412
19. Sforzini L. Lost in translation. The quest for definitions of treatment-resistant depression with a focus on inflammation-related gene expression. *Brain Behav Immun Health* 2021, 16:100331, doi: 10.1016/j.bbih.2021.100331
20. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014, 26:222–232, PMID: 25166485
21. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2020, 37:134–145, doi: 10.1002/da.22968
22. Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *Can J Psychiatry* 2019, 64:380–387, doi: 10.1177/0706743719828965
23. Han C, Wang G, Chan S, Kato T, Ng CH, Tan W et al. Definition and Identification of Patients with Treatment-Resistant Depression in Real-World Clinical Practice Settings Across Asia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:2929–2941, doi: 10.2147/NDT.S264799
24. Malhi GS, Das P, Mannie Z, Irwin L. Treatment-resistant depression: problematic illness or a problem in our approach? *Br J Psychiatry* 2019, 214:1–3, doi: 10.1192/bjp.2018.246
25. Ruberto VL, Jha MK, Murrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals* (Basel) 2020, 13:116, doi: 10.3390/ph13060116
26. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273
27. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:1841–1853, doi: 10.1038/sj.npp.1301131

28. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016, 61:540–560, doi: 10.1177/0706743716659417

29. Nierenberg AA. Predictors of response to antidepressants general principles and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am* 2003, 26: 345–352, viii, doi: 10.1016/s0193-953x(02)00105-3

30. Chan MK, Cooper JD, Bot M, Birkenhager TK, Bergink V, Drexhage HA et al. Blood-based immune-endocrine biomarkers of treatment response in depression. *J Psychiatr Res* 2016, 83:249–259, doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.08.020

31. Chan MK, Gottschalk MG, Haenisch F, Tomasik J, Ruland T, Rahmoune H et al. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2014, 122:45–72, doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.08.002

32. Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015, 171:137–141, doi: 10.1016/j.jad.2014.09.020

33. Miller DB, O'Callaghan JP. Personalized medicine in major depressive disorder - opportunities and pitfalls. Metabolism 2013, 62(Suppl 1): S34–39, doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.021

34. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001, 69:89–95, doi: 10.1067/mcp.2001.113989

35. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol* 2019, 1118:135–162, doi: 10.1007/978-3-030-05542-4_7

36. Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord* 2018, 233:3–14, doi: 10.1016/j.jad.2017.07.001

37. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn* 2018, 18:513–529, doi: 10.1080/14737159.2018.1470927

38. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJ, Sattar N, Mair FS et al. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci* 2015, 9:18, doi: 10.3389/fnhum.2015.00018

39. Busch Y, Menke A. Blood-based biomarkers predicting response to antidepressants. *J Neural Transm* (Vienna) 2019, 126:47–63, doi: 10.1007/s00702-018-1844-x

40. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016, 16:22–34, doi: 10.1038/nri.2015.5

41. Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019, 139:404–419, doi: 10.1111/acps.13016

42. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020, 107:234–256, doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002

43. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015, 25:1532–1543, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007

44. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020, 25:339–350, doi: 10.1038/s41380-019-0474-5

45. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017, 13:1245–1262, doi: 10.2147/NDT.S114542

46. Yang JJ, Wang N, Yang C, Shi JY, Yu HY, Hashimoto K. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2015, 77:e19–e20, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.021

47. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, Costi S, Schwartz J, Kim-Schulze S et al. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome. *Transl Psychiatry* 2017, 7:e1065, doi: 10.1038/tp.2017.31

48. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL et al. Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11597, doi: 10.4088/JCP.17m11597

49. Yang C, Wardenaar KJ, Bosker FJ, Li J, Schoevers RA. Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2019, 257:640–649, doi:10.1016/j.jad.2019.07.045

50. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res* 2018, 269:207–211, doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.078

51. Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K et al. Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. *Neuropsychobiology* 2017, 75:145–150, doi: 10.1159/000484665

52. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, O'Shea R, Shorten G et al. Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res* 2018, 100:24–32, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.011

53. Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Müller N, Zill P et al. Biomarkers for Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy: An Exploratory Cerebrospinal Fluid Study. *Neuropsychobiology* 2019, 77:13–22, doi: 10.1159/000491401

54. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:722–726, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.020

55. Strawbridge R, Jamieson A, Hodsoll J, Ferrier IN, McAllister-Williams RH, Powell TR et al. The Role of Inflammatory Proteins in Anti-Glucocorticoid Therapy for Treatment-Resistant Depression. *J Clin Med* 2021, 10:784, doi: 10.3390/jcm10040784

56. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013, 70:31–41, doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4

57. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Bottiglieri T, Roffman J, Cassiello C et al. Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2014, 75:855–863, doi: 10.4088/JCP.13m08947

58. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhalitskaya EV et al. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: A prospective inception cohort study in treatment-free patients. *J Affect Disord* 2019, 259:432–439, doi: 10.1016/j.jad.2019.08.058

59. Li S, Luo X, Hua D, Wang Y, Zhan G, Huang N et al. Ketamine Alleviates Postoperative Depression-Like Symptoms in Susceptible Mice: The Role of BDNF-TrkB Signaling. *Front Pharmacol* 2019, 10:1702, doi: 10.3389/fphar.2019.01702

60. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Front Neurol* 2019, 10:515, doi: 10.3389/fneur.2019.00515

61. Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol* 2016, 14:721–731, doi: 10.2174/1570159x14666160119094646

62. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, 19:349–355, doi: 10.1016/j.euroneuro.2009. 01.002

63. Wilkinson ST, Kiselycznyk C, Banasr M, Webler RD, Haile C, Mathew SJ et al. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and response in a randomized controlled trial of riluzole for treatment resistant depression. *J Affect Disord* 2018, 241:514–518, doi: 10.1016/j.jad.2018.08.075

64. Cheng CM, Hong CJ, Lin HC, Chu PJ, Chen MH, Tu PC et al. Predictive roles of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant efficacy of different forms of prefrontal brain stimulation monotherapy: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *J Affect Disord* 2021, 297:353–359, doi: 10.1016/j.jad.2021.10.077

65. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 17:331–336, doi: 10.1017/S1461145713001119

66. Maffioletti E, Gennarelli M, Gainelli G, Bocchio-Chiavetto L, Bortolomasi M, Minelli A. BDNF Genotype and Baseline Serum Levels in Relation to Electroconvulsive Therapy Effectiveness in Treatment-Resistant Depressed Patients. *J ECT* 2019, 35:189–194, doi: 10.1097/YCT.000000 0000000583

67. Huang XB, Huang X, He HB, Mei F, Sun B, Zhou SM et al. BDNF and the Antidepressant Effects of Ketamine and Propofol in Electroconvulsive Therapy: A Preliminary Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:901–908, doi: 10.2147/NDT.S248190

68. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord* 2015, 186:306–311, doi: 10.1016/j.jad.2015.06.033

69. Pisoni A, Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Breen G, Hatch S et al. Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. *Front Psychiatry* 2018, 9:386, doi:10.3389/fpsyt. 2018.00386

70. Fukuda AM, Hindley LE, Kang JWD, Tirrell E, Tyrka AR, Ayala A et al. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Neuroreport* 2020, 31:1121–1127, doi: 10.1097/WNR.0000000000001523

71. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega Á, Rojas M, Bermúdez V et al. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci* 2019, 2019:7943481, doi: 10.1155/2019/7943481

72. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008, 31:464–468, doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006

73. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011, 73:114–126, doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

74. Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:19–26, doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.004

75. Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 95:58–61, doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb00374.x

76. Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Jasinska-Mikolajczyk A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK. Augmentation of Pharmacotherapy by Sleep Deprivation with Sleep Phase Advance in Treatment-Resistant Depression. *Pharmacopsychiatry* 2019, 52:186–192, doi: 10.1055/a-0695-9138

77. Machado-Vieira R, Gold PW, Luckenbaugh DA, Ballard ED, Richards EM, Henter ID et al. The role of adipokines in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Mol Psychiatry* 2017, 22:127–133, doi: 10.1038/mp.2016.36

78. Bekhbat M, Chu K, Le NA, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH et al. Glucose and lipid-related biomarkers and the antidepressant response to infliximab in patients with treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2018, 98:222–229, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.004

79. Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla SB, Merens W, Iosifescu DV, Alpert JE et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2003, 47:146–151, doi: 10.1159/000070584

80. Veldman ER, Mamula D, Jiang H, Tiger M, Ekman CJ, Lundberg J et al. P11 (S100A10) as a potential predictor of ketamine response in patients with SSRI-resistant depression. *J Affect Disord* 2021, 290:240–244, doi: 10.1016/j.jad.2021.04.055

81. Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, Villaseñor A, Brutsche NE, Machado-Vieira R et al. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology* (Berl) 2015, 232:399–409, doi: 10.1007/s00213-014-3669-0

82. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today* 2020, 25:1270–1276, doi: 10.1016/j.drudis.2020.05.001

83. Stirton H, Meek BP, Edel AL, Solati Z, Surendran A, Aukema H et al. Oxolipidomics profile in major depressive disorder: Comparing remitters and non-remitters to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *PLoS One* 2021, 16:e0246592, doi: 10.1371/journal.pone.0246592

84. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:2375–2394, doi: 10.1038/npp.2011.151

85. Vinberg M, Weikop P, Olsen NV, Kessing LV, Miskowiak K. Effect of recombinant erythropoietin on inflammatory markers in patients with affective disorders: A randomised controlled study. *Brain Behav Immun* 2016, 57:53–57, doi: 10.1016/j.bbi.2016.05.006

Special article

Peripheral prognostic biomarkers of response in treatment-resistant depression

Agorastos Agorastos,[1–3] Theano Gkesoglou,[1] Anastasios Kleidonopoulos,[1] Vasilios P. Bozikas[1]

[1]*Second Department of Psychiatry, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece,*

[2]*VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA,*

[3]*Institute of Agri-Food and Life Sciences Agro-Health, Hellenic Mediterranean University, Iraklion, Crete,*

[4]*Second Department of Psychiatry, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

ABSTRACT

Major depressive disorder is a serious mental health disorder of high prevalence and the leading cause of disability worldwide. While there are several classes of therapeutic agents with proven antidepressant efficacy, only about 40–60% of patients respond to initial antidepressant monotherapy, and 30–40% of patients may even show resistance to treatment even under optimal antidepressant pharmacotherapy. Despite the existence of international guidelines, there are still no clear and widely accepted treatment algorithms, no established predictive biomarkers of response to treatment, while the management treatment-resistant depression is usually based on clinical experience. The present article offers a brief narrative review of studies published so far on the predictive quality of various blood-based peripheral biomarkers with respect to response to pharmacological, stimulation or behavioral treatment in patients with treatment-resistant depression. To summarize the results, there does not yet appear to be any specific biomarker that has sufficient discriminative predictive validity and can be used in the routine clinical practice of treating resistant depression. Many factors are likely to account for the above-mentioned research findings, including the wide variety of treatment protocols and the non-uniformly accepted definition of resistant depression used by the various studies, the small number of patients with treatment-resistant depression included, and the existence of different pathophysiological phenotypes of the disorder. The ineffective treatment of major depressive disorder requires an immediate improvement of our therapeutic approach by establishing clinically useful and easily accessible predictive biomarkers of response with high accuracy. The discovery of new and better clinical characterization of known biomarkers in the treatment of treatment-resistant depression could support a better staging and classification of the disorder, the development of personalized treatment algorithms for specific patient subgroups, the achievement of higher rates of stable remission, and the development of new precision drugs with minimal side effects.

KEYWORDS: Major depressive disorder, treatment-resistant depression, antidepressants, biomarkers, treatment response.

Corresponding author: Agorastos Agorastos, Second Department of Psychiatry, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, 196 Lagkada street, GR-564 30 Stavroupoli - Thessaloniki, Greece • e-mail: aagorast@auth.gr

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.050 / Psychiatriki 2021, 32:S55–S63

Ειδικό άρθρο

Η φαρμακολογία της κεταμίνης και της εσκεταμίνης ως ταχέως δρώντα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Παυλίνα Παυλίδη,[1] Αναστασία Μεγαλοκονόμου,[1] Αντριάν Σοφρόν,[1] Νικόλαος Κόκρας,[1,2*] Χριστίνα Δάλλα[1*]

[1]*Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,*

[2]*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

** Οι συγγραφείς συμμετείχαν ισάξια*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έλλειψη άμεσης αποτελεσματικότητας των ευρέως χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών που τροποποιούν εκλεκτικά τη νευροδιαβίβαση των βιογενών αμινών, έχει οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα στη διερεύνηση των ιδιοτήτων της κεταμίνης. Συγκεκριμένα, οι πιθανές αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της κεταμίνης έγιναν γνωστές το 1973 και πλέον έχει αποδειχθεί η θεραπευτική της αξία, καθώς η αντικαταθλιπτική της δράση είναι άμεση και πιθανώς μακράς διάρκειας. Η κεταμίνη είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα του γλουταμικού N-μεθυλ-δ-ασπαρτικού (NMDAR) και η βασική υπόθεση για τη δράση της ως αντικαταθλιπτικό συμπεριλαμβάνει την αναστολή των NMDAR που εκφράζονται σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες (γάμα-άμινο-βουτυρικό οξύ, GABA). Στην παρούσα δημοσίευση περιγράφεται το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ της κεταμίνης, όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Η κεταμίνη είναι ένα ρακεμικό μείγμα και μπορεί να διαχωριστεί στο R- και στο S- εναντιομερές. Συνεπώς, παρατίθεται τόσο η φαρμακολογία της εσκεταμίνης όσο και οι απαραίτητες πληροφορίες για την αποτελεσματική και ασφαλή χορήγηση του ενδορρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στις διαφυλικές διαφορές που εντοπίζονται κατά τη δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε προκλινικές και κλινικές μελέτες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κεταμίνη, εσκεταμίνη, φαρμακολογία, ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, διαφορές φύλου.

Εισαγωγή

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης έχει βασιστεί τα τελευταία 70 χρόνια σε μόρια που τροποποιούν περισσότερο ή λιγότερο εκλεκτικά τη νευροδιαβίβαση των βιογενών αμινών (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη).[1] Ωστόσο, η έναρξη της θεραπευτικής δράσης εμφανίζεται με χρονική καθυστέρηση,[2] ενώ σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν επιτυγχάνεται τελικά η ύφεση της κατάθλιψης και κάποιες φορές ούτε ικανοποιητική απάντηση.[3] Η ανεπαρκής απάντηση στη φαρμακοθεραπεία και η ελλιπής ύφεση έχουν τύχει κριτικής και αποτελούν αντικείμενο συνεχούς έρευνας καθώς ορίζουν την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (TRD, treatment resistant depression).[4,5] Ωστόσο, μαζί με τη χρονικά καθυστερούμενη θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που στοχεύουν στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα των βιογενών αμινών, έχει δημιουργηθεί μια σημαντική ανάγκη για ανάπτυξη νέων ταχύτερα δρώντων και πιο αποτελεσματικών αντικαταθλιπτικών.[6] Ως απάντηση σε αυτήν την ανάγκη, και με βάση τη γλουταματεργική θεωρία για την κατάθλιψη,[7] η προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια προς την εξερεύνηση των ιδιοτήτων της κεταμίνης.[8]

Συγγραφέας επικοινωνίας: Χριστίνα Δάλλα, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75, 115 27 Γουδί, Αθήνα, Διεύθυνση e-mail: cdalla@med.uoa.gr

Η φαρμακολογία της κεταμίνης

Η κεταμίνη αποτελεί αναισθητικό φάρμακο, αλλά η πιθανή χρησιμότητά της ως αντικαταθλιπτική θεραπεία αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1973 στη δημοσίευση των Khorramzedah και Lofty. Συγκεκριμένα, στο άρθρο τους με τίτλο «Η χρήση της Κεταμίνης στην Ψυχιατρική» παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα χορήγησης κεταμίνης σε ασθενείς με διάφορες ψυχικές διαταραχές.[9] Εν συνεχεία, από το 2000 και έπειτα ερευνήθηκε εκτενέστερα ο ρόλος της κεταμίνης ως φαρμακευτική θεραπεία για την ταχεία αντιμετώπιση της κατάθλιψης, μετά από ολοκλήρωση των πρώτων κλινικών μελετών σε ασθενείς που έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υπο-αναισθητική δόση κεταμίνης (0,5 mg/kg).[10] Το 2006, μια ακόμα κλινική μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης 0,5 mg/kg κεταμίνης σε ασθενείς που έπασχαν από ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη και δείχθηκε ότι η χορήγησή της ήταν αρκετή για να αποφέρει σημαντικό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα εντός δύο ωρών και με διάρκεια μέχρι και μίας εβδομάδας μετά τη χορήγησή της.[11]

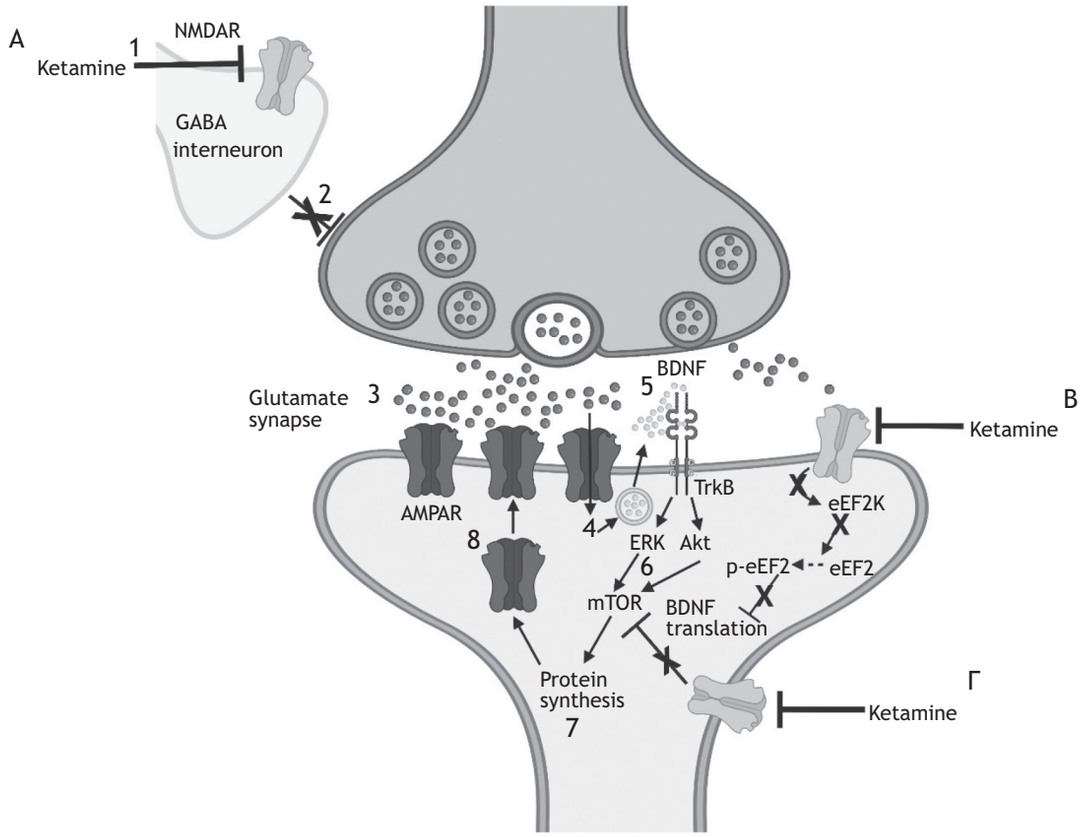
Φαρμακοκινητική της κεταμίνης

Η χορήγηση της κεταμίνης μπορεί να γίνει από διαφορετικές οδούς, όπως ενδοφλεβίως, υποδορίως, από του στόματος (per os), μέσω του ορθού και ενδορρινικώς, λόγω της διαλυτότητάς της τόσο σε νερό όσο και σε λιπώδες περιβάλλον.[12] Η κεταμίνη είναι μια αρυλ-κυκλοεξυλαμίνη με ασύμμετρο κέντρο και μπορεί να διαχωριστεί στο R- και στο S-εναντιομερές. Ανάλογα με την οδό χορήγησης της κεταμίνης κυμαίνεται και η βιοδιαθεσιμότητά της. Συγκεκριμένα, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 8–45% και 17–29% μετά από ενδορρινική και από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Οι σημαντικές διακυμάνσεις βιοδιαθεσιμότητας από τις δύο αυτές οδούς χορήγησης, πιθανόν να οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν το φάρμακο.[13,14] Επιπλέον η κεταμίνη εμφανίζει μεγάλο όγκο κατανομής (Vd=3–5 L/kg)[15] και ταχύ ρυθμό διάχυσης στους ιστούς.[16,17] Ο μεταβολισμός της κεταμίνης γίνεται από τα CYP2B6 και CYP3A4 ισοένζυμα του κυτοχρώματος, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της σε νορκεταμίνη, λόγω απομεθυλίωσης στο μόριο του αζώτου.[18] Η κεταμίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.[19]

Φαρμακοδυναμική της κεταμίνης

Η βασική υπόθεση για τη δράση της κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό, συμπεριλαμβάνει την αναστολή των N-μεθυλ-δ-ασπαρτικού υποδοχέων του γλουταμικού (NMDARs) που εκφράζονται σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες (γάμα-άμινο-βουτυρικό οξύ, GABA). Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει την επιλεκτική αναστολή από την κεταμίνη των NMDARs των GABA-εργικών διάμεσων νευρώνων, γεγονός που οδηγεί στην ενίσχυση της διεγερτικής γλουταματεργικής νευροδιαβίβασης στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού.[20,21] Η παραπάνω επιλεκτική αναστολή των υποδοχέων στους GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες φαίνεται να οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι νευρώνες παρουσιάζουν μια υψηλή και συνεχόμενη συχνότητα πυροδότησης, οδηγώντας στη μεγαλύτερη απομάκρυνση του Mg^+ από τον πόρο του ιοντικού διαύλου και εν τέλει στη σύνδεση της κεταμίνης στο σημείο αυτό.[22] Ταυτόχρονα ορισμένες μελέτες έχουν υπογραμμίσει την αυξημένη συγγένεια της κεταμίνης με τη GluN2D υπομονάδα του NMDAR, η οποία εκφράζεται περισσότερο σε ενδιάμεσους νευρώνες του μετωπιαίου φλοιού.[23,24] Βασικό στοιχείο της τελικής αύξησης της γλουταματεργικής νευροδιαβίβασης και της ενίσχυσης της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης (long-term potentiation, LTP) αποτελεί η ενεργοποίηση ενδοκυττάριων μονοπατιών. Σημαντικό ρόλο στην αύξηση της συναπτικής ενίσχυσης και της πλαστικότητας αποτελεί η υψηλή παρουσία AMPARs (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος υποδοχέων) στη μετασυναπτική μεμβράνη. Υψηλά επίπεδα γλουταμικού στη συναπτική σχισμή οδηγούν στην ενεργοποίηση των AMPARs και στην ενδοκυττάρια εισροή Na^+. Επακόλουθη εκπόλωση της μεμβράνης και ενεργοποίηση των τασο-ελεγχόμενων καναλιών του Ca^{2+} οδηγεί στην απελευθέρωση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) στη συναπτική σχισμή. Επαναπρόσληψη του BDNF και ενεργοποίηση της κινάσης B του υποδοχέα τροπομυοσίνης (TrkB) στον μετασυναπτικό νευρώνα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως το mTOR (θηλαστικός στόχος της ραπαμυκίνης) και το PI3k/Akt, απαραίτητων για τη συναπτική ενίσχυση και τη νευροπλαστικότητα (εικόνα 1 Α).[25,26] Ταυτόχρονα, έχουν περιγραφεί δύο επιπλέον υποθέσεις σχετικά με την αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης, με την πρώτη να βασίζεται στην αναστολή της αυθόρμητης νευροδιαβίβασης μέσω NMDARs,[27,28] και τη δεύτερη να περιγράφει την απευθείας αναστολή των NMDARs που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από τη μετασυναπτική περιοχή[29] (εικόνα 1 Β, Γ).

Φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι το S εναντιομερές έχει δύο φορές μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα του γλουταμικού NMDAR, από ό,τι έχει το ρακεμικό μείγμα (R- και S- εναντιομερή) και τέσσερεις φορές περισσότερο από το R εναντιομερές.[21,30] Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι κατά τη χορήγηση ρακεμικού μείγματος εντοπίζεται ισοδύναμη ποσότητα και των δύο εναντιομερών στον εγκέφαλο. Προς το παρόν δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική αξία του



Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης της κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό ταχείας δράσης
(Α) Αναστολή NMDARs σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες: Η κεταμίνη αναστέλλει επιλεκτικά μέσω των NMDARs τους ανασταλτικούς GABA-εργικούς ενδονευρώνες, γεγονός που επιτρέπει τη δράση των νευρώνων και την ενισχυμένη γλουταματεργική πυροδότηση. Απελευθέρωση του γλουταμικού στη συναπτική σχισμή δεσμεύεται και ενεργοποιεί τους μετα-συναπτικούς AMPARs με αποτέλεσμα την απελευθέρωση BDNF, ενεργοποίηση της TrkB, προαγωγή της πρωτεϊνοσύνθεσης μέσω της ενεργοποίησης του mTOR ενδοκυττάριου μονοπατιού και τέλος τη δημιουργία και μετακίνηση προς τη μετα-συναπτική μεμβράνη AMPARs. (Β) Αναστολή της αυθόρμητης νευροδιαβίβασης μέσω NMDARs: Η κεταμίνη μπλοκάρει την αυθόρμητη νευροδιαβίβαση μέσω των NMDARs, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της κινάσης του ευκαρυωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 2 (eEF2K), αποτρέποντας έτσι τη φωσφορυλίωση του υποστρώματος της eEF2. Εν τέλει υπάρχει ενίσχυση της μετάφρασης του BDNF. (Γ) Αναστολή των NMDARs που δεν βρίσκονται στη μετα-συναπτική περιοχή: Η κεταμίνη προτείνεται ότι μπλοκάρει επιλεκτικά τους απομακρυσμένους από τη συναπτική περιοχή NMDARs. Η αναστολή των εξωσυναπτικών NMDARs επιτρέπει την ομαλή λειτουργία του mTOR μονοπατιού και εν τέλει τη σύνθεση πρωτεϊνών (φτιάχτηκε μέσω BioRender.com).

R εναντιομερούς σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη. Ωστόσο, πρόσφατες προκλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα της χορήγησης S-κεταμίνης, R-κεταμίνης και του ρακεμικού μείγματος δείχνουν ότι η R-κεταμίνη όχι μόνο είχε τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά παρουσίασε και την πιο ισχυρή και μεγαλύτερης διάρκειας αντικαταθλιπτική δράση.[31] Συνεπώς, η θεραπευτική δράση του φαρμάκου πιθανώς να μην αφορά μόνο στη σύνδεσή της με τον NMDAR και περαιτέρω μελέτες του μηχανισμού δράσης και των δύο εναντιομερών της κεταμίνης να είναι απαραίτητες.[21]

Διαφορές φύλου

Μια κλινική μελέτη έδειξε ότι το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της κεταμίνης, μετά τη χορήγηση μίας δόσης, παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους άνδρες ασθενείς σε σχέση με τις γυναίκες.[32] Σημαντικές διαφορές φύλου περιγράφονται επίσης σε προκλινές μελέτες της κεταμίνης. Διερεύνηση των συμπεριφορικών και μοριακών επιδράσεων της κεταμίνης σε θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες ανέδειξε τη μεγαλύτερη ευαισθησία των θηλυκών ζώων σε χαμηλή δόση κεταμίνης σε σύγκριση με τα αρσενικά πειραματόζωα, στα οποία η ίδια δόση δεν είχε αποτέλεσμα. Επιπλέον, το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της χαμηλής δόσης κεταμίνης δεν ήταν εμφανές μετά από ωοθηκεκτομή των θηλυκών πειραματόζωων, ενώ επανεμφανίστηκε μετά τη χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης.[33] Επίσης, μια άλλη προκλινική μελέτη έδειξε μείωση της ακινησίας κατά τη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης 30 λεπτά μετά

την ένεση με χαμηλή δόση κεταμίνης, μόνο στους θηλυκούς μύες. Ταυτόχρονα, η ίδια μελέτη περιέγραψε μεγαλύτερης διάρκειας δράση (7 ημέρες μετά την ένεση) της κεταμίνης στη συμπεριφορά των αρσενικών μυών που είχαν υποβληθεί σε χρόνιο ήπιο στρες, σε σύγκριση με τους θηλυκούς μύες.[34] Επίσης, 21 ημέρες χορήγησης κεταμίνης προκάλεσαν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας της εξαναγκασμένης κολύμβησης σε αρσενικούς επίμυες, ενώ οι θηλυκοί επίμυες εμφάνισαν αυξημένη καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά και συμπεριφορά άγχους.[35] Πιο πρόσφατες προκλινικές έρευνες υπογραμμίζουν την εμπλοκή του φύλου και των ορμονών του φύλου στη φαρμακοκινητική της κεταμίνης, καθώς και στα ενδοκυτταρικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη χορήγησή της.[36–38] Συνολικά, τα ευρήματα των παραπάνω μελετών περιγράφουν ως αναγκαία την περαιτέρω κλινική και προκλινική έρευνα σχετικά με τον ρόλο του φύλου, καθώς και της διερεύνησης του πιθανού ρόλου των οιστρογόνων στη φαρμακολογία της κεταμίνης.

Η εσκεταμίνη στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης

Το 2019, η Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (US-FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ενέκριναν την εσκεταμίνη ως νέο αντικαταθλιπτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, με βασικό χαρακτηριστικό την ταχεία δράση και ανακούφιση των συμπτωμάτων.[39] Ήδη από το 2017 είχαν δημοσιευθεί αποτελέσματα σχετικά με την άμεση αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης ως συμπληρωματική αγωγή κατά της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Επιπρόσθετα, η έρευνα αυτή υποστήριξε για πρώτη φορά την αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης μετά από ενδορρινική χορήγηση.[40] Το 2018, επαληθεύτηκε σε μεγαλύτερο πληθυσμό μέσω κλινικής μελέτης (proof-of-concept), η ασφάλεια της ενδορρινικής χορήγησης της εσκεταμίνης, καθώς και η αποτελεσματικότητά της ως ταχείας δράσης αγωγή κατά των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, και του αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενείς που πάσχουν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.[41] Ακολούθως, το 2019 δημοσιεύθηκαν τρεις κλινικές μελέτες φάσης 3, στις οποίες επαληθεύτηκε η καταλληλόλητα της ενδορρινικής χορήγησης της εσκεταμίνης ως θεραπεία για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη,[40,42–44] οδηγώντας εν τέλει στην έγκρισή της ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης και για την ταχεία μείωση των συμπτωμάτων σε ενηλίκους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή κατάθλιψη, όταν υπάρχει επείγουσα κλινική ανάγκη, όπως π.χ. σε ασθενείς με κατάθλιψη που εμφανίζουν αυτοκτονικότητα.[12]

Φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης

Η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης εμφανίζει βιοδιαθεσιμότητα με μεγάλη διακύμανση, της τάξεως του 45%±12,9%.[45] Η μεταφορά του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία και έπειτα η κατανομή του στον εγκέφαλο γίνεται με ταχύ ρυθμό.[21] Η χορήγηση της εσκεταμίνης μέσω της ρινικής οδού είναι πιο αποδοτική σε σχέση με την *per os*, διότι υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό μετά από την *per os* χορήγηση.[45] Κατά την ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης, απορροφάται άμεσα περίπου το 48% του φαρμάκου, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό είτε καταπίνεται είτε παραμένει στον βλεννογόνο και απορροφάται με πιο αργό ρυθμό.[46] Είναι αξιοσημείωτο ότι η αύξηση στη δόση της εσκεταμίνης προκαλεί μείωση στην απορρόφησή της, διότι η εσκεταμίνη προκαλεί αγγειοσυστολή, οδηγώντας σε μειωμένη διαπερατότητα των αγγείων.[46] Μετά την ενδορρινική χορήγηση, το φάρμακο παρουσιάζει τη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα σε 20 με 40 λεπτά. Παρουσιάζει πρωτεϊνική σύνδεση της τάξεως του 40%, μεγάλο όγκο κατανομής (709 L), και ο ρυθμός κάθαρσής της είναι μεταξύ 20 και 60 mL/kg/min. Πιο συγκεκριμένα, η απομάκρυνση του φαρμάκου φαίνεται να γίνεται σε 2 φάσεις: στις πρώτες 2 με 4 ώρες το φάρμακο απομακρύνεται με πιο γρήγορο ρυθμό, ενώ ακολουθεί μια πιο αργή πορεία απομάκρυνσης με αποτέλεσμα ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του ρινικού εκνεφώματος να είναι 7 με 12 ώρες.[46]

Η εσκεταμίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και συγκεκριμένα από τα ισοένζυμα CYP2B6, CYP3A4 και CYP2A6.[18] Το πρώτο στάδιο μεταβολισμού είναι η απομεθυλίωση στο μόριο του αζώτου, που οδηγεί στη δημιουργία της νορεσκεταμίνης. Στη συνέχεια ακολουθεί υδροξυλίωση του κυκλοεξανικού δακτυλίου της νορεσκεταμίνης δίνοντας έτσι τον κύριο μεταβολίτη, την υδροξυ-νορεσκεταμίνη.[47] Τέλος, οι μεταβολίτες της υπόκεινται σε γλυκουρωνιδίωση και απεκκρίνονται με τη μορφή γλυκο-συζευγμάτων, ενώ λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο. Κύρια οδός απέκκρισης των μεταβολιτών είναι μέσω των νεφρών, αλλά ένα μικρό ποσοστό απομακρύνεται μέσω των κοπράνων.[12,21]

Οι μεταβολίτες της εσκεταμίνης συμβάλλουν και αυτοί στη θεραπευτική δράση του φαρμάκου με τη νορεσκεταμίνη να έχει παρόμοιο φαρμακοδυναμικό προφίλ με την εσκεταμίνη, δηλαδή ενεργοποίηση βιοχημικών μονοπατιών του mTOR (στόχος ραπαμυκίνης των θηλαστικών) και του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα, BDNF. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της νορεσκεταμίνης είναι παρόμοιο με αυτό του αρχικού μορίου, με το πλεονέκτημα ότι εμφανίζει λιγότερες ψυχομιμητικές δράσεις, καθώς έχει μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα NMDA.[39] Ο κύριος τελικός μεταβολίτης που εντοπίζεται

στο πλάσμα και στον εγκέφαλο μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, είναι η υδροξυ-νορεσκεταμίνη. Το γεγονός ότι δεν παρουσιάζει αναισθητική δράση καθώς και το ότι έχει μικρή συγγένεια για τον υποδοχέα NMDA στις συγκεντρώσεις που χορηγείται η εσκεταμίνη, είχαν ως αποτέλεσμα ο μεταβολίτης να θεωρείται ανενεργός. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν ότι ο μεταβολισμός της εσκεταμίνης προς τον τελικό μεταβολίτη της είναι απαραίτητος για την αντικαταθλιπτική δράση του φαρμάκου.[21] Όντως, μια χημική τροποποίηση στο μόριο της εσκεταμίνης που δεν αλλάζει τη συγγένειά της με τον NMDAR, αλλά αποτρέπει τον μεταβολισμό της προς το υδρόξυ παράγωγο, καθιστά το φάρμακο αναποτελεσματικό στη θεραπεία της κατάθλιψης.

Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της εσκεταμίνης

Παρόμοια με την κεταμίνη, η αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης προκύπτει μέσω της αναστολής των NMDA υποδοχέων, προκαλώντας μια παροδική αύξηση στην απελευθέρωση γλουταμικού οξέος και διέγερση των AMPA υποδοχέων. Εν συνεχεία, η διέγερση αυτή αυξάνει τη νευροτροφική σηματοδότηση και αποκαθιστά τη συναπτική λειτουργία σε περιοχές του εγκεφάλου που πιθανώς εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης και στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης,[21,48] (εικόνα 1 Α).

Η εσκεταμίνη εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγγένεια με τον NMDA υποδοχέα συγκριτικά με το ρακεμικό μείγμα και την R-κεταμίνη (Υποενότητα 2.1), καθιστώντας της ως την αποτελεσματικότερη επιλογή για την αναστολή της δράσης των NMDA υποδοχέων.[49] Τέλος, μια προκλινική μελέτη περιέγραψε ότι ο μεταβολίτης της εσκεταμίνης η νορεσκεταμίνη πιθανώς να ενεργοποιεί παρόμοια μονοπάτια με την εσκεταμίνη, χωρίς όμως να μεσολαβεί η ενεργοποίηση των AMPAR.[50]

Διαφορές φύλου

Οι έως τώρα κλινικές μελέτες δεν καταλήγουν σε σημαντικές διαφορές στη δράση της εσκεταμίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών που πάσχουν από ανθεκτική κατάθλιψη, ενώ ταυτόχρονα δεν εντοπίζεται διαφορά μεταξύ γυναικών με διαφορετικό ορμονολογικό προφίλ.[36] Μία κλινική μελέτη περιγράφει την εμπλοκή του φύλου στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης, με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερη απέκκριση του φαρμάκου σε σύγκριση με τους άνδρες.[51] Επίσης, ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι σε θηλυκούς μύες, εντοπίζεται μεγαλύτερη συγκέντρωση της υδροξυ-νορεσκεταμίνης σε σχέση με τους αρσενικούς στους οποίους χορηγήθηκε ίδια ποσότητα εσκεταμίνης. Αυτή η παρατήρηση, ενισχύει περαιτέρω την ανάγκη για την ανάδειξη πιθανών διαφυλικών διαφορών στη φαρμακολογία της εσκεταμίνης και των μεταβολιτών της.[21]

Διαφορές με βάση τη φυλή

Το 2016 ολοκληρώθηκε μια κλινική μελέτη στην οποία ελέγχθηκαν πιθανές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της εσκεταμίνης με βάση τη φυλή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν υγιείς Καυκάσιοι και Ασιάτες (Κινέζοι, Ιάπωνες και Κορεάτες). Μετά από μοναδική ενδορρινική χορήγηση εσκεταμίνης αναδείχθηκαν υψηλότερες μέσες τιμές μέγιστης συγκέντρωσης και περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area under the curve – AUC) στους Κινέζους και Ιάπωνες συμμετέχοντες, σε σχέση με τους Καυκάσιους. Επιπλέον, η μέγιστη συγκέντρωση και η AUC της εσκεταμίνης ήταν κατά μέσον όρο 10% χαμηλότερη και 17% υψηλότερη, αντίστοιχα, στους Κορεάτες σε σύγκριση με τους μη Ασιάτες.[46]

Δοσολογία και χορήγηση

Η εσκεταμίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ένα από του στόματος κλασικό αντικαταθλιπτικό και η χορήγησή της γίνεται μέσω μιας ενδορρινικής συσκευής. Δύο ψεκασμοί, ένας σε κάθε ρουθούνι, αντιστοιχούν σε 28 mg του φαρμάκου, ενώ μία πλήρης δόση για ενηλίκους ασθενείς <65 ετών αντιστοιχεί σε 4 ή 6 ψεκασμούς, δηλαδή 56 ή 84 mg ανά θεραπευτική συνεδρία. Για τις πρώτες 4 εβδομάδες, φάση επαγωγής, η εναρκτήρια δόση είναι 56 mg, ενώ οι ακόλουθες δόσεις επιλέγονται από τον θεράποντα και αντιστοιχούν σε 56 ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα. Ακολούθως, η χορήγηση συνεχίζεται για άλλες 4 εβδομάδες άπαξ εβδομαδιαίως και η συνέχιση πέραν των 8 εβδομάδων αξιολογείται από τον θεράποντα. Για κάθε ασθενή επιλέγεται η ελάχιστη δόση που δύναται να προκαλέσει την επιθυμητή απάντηση.[45] Η ολική απομάκρυνση του φαρμάκου, μέσω του ρυθμού απέκκρισής του, συμβάλλει στην απουσία συσσώρευσής του στο πλάσμα και καθιστά δυνατή την ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, στους οποίους η μέγιστη συγκέντρωση και η AUC είναι υψηλότερες, συνιστάται η αρχική δόση να είναι 28 mg, και η δόση συντήρησης στα 56 ή 84 mg κάθε μία ή δύο εβδομάδες. Παρόλ' αυτά, υπάρχουν ακόμα περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της εσκεταμίνης στην κατάθλιψη σε ηλικιωμένο πληθυσμό.[39] Η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 1 ώρα από τη χορήγηση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου από την ίδια οδό.[45]

Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας για τη χορήγηση της εσκεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη. Παρόλα αυτά, αναφορικά με ειδικές περιπτώσεις χορήγησης, τα δεδομένα που υπάρχουν είναι περιορισμένα, με τη χορήγησή της να μην έχει με-

λετηθεί σε σοβαρή ρινική δυσλειτουργία ή σε σοβαρή ηπατική βλάβη. Σε μέτρια ηπατική βλάβη ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι μεγαλύτερος, γεγονός που απαιτεί τη στενότερη παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.[45] Επίσης, η εσκεταμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή φαρμάκων,[52] καθώς και σε ασθενείς με σοβαρές παθήσεις του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού. Συγκεκριμένα, η εσκεταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανευρυσματική πάθηση του κυκλοφορικού συστήματος ή με ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας. Επιπλέον, αντενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην εσκεταμίνη, την κεταμίνη ή σε οποιοδήποτε έκδοχο χρησιμοποιείται στην προετοιμασία της.[39] Τέλος, η εσκεταμίνη δεν συνιστάται σε περιπτώσεις κύησης και γαλουχίας, λόγω αυξημένου κινδύνου νευροτοξικότητας, όπως έδειξαν μελέτες σε ζώα, ενώ δεν έχει μελετηθεί κατάλληλα σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως προαναφέρθηκε, η εσκεταμίνη παρουσιάζει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Επιπλέον, αντιθέτως από την κεταμίνη, στην περίπτωση της εσκεταμίνης δεν αναφέρονται περιπτώσεις εντερικής ή ελκώδους κολίτιδας και ηπατικής βλάβης.[45] Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι χαμηλής ή μέτριας σοβαρότητας, οι οποίες παρατηρούνται αμέσως μετά τη χορήγηση, και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υποχωρούν μέσα στην ημέρα. Για τους λόγους αυτούς θεωρείται απαραίτητο, αλλά και επαρκές μέτρο η χορήγηση του φαρμάκου να γίνεται μόνο παρουσία του θεράποντος ιατρού, και να ακολουθείται από παρακολούθηση του ασθενούς για 2 ώρες μετά τη λήψη.[45] Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία, δυσγευσία, ζαλάδα, ίλιγγο, ναυτία, και πονοκέφαλο,[40,42] με τις γυναίκες να αναφέρουν τις δύο τελευταίες ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα.[36]

Στις πιο σημαντικές παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται τα διασχιστικά επεισόδια, η καταστολή και η αυξημένη αρτηριακή πίεση,[40,42] ενώ μετά από μακροχρόνια χρήση ή κατάχρηση έχουν αναφερθεί ψυχωσικές εκδηλώσεις, γνωσιακές διαταραχές, ακόμη και έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών,[52] αν και παραμένει δύσκολο να καθοριστεί η ακριβής επίδραση του φαρμάκου στη μνήμη/μάθηση. Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η απορρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η υποθερμία, ο αποπροσανατολισμός και οι απλές εστιακές επιληπτικές κρίσεις.[40] Στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου αναφέρεται επίσης προειδοποίηση για τον κίνδυνο αύξησης του αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς σε ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία ή παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στην πρόκληση διαταραχών των ουροφόρων οδών και των νεφρών με τη χρήση του φαρμάκου.

Όσον αφορά στα διασχιστικά επεισόδια, ήταν η δεύτερη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές.[45] Ένας στους 4 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο εμφανίζει ένα επεισόδιο διάσχισης, ενώ σε 1 στους 25 από αυτούς τα συμπτώματα είναι σοβαρά. Επίσης, η καταστολή με τη χρήση εσκεταμίνης παρατηρείται σε 1 στους 5 ασθενείς, αλλά ο κίνδυνος ολικής απώλειας των αισθήσεων είναι πολύ μικρός, με μόλις 11 άτομα σε όλες τις κλινικές μελέτες να εμφανίζουν σοβαρή καταστολή, και τα περισσότερα να αναρρώνουν εντός μιάμισης ώρας μετά τη λήψη. Είναι αξιοσημείωτο ότι σοβαρή καταστολή εμφανίστηκε μόνο σε ασθενείς άνω των 65 ετών.[45] Ωστόσο, θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να μην επιδίδονται σε δραστηριότητες που απαιτούν υψηλή εγρήγορση, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων, για τουλάχιστον μία ημέρα μετά τη λήψη του φαρμάκου.[39]

Αναφορικά με την καρδιαγγειακή λειτουργία, περίπου 1 στα 10 άτομα εμφανίζει μια σύντομη, παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη λήψη του φαρμάκου, η οποία για τους περισσότερους δεν είναι σοβαρή ή μεγάλης διάρκειας, φτάνει τα υψηλότερα επίπεδα περίπου 40 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου, και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Συνεπώς, χρήζει προσοχής η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή άλλου καρδιαγγειακού συμβάντος εντός έξι εβδομάδων πριν τη χορήγηση του φαρμάκου.[40,53]

Λόγω των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών και προφυλάξεων κατά τη χρήση, η εσκεταμίνη διατίθεται μέσω προγράμματος περιορισμένης πρόσβασης. Συγκεκριμένα, δεν μπορεί να διατεθεί απευθείας στον ασθενή, αλλά στην Ελλάδα προς το παρόν χορηγείται μόνο ενδονοσοκομειακά με ελεγχόμενο τρόπο.[39] Θεωρείται ότι η ελεγχόμενη χορήγηση της εσκεταμίνης από επαγγελματίες υγείας καθιστά τη χρήση της πιο ασφαλή και μειώνει σημαντικά την πιθανότητα κατάχρησης.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Συστήνεται προσοχή στην ταυτόχρονη λήψη της εσκεταμίνης με κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, το αλκοόλ, τα αντιψυχωσικά και τα οπιοειδή, εξαιτίας της πιθανότητας απώλειας των αισθήσεων, καθώς και με διεγερτικά, εξαιτίας της πιθανότητας αρτηριακής υπέρτασης.[39] Όσον αφορά σε άλλες ουσίες που έχουν μελετηθεί συνδυαστικά με τη χορήγηση εσκεταμίνης, πολλές ουσίες χρήζουν προσοχής σε συγχορήγηση με την εσκεταμίνη. Τροφές

και φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4, όπως π.χ. ο χυμός γκρέιπφρουτ και η κλαριθρομυκίνη, αυξάνουν τόσο τη μέγιστη συγκέντρωση όσο και την AUC της εσκεταμίνης, με αποτέλεσμα να πρέπει να ελέγχεται και ενδεχομένως να μειώνεται η δόσης της τελευταίας σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης.[54] Αντίστροφα, επαγωγείς του CYP3A4, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με την εσκεταμίνη οδηγούν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς της.[55]

Συμπεράσματα

Η εσκεταμίνη είναι ένας ανταγωνιστής του NMDAR που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Έως τώρα, τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης συμπληρωματικά με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες αντικαταθλιπτικές αγωγές είναι ασφαλής και αποτελεσματική, αλλά χρήζει παρακολούθησης. Παρόλ' αυτά, όπως και για άλλες μεθόδους θεραπείας της ανθεκτικής κατάθλιψης (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία και διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό), κρίνεται απαραίτητο οι μελλοντικές μελέτες να επικεντρωθούν στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και στον εντοπισμό προγνωστικών παραγόντων απόκρισης των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 1998, 44:526–533, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00095-x
2. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:409–418, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
4. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:649–659, doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2
5. Papakostas GI, Jackson WC, Rafeyan R, Trivedi MH. Inadequate Response to Antidepressant Treatment in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2020, 81: OT19037COM5, doi: 10.4088/jcp.ot19037com5
6. O'Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol* 2015, 753:32–50, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.046
7. Paul IA, Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1003:250–272, doi: 10.1196/annals.1300.016
8. Zarate CA Jr, Niciu MJ. Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* 2015, 14:348–50, doi: 10.1002/wps.20269
9. Khorramzadeh E, Lotfy AO. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics* 1973, 14:344–346, doi: 10.1016/s0033-3182(73)71306-2
10. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 47:351–354, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
11. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:856–864, doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
12. Sanders B, Brula AQ. Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 2021, 137:29–35, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.020
13. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci* 2016, 10:612, doi: 10:612. 10.3389/fnhum.2016.00612
14. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2003, 24:37–43, doi: 10.1002/bdd.336
15. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982, 71:539–542, doi: 10.1002/jps.2600710516
16. Wieber J, Gugler R, Hengstmann JH, Dengler HJ. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist* 1975, 24:260–263, PMID: 1155748
17. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE et al. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984, 36:645–653, doi: 10.1038/clpt.1984.235
18. Portmann S, Kwan HY, Theurillat R, Schmitz A, Mevissen M, Thormann W. Enantioselective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine *in vitro*. *J Chromatogr A* 2010, 1217:7942–7948, doi: 10.1016/j.chroma.2010.06.028
19. Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate CA Jr, Gould TD. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. *CNS Drugs* 2018, 32:197–227, doi: 10.1007/s40263-018-0492-x
20. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007, 27:11496–500, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007
21. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018, 23:801–811, doi: 10.1038/mp.2017.255
22. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res* 2014, 63(Suppl 1):S191–203, doi: 10.33549/physiolres.932678
23. Khlestova E, Johnson JW, Krystal JH, Lisman J. The Role of GluN2C-Containing NMDA Receptors in Ketamine's Psychotogenic Action and in Schizophrenia Models. *J Neurosci* 2016, 36:11151–11157, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1203-16.2016
24. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 1994, 12:529–450, doi: 10.1016/0896-6273(94)90210-0
25. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016, 22:238–249, doi: 10.1038/nm.4050
26. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci* 2017, 42:222–229, doi: 10.1503/jpn.160175

27. Sutton MA, Wall NR, Aakalu GN, Schuman EM. Regulation of dendritic protein synthesis by miniature synaptic events. *Science* 2004, 304:1979–1983, doi: 10.1126/science.1096202
28. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011, 475:91–95, doi: 10.1038/nature10130
29. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010, 11:682–696, doi: 10.1038/nrn2911
30. Moaddel R, Abdrakhmanova G, Kozak J, Jozwiak K, Toll L, Jimenez L et al. Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. Eur *J Pharmacol* 2013, 698:228–234, doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.023
31. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. Phar*macol Biochem Behav* 2014, 116:137–141, doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.033
32. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015, 30:152–163, doi: 10.1002/hup.2475
33. Carrier N, Kabbaj M. Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology* 2013, 70:27–34, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.12.009
34. Franceschelli A, Sens J, Herchick S, Thelen C, Pitychoutis PM. Sex differences in the rapid and the sustained antidepressant-like effects of ketamine in stress-naïve and "depressed" mice exposed to chronic mild stress. *Neuroscience* 2015, 290:49–60, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.008
35. Thelen C, Sens J, Mauch J, Pandit R, Pitychoutis PM. Repeated ketamine treatment induces sex-specific behavioral and neurochemical effects in mice. *Behav Brain Res* 2016, 312:305–312, doi: 10.1016/j.bbr.2016.06.041
36. Freeman MP, Papakostas GI, Hoeppner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C et al. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res* 2019, 110:166–171, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.010
37. Logue J, Schoepfer K, Guerrero AB, Zhou Y, Kabbaj M. Sex-specific effects of social isolation stress and ketamine on hippocampal plasticity. *Neurosci Lett* 2021, 766:136301, doi: 10.1016/j.neulet.2021.136301
38. Zhang M, Spencer HF, Berman RY, Radford KD, Choi KH. Effects of subanesthetic intravenous ketamine infusion on neuroplasticity-related proteins in male and female Sprague-Dawley rats. *IBRO Neurosci Rep* 2021, 11:42–51, doi: 10.1016/j.ibneur.2021.06.005
39. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021, 271:417–429, doi: 10.1007/s00406-019-01084-z
40. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:139–148, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
41. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2018, 175:620–630, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720
42. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019, 22:616–630, doi: 10.1093/ijnp/pyz039
43. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020, 28:121–141, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008
44. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019, 176:428–438, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172
45. Bozymski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, Ott CA, Nofziger JL, Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother* 2020, 54:567–576 doi: 10.1177/1060028019892644
46. Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, Nandy P, Singh J, Drevets WC et al. Population Pharmacokinetics of Esketamine Nasal Spray and its Metabolite Noresketamine in Healthy Subjects and Patients with Treatment-Resistant Depression. *Clin Pharmacokinet* 2021, 60:501–516, doi: 10.1007/s40262-020-00953-4
47. Tyler MW, Yourish HB, Ionescu DF, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chem Neurosci* 2017, 8:1122–1134, doi: 10.1021/acschemneuro.7b00074
48. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi JI, Hashimoto K et al. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2017, 361:9–16, doi: 10.1124/jpet.116.239228
49. Morris PJ, Moaddel R, Zanos P, Moore CE, Gould TD, Zarate CA Jr et al. Synthesis and N-Methyl-d-aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites. *Org Lett* 2017, 19:4572–4575, doi: 10.1021/acs.orglett.7b02177
50. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu Y et al. AMPA Receptor Activation-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine. *Biol Psychiatry* 2018, 84:591–600, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.05.007
51. Jonkman K, Duma A, Velzen M, Dahan A. Ketamine inhalation. *Br J Anaesth* 2017, 118:268–269, doi: 10.1093/bja/aew457
52. Morgan CJ, Riccelli M, Maitland CH, Curran HV. Long-term effects of ketamine: evidence for a persisting impairment of source memory in recreational users. *Drug Alcohol Depend* 2004, 75:301–308, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.03.006
53. Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program. *CNS Drugs* 2020, 34:299–310, doi: 10.1007/s40263-020-00699-4
54. Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, Kurkinen KJ, Laine K, Neuvonen PJ et al. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010, 14:625–629, doi: 10.1016/j.ejpain.2009.10.003
55. Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. St John's wort greatly decreases the plasma concentrations of oral S-ketamine. *Fundam Clin Pharmacol* 2012, 26:743–750, doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00954.x

Special article

Pharmacology of ketamine and esketamine as rapid-acting antidepressants

Pavlina Pavlidi,[1] Anastasia Megalokonomou,[1] Adrian Sofron,[1] Nikolaos Kokras,[1,2*] Christina Dalla[1*]

[1]*Department of Pharmacology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,*

[2]*First Department of Psychiatry, Eginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

** Equal contribution*

ABSTRACT

The lack of utter efficacy and fast action of commonly used antidepressants that selectively target the monoaminergic neurotransmission has led to the exploration of ketamine's actions. Ketamine's antidepressant effect was firstly described in 1973 and nowadays its therapeutic value as a fast- and long- lasting antidepressant has been extensively established. Ketamine is an antagonist of the N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) and its main mechanism of action via NMDAR inhibition expressed in GABAergic (gamma-Aminobutyric acid, GABA) interneurons may be relayed to its antidepressant effects. This review aims to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ketamine when used for treatment-resistant depression. Moreover, ketamine is a racemic mixture consisting of two enantiomers, R- and S- ketamine. We describe the pharmacology of esketamine, along with the guidelines for effective and safe intranasal administration of esketamine. Lastly, this review presents sex differences in preclinical and clinical studies of ketamine and esketamine administration.

KEYWORDS: Ketamine, esketamine, pharmacology, treatment resistant depression, sex differences.

Corresponding author: Christina Dalla, Department of Pharmacology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Goudi, Athens, Greece • e-mail: cdalla@med.uoa.gr

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.051 / Psychiatriki 2021, 32:S64–S69

Ειδικό άρθρο

Θεραπεία έγχυσης κεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη

Θεοδόσιος Εμ. Χριστοδουλάκης

Νευροψυχιατρική Κλινική «Παναγία η Γρηγορούσα», Νέο Ηράκλειο, Αττική

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την αδειοδότηση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) της χρήσης του S εναντιομερούς της κεταμίνης σε μορφή ρινικού εκνεφώματος στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης εγκαινιάστηκε μία νέα κατηγορία θεραπειών στην ψυχιατρική. Μια γνωστή κατηγορία ουσιών, τα ψυχεδελικά, εισάγονται με 30 χρόνια καθυστέρηση στη θεραπεία ψυχικών διαταραχών. Η ενδοφλέβια έγχυση κεταμίνης μελετάται στη θεραπεία της κατάθλιψης ήδη από τη δεκαετία του 1990. Παρουσιάζεται εδώ το σύγχρονο πρωτόκολλο θεραπείας έγχυσης κεταμίνης σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη και σχετικές κλινικές πληροφορίες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κεταμίνη, ψυχεδελικά, κατάθλιψη, ενδοφλέβια έγχυση.

Τα ψυχεδελικά είναι για τη μελέτη του εγκεφάλου ό,τι το μικροσκόπιο για τη βιολογία και το τηλεσκόπιο για την αστρονομία.

Stanislav Grof[1]

Εισαγωγή: Ψυχεδελικές ουσίες – 30 «χαμένα» χρόνια έρευνας

Η έγκριση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) του S εναντιομερούς της κεταμίνης (S-κεταμίνη) με τη μορφή ρινικού εκνεφώματος σηματοδοτεί μια νέα θεραπευτική εποχή στον χώρο της ψυχιατρικής και μια επιστημονική προσέγγιση απαλλαγμένη από ιδεολογικά προσκόμματα.

Ήταν η 16η Απριλίου του έτους 1943 όταν ο Ελβετός ερευνητής της εταιρείας Sandoz, Albert Hoffman, ερευνώντας νέες διεγερτικές ουσίες ήρθε τυχαία σε επαφή με το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (Lysergic Acid Diethylamide), LSD 25. Οι ψυχοδραστικές επιπτώσεις που βίωσε, τον οδήγησαν τρεις ημέρες μετά στην ηθελημένη κατάποση της ίδιας ουσίας. Με τον τρόπο αυτόν, η 19η Απριλίου 1943 ονομάστηκε από τον A. Hoffman «η ημέρα του ποδηλάτου», διότι επιστρέφοντας στο σπίτι του με ποδήλατο μαζί με τον βοηθό του βίωσε υπό την επήρεια του LSD 25, το πρώτο καταγεγραμμένο «ψυχεδελικό ταξίδι».

Η εταιρεία Sandoz τα επόμενα χρόνια χορηγούσε δωρεάν στους ιατρούς το LSD 25 προκειμένου να ερευνήσουν τις πιθανές θεραπευτικές του ιδιότητες. Η χρήση του LSD 25 βοήθησε ιδιαίτερα στην κατανόηση των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων, όπως επίσης και στην κατανόηση της δράσης των ψυχοφαρμάκων.

Χρησιμοποιήθηκε επίσης και στην ψυχοθεραπεία επιταχύνοντας τη διαδικασία πρόσβασης στο ασυνείδητο. Στο σημείο αυτό, πιστεύω ότι αξίζει μια αναφορά στον συνάδελφο Αθανάσιο Καυκαλίδη, ο οποίος από το 1960 έως το 1972 διενεργούσε πρωτοποριακή έρευνα συνδυάζοντας την ψυχανάλυση με τη χρήση ψυχεδελικών. Τα αποτελέσματα της έρευνάς του συνοψίζονται στο βιβλίο που εξέδωσε με τίτλο «Η γνώση της μήτρας - η αυτοψυχογνωσία με ψυχοδηλωτικά φάρμακα».[2]

Συγγραφέας επικοινωνίας: Θεοδόσιος Χριστοδουλάκης, Νευροψυχιατρική κλινική «Παναγία η Γρηγορούσα», Λεωφόρος Ηρακλείου 519, 141 22 Ηράκλειο, Αττική, Διεύθυνση e-mail: theochris@gmail.com

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, υπήρξε από το 1964 έως και το 1970 σε τομείς όπως η θεραπεία του άγχους, των ψυχαναγκασμών, της κατάθλιψης και του αλκοολισμού. Στον αλκοολισμό τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας, έφταναν στο 50%. Παράλληλα με τη θεραπευτική έρευνα, υπήρξε δυστυχώς και η «σκοτεινή πλευρά» του πειραματισμού με LSD 25 από τον αμερικανικό στρατό και τη CIA…

«Ατυχής συγκυρία» υπήρξε ο Μάιος του '68 και το κίνημα κατά του πολέμου στο Βιετνάμ, διότι συνέδεσε στη συντηρητική αντίληψη τη χρήση των ουσιών αυτών με συμπεριφορές κοινωνικά ανατρεπτικές. Σχετικό παράδειγμα αποτέλεσε ο Timothy Leary, ψυχολόγος στο Harvard, που έλεγε ότι όλοι θα έπρεπε να δοκιμάσουν LSD προκειμένου να διευρύνουν τη συνείδησή τους. Τελικά το Harvard απέλυσε τον T. Leary και οδήγησε τον R. Nixon στη δήλωση «Ο T. Leary είναι ο πιο επικίνδυνος άνθρωπος στην Αμερική!». Το ερευνητικό τέλος για τις ψυχεδελικές ουσίες ήρθε την 27η Οκτωβρίου 1970 με τον νόμο 921-513 που υπέγραψε ο R. Nixon και ανέφερε ότι οι ουσίες αυτές έχουν υψηλό κίνδυνο κατάχρησης και δεν γίνονται πλέον αποδεκτές για ιατρική χρήση. Με αυτόν τον τρόπο, «χάθηκαν» 30 χρόνια έρευνας…

Οι ψυχεδελικές ουσίες αποτελούν μια ομάδα ουσιών που τροποποιούν τη συνείδηση μέσω ενεργοποίησης του 2A σεροτονινεργικού υποδοχέα. Υπάρχουν δύο υποκατηγορίες ψυχεδελικών ουσιών:

A. Ινδολο αλκυλαμίνες: LSD, DMT (N-dimethyltryptamine, συστατικό του αφεψήματος αγιαχουάσκα), psylocybin (ψυλοκυβίνη).

Οι ουσίες αυτές ομοιάζουν δομικά με το μόριο της σεροτονίνης.

B. Φαινυλαιθυλαμίνες: mescaline (μεσκαλίνη).

Δομικά ομοιάζει με το μόριο της νορεπινεφρίνης.

Κεταμίνη

Η δομή της κεταμίνης, που είναι παράγωγο της φαινυλκυκλιδίνης, προσομοιάζει αυτή της ψυλοκυβίνης, αλλά ο μηχανισμός δράσης της είναι διαφορετικός. Η κεταμίνη δεσμεύει έναν τύπο γλουταμινικού υποδοχέα, τον NMDA, και μέσω αυτού τροποποιεί το επίπεδο της συνείδησης.

Ανακαλύφθηκε το 1962 και πήρε έγκριση ως αναισθητικός παράγοντας (ketalar) για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση από τον FDA το 1970. Τη δεκαετία του 1990 η ενδοφλέβια έγχυση κεταμίνης άρχισε να μελετάται στη θεραπεία της κατάθλιψης. Στις 5 Μαΐου του έτους 2019 ο FDA αδειοδότησε τη χρήση του εναντιομερούς S-ketamine σε μορφή ρινικού εκνεφώματος στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης με παράλληλη χρήση αντικαταθλιπτικών, ανοίγοντας επισήμως την αυλαία σε μια νέα κατηγορία θεραπειών στην ψυχιατρική.

Μέχρι σήμερα περισσότερη εμπειρία έχουμε με την ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης, η οποία διαφέρει από την ενδορρινική διότι επιδρά με διαφορετικό τρόπο στους εγκεφαλικούς υποδοχείς. Επίσης, η οδός χορήγησης (ενδοφλέβια ή ενδορρινική) επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αλλά και την εμφάνιση παρενεργειών. Αναφορικά με τις παρενέργειες, αυτές σχετίζονται με τη μέγιστη δόση (peak dose), η οποία επιτυγχάνεται σε πολύ πιο σύντομο χρονικό διάστημα με την ενδορρινική χορήγηση, σε αντίθεση με την ενδοφλέβια και έχει ως αποτέλεσμα τη συχνότερη εμφάνιση παρενεργειών στην ενδορρινική χορήγηση.[3]

Με ποιον τρόπο ασκεί τη δράση της η κεταμίνη

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει απόλυτα κατανοηθεί, γνωρίζουμε ότι η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης ασκείται με τελείως διαφορετικό τρόπο, από αυτόν των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η κεταμίνη συνδεόμενη με τους NMDA υποδοχείς του εγκεφάλου αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού. Το γλουταμινικό με τη σειρά του ενεργοποιεί τον υποδοχέα AMPA. Η δέσμευση των NMDA και η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων προάγει τη συναπτογένεση μέσω απελευθέρωσης άλλων μορίων που διευκολύνουν την επικοινωνία των νευρώνων σε νέες νευρωνικές οδούς. Υπάρχει σημαντική αύξηση της πυκνότητας των δενδριτών μετά από έγχυση κεταμίνης. Η συναπτογένεση επηρεάζει τη διάθεση και τη διαδικασία της σκέψης.

Η κεταμίνη φαίνεται να επιδρά στην κατάθλιψη και με άλλους τρόπους. Μπορεί να μειώνει τα σήματα που πυροδοτούν τη φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία συνδέεται με τις διαταραχές της διάθεσης, αλλά και να διευκολύνει την επικοινωνία των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Θα λέγαμε λοιπόν ότι η κεταμίνη ασκεί τη δράση της με πολλούς διαφορετικούς τρόπους ταυτόχρονα, οι οποίοι βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση.[4]

Ποσοστά ανταπόκρισης

Η χορήγηση κεταμίνης σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη οδηγεί σε κλινική ανταπόκριση της τάξεως του 70–80%.[5] Όταν όμως μετράμε τα ποσοστά ανταπόκρισης στη φάση συντήρησης, αυτά μειώνονται στο 20%.

Θεραπεία έγχυσης κεταμίνης

Παρουσιάζονται παρακάτω οι πιο σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή της θεραπείας έγχυσης κεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη.

Κριτήρια εισαγωγής

- Μείζων κατάθλιψη (μονοπολική, διπολική – I και διπολική II) ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή
- Αποτυχία σε 2 τουλάχιστον αντικαταθλιπτικά (σε ικανή δόση και επαρκή χρόνο λήψης)
- Αποτυχία στη λήψη σταθεροποιητών
- Ηλικία 18–64 ετών
- Αξιολόγηση, από την οποία να προκύπτει ότι ο/η ασθενής έχει σωστή αντίληψη αναφορικά με τη θεραπεία.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Κατάχρηση ουσιών (εκτός εάν υπάρχει 12μηνη αποχή)
- Ιστορικό ψύχωσης
- Παρόν επεισόδιο με διάρκεια μεγαλύτερη των δύο ετών
- Εγκυμοσύνη
- Άνοια
- Αρρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση
- Οξεία ή ασταθής καρδιαγγειακή νόσος
- Έλλειψη απάντησης σε προηγούμενη θεραπεία κεταμίνης.

Εισαγωγή στη θεραπεία

Κατά τη συνέντευξη αξιολόγησης πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ψυχιατρικό ιστορικό και ιστορικό προηγούμενων θεραπειών. Ελέγχεται η απουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων. Τέλος συμπληρώνεται γραπτή φόρμα συναίνεσης μετά από ενημέρωση σχετικά με την off label χρήση της κεταμίνης.

Απαιτείται επίσης η διενέργεια ΗΚΓ. Ο/η ασθενής θα πρέπει να έχει εν ηρεμία το ακόλουθο εύρος τιμών: αρτηριακή πίεση συστολική 90–150 mmHg και διαστολική 50–95 mmHg, καρδιακή συχνότητα 60–100/min.

Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει: γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, ουρία ορού, κρεατινίνη ορού, test κυήσεως, HGBA1c (γλυκοζυλιωμένη), σάκχαρο αίματος, TSH, FT3, FT4, INR (κατά περίπτωση), μέτρηση επιπέδων φαρμάκων (κατά περίπτωση).

Τεχνική χορήγησης

Δεν γίνεται διακοπή της *per os* φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο/η ασθενής.

Στην περίπτωση μόνο που λαμβάνει σελεγιλίνη, θα πρέπει να έχει διακόψει 15 ημέρες πριν. Επίσης μερικοί, αλλά όχι όλοι, συστήνουν τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών 4 ημέρες πριν τη χορήγηση κεταμίνης, διότι εξασθενούν τη δράση της κεταμίνης.

Ο/η ασθενής θα πρέπει να μην έχει λάβει τροφή τις προηγούμενες 6 ώρες, να μην έχει λάβει νερό ή άλλα υγρά τις προηγούμενες δύο ώρες και να μην έχει πιει χυμό grapefruit την ημέρα της έγχυσης.

Το τυπικό πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης κεταμίνης στην κατάθλιψη, απαιτεί χορήγηση 0,5 mg/kg σε χρόνο 40 λεπτών. Η δόση αυτή και η ταχύτητα χορήγησης δεν προκαλεί φαινόμενα γενικής αναισθησίας. Για την ακρίβεια, η μέγιστη συγκέντρωση κεταμίνης στο πλάσμα (peak plasma concentration), 70–200 ng/mL, είναι κατά πολύ κατώτερη από αυτή που επιτυγχάνεται στην αναισθησία με κεταμίνη (2000–3000 ng/mL) και σημαντικά πιο χαμηλή από τη συγκέντρωση αφύπνισης, μετά από γενική αναισθησία με κεταμίνη (500–1000 ng/mL). Σημαντικό επίσης για την ασφάλεια είναι το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις κεταμίνης στο πλάσμα στη θεραπεία της κατάθλιψης δεν επιδρούν στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών.[6]

Για αυτούς τους λόγους, η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία δεν δίνει ειδικές οδηγίες (guidelines) για την ενδοφλέβια χρήση κεταμίνης στην κατάθλιψη, ούτε απαιτεί κάποια ειδική εκπαίδευση (training requirements). Συστήνει μόνο να παρευρίσκεται ιατρός και η δομή στην οποία γίνεται η έγχυση, να διαθέτει δυνατότητα ΗΚΓ καταγραφής, καταγραφής αρτηριακής πιέσεως και κορεσμού οξυγόνου.[7] Κατά τη χορήγηση χρησιμοποιούμε monitor καταγραφής αρτηριακής πιέσεως – ρυθμού – καρδιακής συχνότητας και κορεσμού οξυγόνου, όπως επίσης και ειδική αντλία έγχυσης για την ακριβή χορήγηση του φαρμάκου. Για επιπλέον ασφάλεια, δεδομένου ότι η παρουσία αναισθησιολόγου δεν κρίνεται αναγκαία, ο χρόνος χορήγησης μπορεί να αυξάνεται στα 100 min σύμφωνα με πρωτόκολλο έγχυσης που εξέδωσε η Mayo clinic το 2017.[8]

Μέτρα ασφαλείας

Προγραμματίζουμε το monitor σε λήψη ζωτικών σημείων ανά 5 min.

Εάν ο/η ασθενής εμφανίσει προβλήματα ανοχής, επιβραδύνουμε την ταχύτητα έγχυσης στην αντλία.

Διακόπτουμε την έγχυση όταν :

- Η συστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 180 mmHg
- Η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 110 mmHg
- Οι σφίξεις είναι περισσότερες από 120/min για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 min
- Παρατηρηθεί αιφνίδια πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη από 10mmHg
- Στην κλίμακα MOAA/S (modified observer΄s assessment of alertness/sedation scale) ο/η ασθενής σκοράρει 2 ή λιγότερο.

Περιβάλλον χορήγησης

Το δωμάτιο θα πρέπει να είναι ήσυχο με χαμηλό φωτισμό. Συνήθως στους ασθενείς δίνουμε ακουστικά μέσω των οποίων απομονώνουμε τους ήχους από το περιβάλλον (monitor κ.λπ.) και στα οποία ακούγεται χαλαρωτική μουσική. Μερικοί ασθενείς επιθυμούν να έχουν και τα μάτια καλυμμένα αλλά δεν το συστήνουμε στην πρώτη έγχυση.

Διαδικασία αποχώρησης

Μετά τη θεραπεία με έγχυση κεταμίνης, ο/η ασθενής θα παραμείνει στον χώρο για 30 λεπτά, θα γίνεται έλεγχος των ζωτικών του σημείων και του επιπέδου συνείδησης.

Στη συνέχεια θα φύγει, πάντα με συνοδό και δεν θα πρέπει να οδηγήσει την ίδια ημέρα.

Πώς θα νιώθει ο/η ασθενής κατά τη διάρκεια έγχυσης κεταμίνης

Τα πρώτα 20 λεπτά δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις. Το δεύτερο 20λεπτο, ο/η ασθενής νιώθει θόλωση στην όραση ή διπλωπία, έχει μια αίσθηση «ελαφρότητας», σαν να «επιπλέει», και μερικές φορές, ένα μούδιασμα στα δάχτυλα των ποδιών ή γύρω από το στόμα.

Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανισθούν, περιλαμβάνουν ευφορία, ομιλητικότητα, ονειρική αίσθηση ή αίσθημα «αποσύνδεσης», αυξημένη αντίληψη (οι θόρυβοι του περιβάλλοντος μπορεί να ακούγονται πιο έντονα, τα χρώματα και τα φώτα να είναι πιο έντονα) και ένα ακαθόριστο αίσθημα το οποίο οι ασθενείς περιγράφουν σαν «περίεργο», «διαφορετικό» ή «ενδιαφέρον».

Σπανίως, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βιώσουν ήπιο άγχος, πονοκέφαλο, ναυτία ή εφίδρωση. Στις περιπτώσεις που τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται, αυτό συμβαίνει προς το τέλος της θεραπείας, όταν το φάρμακο είναι στην κορύφωση της δράσης του, αρχίζουν να υποχωρούν 10–15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και διαρκούν έως 45–50 λεπτά από το τέλος της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την έγχυση είναι οι ακόλουθες:

- Αποπροσωποποίηση
- Οπτικές διαστρεβλώσεις (διπλωπία, μεγαλοψίες, οπτικές ψευδαισθήσεις, θολή όραση)
- Αποσυνδετικά φαινόμενα (εξωσωματικές εμπειρίες, εαυτοσκοπία)
- Συναισθησίες (π.χ. «ακούει» τα χρώματα ή «βλέπει» τους ήχους)
- Χρονική διαστρέβλωση
- Αλλαγή της σωματικής αντίληψης
- Άγχος
- Υπνηλία
- Ναυτία ή/και έμετος (για την πρόληψη των οποίων χορηγούμε αντιεμετικά πριν ή και κατά τη διάρκεια της έγχυσης).

Οι επιδράσεις αυτές εάν εμφανισθούν, υποχωρούν εντός δύο ωρών. Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται και στην ενδορρινική χορήγηση, αλλά με διαφορετική ταχύτητα και ένταση.

Από τη μακροχρόνια λήψη κεταμίνης, δηλαδή σε περιπτώσεις εθισμού, προκύπτουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Από το ουροποιητικό: Δυσουρία, υπερηβικό άλγος, επίπονη αιματουρία, ελκώδης κυστίτιδα, αποφρακτική νεφροπάθεια
- Από το γαστρεντερικό: κράμπες, κοιλιακά άλγη, άτυποι κολικοί εντέρου
- Νοητικά ελλείμματα σε μνήμη εργασίας, βραχύχρονη μνήμη, μακρόχρονη μνήμη
- Επιμένουσα κατάθλιψη.

Συχνότητα χορήγησης και φάση συντήρησης (σύμφωνα με το πρωτόκολλο Mayo clinic)

- Οξεία φάση (acute phase): 6 εγχύσεις σε διάστημα 2 εβδομάδων (0.5mg/kg σε 100 min)
- Συνεχιζόμενη φάση (continuation phase): 1 έγχυση/εβδομάδα, για 4 εβδομάδες
- Φάση βελτιστοποίησης (optimization phase): σταδιακή μείωση στο ελάχιστο ικανό διάστημα
- Φάση συντήρησης (maintenance phase): το ελάχιστο ικανό διάστημα.

Όπως φαίνεται οι δύο τελευταίες φάσεις είναι στην κρίση του θεραπευτή, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ακόμα συγκεκριμένες οδηγίες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να βρεθεί η βέλτιστη συχνότητα έγχυσης, με την οποία ο/η ασθενής θα διατηρεί τη θετική απάντηση στο φάρμακο.[9]

Τι προσφέρει τελικά η θεραπεία κεταμίνης στην κλινική πρακτική;

Ο ψυχίατρος αρκετές φορές στην καριέρα του θα αντιμετωπίσει το ακόλουθο πρόβλημα: ασθενής με μείζονα κατάθλιψη και έντονο αυτοκτονικό ιδεασμό πρέπει οπωσδήποτε να νοσηλευθεί, κυρίως για λόγους ασφαλείας. Τις περισσότερες όμως φορές ο ασθενής αλλά και το οικογενειακό του περιβάλλον αρνούνται τη νοσηλεία, παρότι αναγνωρίζουν την επικινδυνότητα της κατάστασης. Δηλώσεις των ασθενών όπως «μην ανησυχείς γιατρέ, σου υπόσχομαι ότι δεν θα το κάνω» ή δηλώσεις των συγγενών

όπως «γιατρέ, θα είμαστε εμείς συνέχεια μαζί του» είναι συχνές και δυστυχώς «αναγκάζουν» μερικούς εκ των συναδέλφων να χορηγήσουν φαρμακευτική αγωγή χωρίς εισαγωγή ή άλλους στο να αρνηθούν να αναλάβουν θεραπευτική ευθύνη. Η πρόταση μιας θεραπευτικής αγωγής που θα απαιτήσει τρίωρη παραμονή σε κλινική και μετά επιστροφή στο σπίτι, είναι άμεσα αποδεκτή από τον/την ασθενή και από το οικογενειακό περιβάλλον.

Η μεγάλη δε ανταπόκριση από τις πρώτες ώρες έγχυσης, κυρίως στην αναστροφή του αυτοκτονικού ιδεασμού, είναι θα λέγαμε μία εκπληκτική θεραπευτική δυνατότητα, εάν αναλογισθούμε ότι τα αντικαταθλιπτικά απαιτούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες για να πετύχουν κάτι αντίστοιχο! Με τον τρόπο αυτόν, ο ασθενής ασφαλίζεται σε μεγάλο βαθμό και ο ιατρός έχει την πολυτέλεια του χρόνου, ώστε να οργανώσει καλύτερα το θεραπευτικό του πλάνο.

Η έλευση της S-κεταμίνης, προσθέτει επιπλέον μια νέα θεραπευτική διάσταση. Αν και δεν υπάρχουν αρκετές συγκριτικές μελέτες, υπάρχει η κλινική εντύπωση ότι η έγχυση κεταμίνης είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την ενδορρινική χορήγηση S-κεταμίνης. Κατά την άποψη του γράφοντος, θα πρέπει στην οξεία φάση να επεμβαίνουμε με εγχύσεις κεταμίνης, δεδομένης της μεγαλύτερής μας εμπειρίας και στη φάση συντήρησης να περνάμε σε ενδορρινική χορήγηση, δεδομένης της ευκολίας χορήγησης που έχει αυτή η οδός.[10]

Για τους υπόλοιπους ασθενείς που «αναφέρουν» ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη χωρίς αυτοκτονικότητα, θα πρέπει να γίνεται πολύ καλή διαγνωστική διερεύνηση, προκειμένου να αποφύγουμε τις «πιέσεις» που ασκούν οι ασθενείς μας, όταν μαθαίνουν την ύπαρξη νέων και πολλά υποσχόμενων θεραπειών και την άσκοπη υποβολή τους σε μια θεραπεία για την οποία δεν έχουν ένδειξη. Για την ώρα καλύτερες ενδείξεις αποτελούν η ανθεκτική κατάθλιψη με ή και χωρίς αυτοκτονικό ιδεασμό και η ινομυαλγία. Μελέτες γίνονται και σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές, με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τελευταία με διαταραχές προσωπικότητας.

Επίλογος

Η σωστή χρήση της κεταμίνης ανοίγει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες και αποτελεί τον προπομπό μια παλαιάς κατηγορίας ουσιών, των ψυχεδελικών, που θα έρθουν με 30 χρόνια καθυστέρηση να συνδράμουν τομείς στους οποίους η μέχρι σήμερα θεραπευτική μας προσέγγιση είναι πτωχή και μάλιστα σε μια περίοδο που η έρευνα στην ψυχοφαρμακολογία δεν φαίνεται να παράγει σημαντικά νέα μόρια. Για παράδειγμα, η διεύρυνση της έννοιας του «τραύματος» και η επίδρασή του στις ζωές των ασθενών μας αποτελεί έναν χώρο στον οποίον η θεραπεία με ψυχεδελικές ουσίες θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά. Επίσης, ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές αλλά και ασθενείς διπλής διάγνωσης που πάσχουν από σύνδρομο εθισμού και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ή /και κοινωνική φοβία, θα μπορούσαν επίσης να ωφεληθούν από τις θεραπείες αυτές. Τέλος, η έρευνα του ασυνειδήτου θα μπορούσε να επιταχυνθεί ιδιαίτερα, με τη χρήση των ουσιών αυτών.[11] Αν η επιστημονική κοινότητα φανεί πιο «τολμηρή» και οι κοινωνία μας λιγότερο «φοβική», είναι αρκετά πιθανό να επιστρέψουμε στο ασυνείδητο του Freud μέσω της νευροεπιστήμης, συνδέοντας την ψυχοδυναμική με τη βιολογία, όπως ακριβώς κάποιες ψυχεδελικές ουσίες μάς συνδέουν με το περιβάλλον, σε μία αδιάσπαστη ενότητα…

Βιβλιογραφία

1. Grof S. LSD psychotherapy: *The healing potential of psychedelic Medicine*. MAPS, Santa Cruz, CA, 2008
2. Καυκαλίδης Α. Η γνώση της μήτρας. *Η αυτοψυχογνωσία με ψυχοδηλωτικά φάρμακα*. Captainbook.gr, 2010
3. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2019, 176:401–409, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.1807 0834
4. Meisner RC. Ketamine for major depression: New tool, new questions. Harvard health publishing 2019, Harvard Medical School. Available from: https://www.health.harvard.edu/blog/ketamine-for-major-depression-new-tool-new-questions-2019052216673
5. Henderson TA. Practical application of the neurogenerative properties of ketamine: real world treatment experience. *Neural Regen Res* 2016, 11:195–200, doi: 10.4103/1673-5374.177708
6. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry* 2017, 74:399–405, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
7. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018, 43:521–546, doi: 10.1097/AAP.0000000000000808
8. Parikh SV, Lopez D, Vande Voort JL, Rico J, Achtyes E, Coryell W et al. Developing an IV Ketamine Clinic for Treatment-Resistant Depression: a Primer. *Psychopharmacol Bull* 2021, 51:109–124, PMID: 34421148
9. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019, 176:401–409, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834
10. Bobo WV, Riva-Posse P, Goes FS, Parikh SV. Next-Step Treatment Considerations for Patients With Treatment-Resistant Depression That Responds to Low-Dose Intravenous Ketamine. *Focus* (*Am Psychiatr Publ*) 2020, 18:181–192, doi: 10.1176/appi.focus.20190048
11. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2019, 51:189–198, doi: 10.1080/02791072.2019.1587556

Special article

Ketamine infusion therapy in treatment-resistant depression

Theodosios E. Christodoulakis

Neuropsychiatric Clinic "Panagia Grigorousa", Neo Irakleion, Attika

ABSTRACT

The Food and Drug Administration (FDA) approval of the use of S-ketamine in the form of nasal spray for the treatment of treatment-resistant depression, launched a new category of therapeutic agents in psychiatry. A well-known class of substances, psychedelics, are introduced with a 30-year delay in the treatment of mental disorders. Intravenous ketamine infusion has been studied in the treatment of depression since the 1990s. Here we present the current protocol for the treatment of ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and related clinical information.

KEYWORDS: Ketamine, psychedelics, depression, intravenous infusion.

Corresponding author: Theodosios Christodoulakis, Neuropsychiatric Clinic "Panagia Grigorousa", 519 Irakliou Ave., GR-141 22 Iraklion Attica, Greece • e-mail: theochris@gmail.com

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.052 / Psychiatriki 2021, 32:S70–S81

Ειδικό άρθρο

Ο ρόλος της κεταμίνης στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης

Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης,[1] Εύα-Μαρία Τσαπάκη,[2,3] Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης[1]

[1]*Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,*

[2]*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη,*

[3]*Ψυχιατρική Κλινική «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθεκτικότητα στη θεραπεία που παρουσιάζει συχνά η διπολική κατάθλιψη, δημιουργεί την ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μέσων αντιμετώπισής της. Στο πλαίσιο αυτό ερευνάται κατά τα τελευταία έτη η αποτελεσματικότητα τόσο της κεταμίνης όσο και του S-εναντιομερούς της. Η ευκολία της ενδορρινικής έναντι της ενδοφλεβίου οδού χορήγησης της εσκεταμίνης οδήγησε στην έγκρισή της (από το 2019) ως θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη. Στους μείζονες κινδύνους που ενέχει η θεραπεία με κεταμίνη, περιλαμβάνονται η εμφάνιση ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογίας, η πιθανότητα κατάχρησης κι εξάρτησης ύστερα από επανειλημμένη χρήση και η παροδική αλλά μη αμελητέα μεταβολή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, καθώς και η δυνητική τοξικότητα για το ουροθήλιο και το ήπαρ. Οι κίνδυνοι αυτοί ελαχιστοποιούνται όταν η θεραπεία δεν υπερβαίνει το ενδεδειγμένο δοσολογικό εύρος και διενεργείται από έμπειρο υγειονομικό προσωπικό. Επιπλέον, οι δυνητικοί αυτοί κίνδυνοι φαίνεται να αντισταθμίζονται αρκούντως από την αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων του καταθλιπτικού συνδρόμου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η ανηδονία, το συνοδό άγχος, η γνωσιακή έκπτωση, η αυτοκτονικότητα και η γενική λειτουργικότητα. Ωστόσο, η ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύει την ανάγκη εκπόνησης περισσότερων μελετών ώστε να αξιολογηθεί η συμπεριφορά του φαρμάκου σε μελέτες φάσης 4 καθώς και την εστίαση της μελλοντικής έρευνας στις μεθόδους επιμήκυνσης της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διπολική κατάθλιψη, κεταμίνη, ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εισαγωγή

Η διπολική κατάθλιψη (ΔΚ) η οποία αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας. Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για τη ΔΚ. Η δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης και ως εκ τούτου αποτελεί πρωτεύοντα θεραπευτικό στόχο και για τη ΔΚ. Μετά το 2000 (αν και το φάρμακο είναι γνωστό από το 1962 και σε χρήση στην αναισθησιολογία από το 1970) αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η κεταμίνη παρουσιάζει μία ταχέως εμφανιζόμενη και σταθερή αντικαταθλιπτική δράση τόσο έναντι της ΔΚ όσο κι έναντι άλλων μορφών κατάθλιψης. Τόσο η ρακεμική κεταμίνη όσο και το S-εναντιομερές της, η εσκεταμίνη, μελετώνται διεξοδικά για την ταχείας έναρξης αντικαταθλιπτική τους δράση.

Η ενδοφλέβια (IV) έγχυση κεταμίνης, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, επι-

Συγγραφέας επικοινωνίας: Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης, Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 21 Θεσσαλονίκη, Διεύθυνση e-mail: gregkarakatsoulis@gmail.com

φέρει βελτίωση της διάθεσης εντός 4 ωρών με τη μέγιστη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται κατά τη συμπλήρωση του πρώτου 24ώρου. Η ευκολία της ενδορρινικής (IN) έναντι της IV οδού χορήγησης της εσκεταμίνης οδήγησε στην έγκριση της εσκεταμίνης ως θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη παρά την ανωτερότητα της IV χορήγησης. Ωστόσο, η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης ψυχωτικής συμπτωματολογίας και επιπλέον πειραματικά (προς το παρόν) δεδομένα αναδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο κατάχρησης κι εξάρτησης ύστερα από επανειλημμένη χρήση. Η μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συνιστούν έναν ακόμη πιθανό κίνδυνο για το άμεσο μετά τη χορήγηση χρονικό διάστημα.

Οι κίνδυνοι αυτοί φαίνεται να αντισταθμίζονται αρκούντως από την αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης σε ένα πλαίσιο παρακολούθησης τόσο κατά το άμεσο μετά τη χορήγηση του φαρμάκου χρονικό διάστημα όσο και κατά τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Η αποτελεσματικότητα αυτή αφορά σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων του καταθλιπτικού συνδρόμου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η ανηδονία, το συνοδό άγχος, η λειτουργική έκπτωση, η αυτοκτονικότητα και η γενική λειτουργικότητα. Η επιμήκυνση της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος δημιουργεί μια επιπρόσθετη ανάγκη για έρευνα, στα αποτελέσματα της οποίας θα εμπεδωθεί ένα ελπιδοφόρο νέο θεραπευτικό πλαίσιο.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed/Medline έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2021 χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους βασικούς όρους: "bipolar depression" [Όροι MeSH] AND "ketamine" [Όροι MeSH] AND "treatment resistant" [Όλα τα πεδία] AND "effectiveness" [Όλα τα πεδία] AND "adverse effects" [Όλα τα πεδία].

Δύο συγγραφείς (ΓΚ και ΕΜΤ) εξέτασαν τα εξαγόμενα άρθρα και αποφάσισαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια για ένταξη των άρθρων ήταν τα εξής: αγγλική γλώσσα, συστηματικές αναθεωρήσεις, ερευνητικό θέμα που αφορά στην αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης, ενήλικοι συμμετέχοντες. Πρωταρχική έκβαση ήταν η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης-εσκεταμίνης ως θεραπευτικού παράγοντα έναντι της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης.

Τα άρθρα που συλλέχθηκαν στη συνέχεια εξετάστηκαν διεξοδικά ως προς το περιεχόμενο, για να επιβεβαιωθεί ότι πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Οι αναφορές στα άρθρα που ανακτήθηκαν σαρώθηκαν για να εντοπιστούν πρόσθετες σχετικές μελέτες. Τα ακόλουθα δεδομένα εξήχθησαν από κάθε άρθρο: Η αντικαταθλιπτική δράση των γλουταμινεργικών ρυθμιστών, η αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης στην ανθεκτική στη θεραπεία διπολική κατάθλιψη, οι οδοί-τρόποι χορήγησης της κεταμίνης-εσκεταμίνης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης- εσκεταμίνης.

Τυχόν ασυμφωνίες σχετικά με τη συμπερίληψη άρθρων και την εξαγωγή δεδομένων επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ όλων των συγγραφέων.

Διπολική κατάθλιψη

Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή (ΔΔ). Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία παρουσιάζει αντοχή στη θεραπεία με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Επιπλέον, το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρουσιάζει συχνά μία χρονική καθυστέρηση που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες.[1,2] Η διπολική κατάθλιψη (ΔΚ) ειδικότερα, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων.[2] Η επαγωγή ταχείας εναλλαγής των φάσεων είναι συνήθης στους ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, και ο υποκείμενος φαρμακολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.[3]

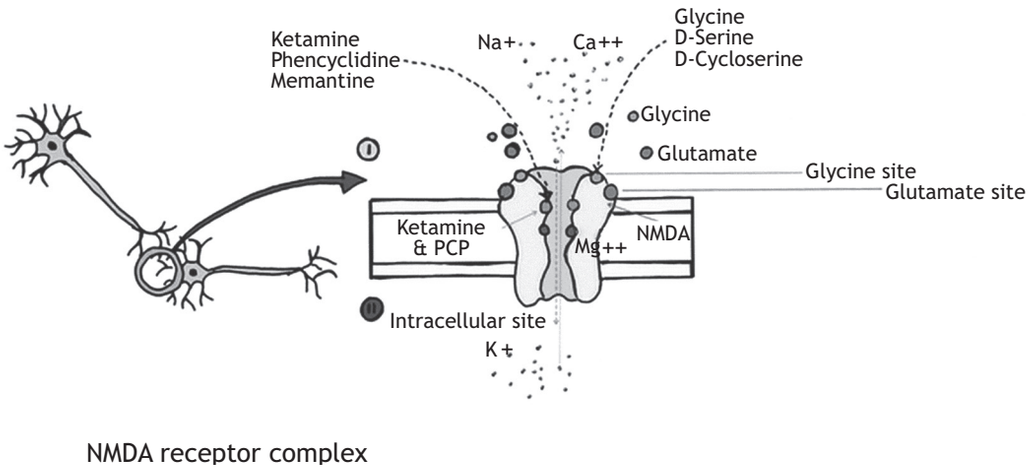
Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για τη ΔΚ. Οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούνται από ένα ευρύ φάσμα συστάσεων αντανακλώντας τη μέχρι στιγμής ελλιπή τεκμηρίωση πάνω στο θέμα. Ορισμένες επιλογές, αν και αποδεδειγμένα αποτελεσματικές (όπως, για παράδειγμα, ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης ή η κουετιαπίνη), δεν στερούνται καρδιακών και μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών υπονομεύοντας μακροπρόθεσμα τη σωματική υγεία αυτών των ασθενών αυξάνοντας κατά συνέπεια τον βαθμό μη συμμόρφωσής τους και κατά συνέπεια τη συχνότητα υποτροπής.[4]

Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος και προέρχεται από μετατροπή του αμινοξέος γλουταμίνη μέσω ενός βιοχημικού κύκλου ενζυματικής μετατροπής και μεταφοράς, που είναι γνωστός ως κύκλος γλουταμινικού-γλουταμίνης (glutamate-glutamine cycle).[5] Η δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης και ως εκ τούτου αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Η ανάπτυξη ή η χρήση ήδη γνωστών γλουταμινεργικών φαρμακολογικών παραγόντων (είτε σε επίπεδο μονοθεραπείας είτε ως θεραπεία ενίσχυσης) αποτελεί ένα ελπιδοφόρο πεδίο ψυχοφαρμακολογικής έρευνας.[6]

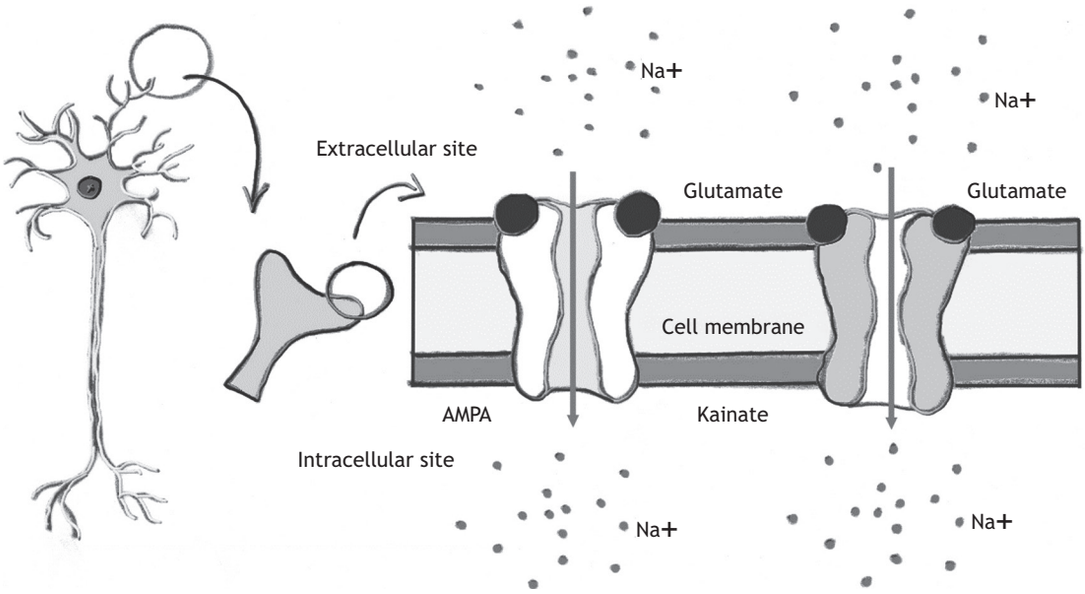
Η αντικαταθλιπτική δράση των γλουταμινεργικών ρυθμιστών

Οι μέχρι στιγμής παράγοντες που σχετίζονται με τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (εικόνες 1 και 2) και χρησιμοποιούνται ή ερευνώνται για την αντικαταθλιπτική τους δράση (πολλοί από τους οποίους βρίσκονται σε προκαταρκτικά στάδια ανάπτυξης) αναφέρονται στον πίνακα 1.

Οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές αποτελούν τους παράγοντες εκείνους για τους οποίους έχει συσσωρευτεί η περισσότερη γνώση σχετικά με τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες. Σε αυτούς ανήκουν: η (ρακεμική) R,S-κεταμίνη, η (S) εσκεταμίνη, η (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη), η (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HNK], η δεξτρομεθορφάνη, ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης (Nuedexta), η δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786], ο παράγοντας AXS-05, η δεξτρομεθαδόνη [REL-1017], το υποξείδιο του αζώτου (N_2O), οι παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751.[7] Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναισθητικές δόσεις ερευνάται και στο πεδίο της ΔΚ.[8]



Εικόνα 1. Το σύμπλεγμα του NMDA υποδοχέα (Γρηγόριος Καρακατσούλης, The glutamatergic system as a target for the development of new pharmacological treatments of bipolar disorder). PCP: phencyclidine, NMDA: N-methyl-D-aspartate.



Εικόνα 2. AMPA και καϊνικοί υποδοχείς (Γρηγόριος Καρακατσούλης, The glutamatergic system as a target for the development of new pharmacological treatments of bipolar disorder). AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

Πίνακας 1. Οι γλουταμινεργικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα αναφορικά με την αντικαταθλιπτική τους δράση.

Ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές	R, S-κεταμίνη (ρακεμικό μείγμα) (S)- κεταμίνη ή εσκεταμίνη (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη) (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HNK] Δεξτρομεθορφάνη Nuedexta (συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης) Δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786] Παράγοντας AXS-05 Δεξτρομεθαδόνη [REL-1017] Υποξείδιο του αζώτου (N2O) Παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751
Ρυθμιστές της πλευράς της γλυκίνης	Ραπαστινέλη [GLYX-13] D-κυκλοσερίνη [DCS] NRX-101 4 χλωροκυνουρενίνη [4-Cl-KYN/AV-101] Απιμοστινέλη [NRX-1074] Σαρκοσίνη
Παράγοντες που δρουν στην ειδική υπομονάδα (NR2B) των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων	Τραξοπροδίλη [CP-101,606] Ελιπροδίλη [EVT-101] [MK-0657/CERC-301]
Οι ρυθμιστές των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού (mGluR)	Basimglurant (TS-161) RG1578 AZD2066
Ενεργοποιητές του μονοπατιού σηματοδότησης του mTORC1	Παράγοντας NV-5138

Ο ρόλος της κεταμίνης-εσκεταμίνης στη θεραπεία της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης

Κεταμίνη

Η κεταμίνη συντέθηκε για πρώτη φορά το 1962 από τον χημικό Calvin L. Stevens, λαμβάνοντας αρχικά την κωδική ονομασία CI-581. Πρόκειται για έναν NMDA ανταγωνιστή.[9] Δοκιμάστηκε για πρώτη φορά σε ανθρώπους το 1964 κι έλαβε έγκριση για κυκλοφορία στις ΗΠΑ το 1970.[10] Ακολούθως χορηγήθηκε για πρώτη φορά ως αναισθητικό σε Αμερικανούς στρατιώτες, κατά τη διάρκεια του πολέμου του Βιετνάμ. Πλέον συγκαταλέγεται στον κατάλογο των απαραίτητων φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.[11]

Καθώς διαπιστώθηκε η ταχεία μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ύστερα από τη χορήγησή της σε υπο-αναισθητικές δόσεις σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ξεκίνησε η έρευνα για τη χρησιμοποίησή της ως καινοτόμου αντικαταθλιπτικού παράγοντα αρχικά έναντι της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης.[8,12] Πολύ περισσότερο βέβαια, η σχετική έρευνα συνεισφέρει στη βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των διαταραχών της διάθεσης.[12]

Η πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της αντικαταθλιπτικής της δράσης διεξήχθη το 2000. Έκτοτε αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η (R, S)-κεταμίνη παρουσιάζει μία ταχέως εμφανιζόμενη και σταθερή αντικαταθλιπτική δράση τόσο έναντι της ΔΚ όσο κι έναντι άλλων μορφών κατάθλιψης καθώς και λοιπών ψυχικών διαταραχών. Αποτέλεσμα της συνοδού αισιοδοξίας αποτελεί η διαπίστωση ότι κατά τα τελευταία χρόνια τουλάχιστον στις ΗΠΑ έχει γίνει ευρύτερη η χρήση της κεταμίνης ακόμη και σε περιπτώσεις εκτός ενδείξεων.[1]

Τόσο η ρακεμική κεταμίνη όσο και το S-εναντιομερές της, η εσκεταμίνη, μελετώνται διεξοδικά για την ταχείας έναρξης σχετική τους δράση.[2,13] Αυτή η ταχεία έναρξη ξεκινά σε δόση 0,5 mg/kg και μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι το 1 mg/kg ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ η ανάγκη για ακόμη μεγαλύτερη δόση μπορεί να υποδεικνύει μια ευρύτερα πτωχή αποτελεσματικότητα[14] Η IV έγχυση κεταμίνης, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, επιφέρει βελτίωση της διάθεσης εντός 4 ωρών με τη μέγιστη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται κατά τη συμπλήρωση του πρώτου 24ώρου.[1,15] Το αποτέλεσμα εξαντλείται σε περίπου επτά ημέρες και οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν υποτροπή της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας εντός 10 ημερών από τη χορήγηση. Μόνο σε μία μειονότητα ασθενών παρατηρείται σταθερή βελτίωση με διάρκεια 30 ημερών ή και περισσότερο.[15–18] Σε κάθε περίπτωση πάντως η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης εξασθενεί ύστερα από μία μεμονωμένη χορήγηση, ενώ τα αποτελέσματα της επαναλαμβανόμενης χορήγησής της δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς.[15,16,19]

Στο μεταξύ, άλλα προκλινικά δεδομένα προερχόμενα από ζωικά μοντέλα της κατάθλιψης υποδεικνύουν ότι το (R)- εναντιομερές της κεταμίνης [(R)-κεταμίνη], είναι δυνατόν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την (R, S)-κεταμίνη και την εσκεταμίνη. Παρόμοια πλεονεκτήματα πιθανώς να έχει και η (S)-νορκεταμίνη, με ενδεχομένως ίση αντικαταθλιπτική ισχύ και ταχύτητα έναρξης δράσης με την κεταμίνη και την εσκεταμίνη αλλά με ένα καλύτερο βιοχημικό προφίλ και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την ψυχική σφαίρα.[1]

Η IV χορήγηση της κεταμίνης εντός του δοσολογικού εύρους που αναφέρθηκε προηγουμένως θεωρείται καλά ανεκτή και γενικά ασφαλής υπό την προϋπόθεση ότι πραγματοποιείται από έμπειρο υγειονομικό προσωπικό. Η θεμελιώδης ανάγκη που ανακύπτει κατά τη θεραπεία της κατάθλιψης με κεταμίνη είναι εκείνη που αφορά στην

επιμήκυνση της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος. Μία ελπιδοφόρα επιλογή εξυπηρέτησης αυτού του σκοπού θα μπορούσε να είναι η θεραπεία συντήρησης, η οποία κυμαίνεται από χορήγηση με συχνότητα από μία φορά στις δύο εβδομάδες έως δύο φορές την εβδομάδα. Ωστόσο, κι αυτή η επιλογή δείχνει σταθερά από τα μέχρι στιγμής δεδομένα να είναι ανεπαρκής.[15,16,19]

Εσκεταμίνη

Το S-εναντιομερές της κεταμίνης, η (S)-κεταμίνη ή εσκεταμίνη παρουσιάζει μία μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς NMDA σε σχέση με την (R)-κεταμίνη και η διαπίστωση αυτή είχε ως αποτέλεσμα την προσέλκυση της έρευνας προς αυτή. Στις 5 Μαρτίου του 2019 εγκρίθηκε από την Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) η χρήση της εσκεταμίνης σε μορφή εκνεφώματος για τη θεραπεία της ανθεκτικής (στα συμβατικά μονοαμινεργικά αντικαταθλιπτικά) κατάθλιψης.[2,20] Παρόλ' αυτά, υπάρχουν προκλινικά δεδομένα που επισημαίνουν τη θεραπευτική υπεροχή και τη μεγαλύτερη διάρκεια των αποτελεσμάτων της (R)-κεταμίνης (ή αρκεταμίνης) τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα. Επιπροσθέτως, τα ίδια δεδομένα υπογραμμίζουν και το πλεονεκτικότερο προφίλ παρενεργειών της (R)-κεταμίνης έναντι τόσο της ρακεμικής όσο και της (S)-κεταμίνης.[2]

Κλινικά διαπιστώνεται ότι η εσκεταμίνη επιφέρει βελτίωση της διπολικής κατάθλιψης (ΔΚ) και ιδιαίτερα τα συμπτώματα της ανηδονίας και του αυτοκτονικού ιδεασμού που τη συνοδεύουν και η βελτίωση αυτή είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνη που επιφέρουν τα συμβατικά μονοαμινεργικά αντικαταθλιπτικά.[20] Ωστόσο η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης και της σχιζοφρενικόμορφης ψυχωτικής συμπτωματολογίας.[20]

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ρακεμικής κεταμίνης με την εσκεταμίνη

Αν και συνολικά τα προκλινικά δεδομένα αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα γενικώς της κεταμίνης και της εσκεταμίνης, υπάρχει χαμηλή μέχρι σήμερα τεκμηρίωση σχετικά με τη συγκριτική τους αποτελεσματικότητα τόσο στη θεραπεία της μονοπολικής όσο και της ΔΚ.[21] Επιπλέον, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς τη θέση που θα πρέπει να λάβουν αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες στους σχετικούς θεραπευτικούς αλγορίθμους ενώ υπάρχει κι ένας διαρκώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων που αφορούν στη μελέτη της αποτελεσματικότητας που χαρακτηρίζει και τις διάφορες οδούς χορήγησης αυτών των φαρμάκων καθώς και τον προσδιορισμό των υποδομών και της εξειδίκευσης του προσωπικού που θα εξασφαλίζει την αποτελεσματική και ασφαλή τους χορήγηση.[22]

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση η εσκεταμίνη φαίνεται εξίσου αποτελεσματική προκειμένου τόσο για τη μονοπολική όσο και για τη ΔΚ.[23] Η ίδια μελέτη διερεύνησε και τη συγκριτική αποτελεσματικότητα της IV χορηγούμενης ρακεμικής κεταμίνης έναντι της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης. Στα συμπεράσματά της αναδεικνύεται η συνολική αποτελεσματικότερη δράση της IV χορηγούμενης ρακεμικής κεταμίνης έναντι της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης (ποσοστό ύφεσης 3,01 έναντι 1,38).[23]

Ανοχή κι εξάρτηση

Δεδομένα που προέρχονται από πειράματα σε ζώα επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο κατάχρησης κι εξάρτησης από την κεταμίνη ύστερα από την επανειλημμένη χρήση της. Παρόλ' αυτά η σχετική επίπτωση είναι επί του παρόντος άγνωστη.[24] Η ταχεία έναρξη της δράσης της πάντως, καθιστά ελκυστική τη χρήση της για ψυχαγωγικούς σκοπούς. Η βραχεία δράση της ευνοεί την επεισοδιακή υπερκατανάλωσή της (bingeing). Η ανοχή αναπτύσσεται ταχύτατα κι αυτό ισχύει φυσικά κι όταν η χρήση της εντάσσεται σε θεραπευτικό πλαίσιο, ωθώντας στη χρήση όλο και μεγαλύτερων δόσεων. Αντιληπτικές διαταραχές, νοητικά ελλείμματα και αποσυνδετική συμπτωματολογία παρατηρούνται σε άτομα που κάνουν συχνή χρήση κεταμίνης για ψυχαγωγικούς σκοπούς.[25] Στα συμπτώματα απόσυρσης –όπως αυτά περιγράφονται από χρήστες κεταμίνης σε καθημερινή βάση– συμπεριλαμβάνονται το άγχος, η έντονη εφίδρωση, το αίσθημα παλμών και ο τρόμος.[24]

Αντενδείξεις

Οι κύριες αντενδείξεις χρήσης της κεταμίνης είναι οι εξής: (α) η σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, όπως είναι η αρρύθμιστη αρτηριακή υπέρταση ή η ασταθής στηθάγχη,[26–28] (β) η αυξημένη ενδοκρανιακή ή ενδοφθάλμια πίεση (ωστόσο τα δεδομένα και για τις δύο αυτές περιπτώσεις παραμένουν αντιφατικά),[28] (γ) η σοβαρή ηπατική νόσος (όπως η κίρρωση), (δ) η ενεργός διαταραχή χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών, ε) η μη ελεγχόμενη ψύχωση, (στ) η εγκυμοσύνη,[26–28] (ζ) ηλικία μικρότερη των 3 μηνών.[27]

Οδοί-τρόποι χορήγησης της κεταμίνης-εσκεταμίνης

Ενδοφλέβια, ενδορρινική και από του στόματος χορήγηση κεταμίνης

Έχει μελετηθεί η συγκριτική αποτελεσματικότητα της κεταμίνης κατά τη χορήγησή της από διάφορες οδούς. Περισσότερο μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της υποδόριας (SC) σε σχέση με την IV και την IN χορήγηση της κεταμίνης. Αν και η IV χορήγηση είναι η πλέον συχνή, και η IN, SC ακόμη και η ενδομυική (IM) οδός εξασφαλίζουν ίση αποτελεσματικότητα.[13]

Η SC χορήγηση αποτελεί μία οικονομική κι εύχρηστη οδό, η οποία χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στη ΔΚ η SC χορήγηση διενεργείται σε μία ή δύο δόσεις εβδομαδιαίως με τιτλοποίηση που κυμαίνεται εντός ενός δοσολογικού φάσματος μεταξύ 0,1 έως 0,5 mg/kg προκειμένου για τη ρακεμική κεταμίνη και 0,5–1 mg/kg προκειμένου για την εσκεταμίνη. Σε όλες τις μέχρι στιγμής μελέτες η SC χορηγούμενη κεταμίνη αποδείχτηκε ότι έχει μία ταχέως εμφανιζόμενη και ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση με δείκτες απόκρισης-ύφεσης κυμαινόμενους από 50 έως 100% και με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε ύστερα από μία δόση είτε κατόπιν πολλαπλών.[29]

Στη ΔΚ (όπως βέβαια και στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη) οι IV χορηγούμενη σε υπο-αναισθητικές δόσεις κεταμίνη με χρόνο χορήγησης 10 λεπτών, δεν φαίνεται να πλεονεκτεί και επιπλέον παρουσιάζει και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής έναντι των άλλων οδών χορήγησης, όπως τουλάχιστον υποδεικνύεται από μία μελέτη.[30]

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της IN χορηγούμενης κεταμίνης-εσκεταμίνης θεωρείται αδιαμφισβήτητη τουλάχιστον για τους ενηλίκους ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη αν και δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα και για τη ΔΚ. Σύμφωνα πάντως με μία πρόσφατη αναφορά σχετική με την ασφάλεια και της αποτελεσματικότητας της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης στη ΔΚ αναφέρεται η δυνητική ασφάλεια της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης σε συνδυασμό με τη χορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης υπό την αίρεση απουσίας ιστορικού πρόσφατου μανιακού ή υπομανιακού επεισοδίου.[3] Σε κάθε περίπτωση πάντως τα σχετικά δεδομένα είναι επί του παρόντος ανεπαρκή. Επίσης ανεπαρκή είναι και τα δεδομένα που σχετίζονται με τη γενική (όχι μόνο προκειμένου για τη ΔΚ) αποτελεσματικότητα τής από του στόματος χορηγούμενης κεταμίνης-εσκεταμίνης.[31]

Αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης στη διπολική κατάθλιψη

Ταχεία βελτίωση ύστερα από την πρώτη υποδόρια ένεση εσκεταμίνης και η σχέση της με την περαιτέρω ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας – Ενίσχυση του αποτελέσματος της ηλεκτροσπασμοθεραπείας

Η ταχεία βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ύστερα από μία πρώτη SC χορήγηση κεταμίνης προμηνύει ισχυρότερα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα κατόπιν μιας σειράς τεσσάρων διαδοχικών χορηγήσεων. Ακόμη όμως κι αν δεν παρατηρηθεί αυτή η ταχεία αρχική βελτίωση κατά την πρώτη SC χορήγηση, η πιθανότητα περαιτέρω ύφεσης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας εξακολουθεί να είναι αρκετά πιθανή μετά από την τέταρτη διαδοχική χορήγηση.[32] Γενικά, ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς ύστερα από τη χορήγηση της πρώτης δόσης εσκεταμίνης, εξακολουθούν να έχουν σημαντικές πιθανότητες βελτίωσης ύστερα από κάθε ακόλουθη δόση που τους χορηγείται SC.[33] Οι διαπιστώσεις αυτές αφορούν κυρίως σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη μιας και δεν υπάρχουν μέχρι τώρα αρκετά δεδομένα που να αφορούν στη ΔΚ. Λίγες είναι ακόμη και οι μελέτες που ερευνούν τη βέλτιστη δοσολογία. Παρόλ' αυτά η εν εξελίξει έρευνα υποδεικνύει ότι μία δόση 0,5 mg/kg ενεθείσα για περισσότερα από 40 λεπτά εξασφαλίζει το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα.[34] Όσον αφορά στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την επιτάχυνση της απόκρισης σε αυτήν ύστερα από προηγηθείσα χορήγηση κεταμίνης.[13]

Ο δείκτης μάζας-σώματος των ενηλίκων ως προγνωστικός δείκτης της αποτελεσματικότητας τής ενδοφλεβίως χορηγούμενης κεταμίνης

Υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) με τη μεγαλύτερη αντικαταθλιπτική απάντηση στην IV χορηγούμενη κεταμίνη σε περιπτώσεις ΔΚ.[35]

Βραχεία διάρκεια του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος της κεταμίνης

Γενικά η αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα της κεταμίνης έχει περιορισμένη διάρκεια κι αυτό φυσικά ισχύει προκειμένου και για ασθενείς με ΔΚ. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μία μοναδική δόση κεταμίνης χορηγούμενη IV συνεπάγεται ένα ποσοστό ανταπόκρισης >60% εντός 4,5 ωρών μετά τη χορήγηση (και με συνεχές αποτέλεσμα μετά από 24 ώρες) και >40% μία εβδομάδα μετά[17] ενώ η υποτροπή υπολογίζεται σε έναν μέσο χρόνο 2–4 εβδομάδων μετά τη χορήγηση (εάν δεν υπάρξει επαναληπτική).[36] Αυτό το μειονέκτημα υπογραμμίζει την ανάγκη για εύρεση μεθόδων μιας πιο μακροπρόθεσμης διατήρησης της αποτελεσματικότητας.[19,36] Η IV χορήγηση πάντως φαίνεται να αποτελεί μέχρι στιγμής την οδό χορήγησης της κεταμίνης, που εξασφαλίζει το πιο παρατεταμένο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα και το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την επαναλαμβανόμενη IV χορήγηση της εσκεταμίνης (ωστόσο προκειμένου γι' αυτήν απαιτείται περαιτέρω σχετική έρευνα), όπως υπογραμμίζει μία πρόσφατη μετα-ανάλυση.[36]

Αποτελεσματικότητα της επαναλαμβανόμενης ενδοφλεβίως χορηγούμενης κεταμίνης έναντι της ανηδονίας του συνοδού άγχους και της λειτουργικής έκπτωσης των ασθενών με κατάθλιψη

Η ανηδονία αποτελεί ένα πυρηνικό σύμπτωμα της ΔΚ και συσχετίζεται με πτωχή απαντητικότητα στην αντι-

καταθλιπτική θεραπεία, αντοχή της συμπτωματολογίας σε αυτήν, χαμηλότερη γενική λειτουργικότητα και αυτοκτονικότητα. Η κεταμίνη αποτελεί έναν από τους λίγους εκείνους φαρμακολογικούς παράγοντες που είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματικοί στην ταχεία βελτίωση της ανηδονίας, που συνοδεύει τόσο τη μονοπολική όσο και τη διπολική κατάθλιψη. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη (η οποία ωστόσο παρουσιάζει ορισμένες μεθοδολογικές αδυναμίες)[9] σημαντική βελτίωσή της παρατηρείται ύστερα από 6 εγχύσεις κεταμίνης, με το αποτέλεσμα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό 24 ώρες μετά από την πρώτη έγχυση, τόσο σε ασθενείς με μονοπολική όσο και σε ασθενείς με διπολική κατάθλιψη, και να αυξάνεται έτι περαιτέρω κατόπιν επαναληπτικών εγχύσεων.[9] Όσον αφορά στο συνοδό άγχος και τη γενική λειτουργική έκπτωση, η IV χορηγούμενη κεταμίνη αποδεικνύεται μέχρι του παρόντος καλώς ανεκτή, αποτελεσματική και ασφαλής, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, για την οποία υπάρχουν σχετικές μελέτες.[37]

Αποτελεσματικότητα έναντι της αυτοκτονικότητας

Οι θάνατοι από αυτοκτονία υπολογίζονται σε 800.000 (αποτελώντας το 1,3% του ετήσιου συνόλου θανάτων) ανά έτος παγκοσμίως. Μία διαμεσολαβούμενη από φλεγμονή μείωση της ενεργότητας της συνθετάσης της γλουταμίνης και μια μείωση των γονιδίων γλουταμινάσης έχουν βρεθεί σε θύματα ολοκληρωμένης αυτοκτονίας. Επίσης, στα ίδια θύματα έχουν διαπιστωθεί ανωμαλίες στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεϊνικά τμήματα των NMDA υποδοχέων. Η ελάττωση του κινδύνου αυτοκτονίας από καταθλιπτικούς ασθενείς, που οφείλεται στο λίθιο αποδίδεται στην ιδιότητά του να αυξάνει την ενεργότητα της συνθετάσης της γλουταμίνης. Για τους NMDA ανταγωνιστές, όπως η κεταμίνη και η εσκεταμίνη πιθανολογείται (αλλά απομένει να αποδειχτεί) πως μετέρχονται τον ίδιο μηχανισμό για την άσκηση της αντι-αυτοκτονικής τους δράσης.[5]

Η IN χορηγούμενη εσκεταμίνη και η IV χορηγούμενη κεταμίνη αναφέρεται πως μπορούν να αναχαιτίσουν ταχέως τον αυτοκτονικό ιδεασμό, που μπορεί να συνοδεύει την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Μελέτες σχετικές με την αντι-αυτοκτονική αποτελεσματικότητα της IV χορηγούμενης κεταμίνης και IN εσκεταμίνης υποδεικνύουν μία ταχεία μείωση του αυτοκτονικού ιδεασμού σε καταθλιπτικούς ασθενείς που παρουσίαζαν πριν τη χορήγησή της, αν και αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα αυτή είναι ενδεχομένως βραχυπρόθεσμη.[38,39]

Αποτελεσματικότητα στη γενική λειτουργικότητα

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα επί της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης και της εσκεταμίνης (τα οποία ως επί το πλείστον αφορούν σε ενηλίκους ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη) υποδεικνύουν βελτίωση της γενικής ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας ασθενών, ωστόσο απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών για να επιβεβαιώσει αυτή τη διαπίστωση τόσο για τη διπολική κατάθλιψη όσο και για τη γενικότερη μακροπρόθεσμη διάρκειά της.[40]

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης και της εσκεταμίνης αναφορικά με τη χρήση καθεμίας στη μονοπολική και στη διπολική κατάθλιψη

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα, που να συγκρίνουν την κεταμίνη σε σχέση με την εσκεταμίνη αναφορικά με την υπεροχή καθεμίας στη μονοπολική και στη διπολική κατάθλιψη.[21]

Αποτελεσματικότητα της θεραπείας της διπολικής κατάθλιψης με κεταμίνη-εσκεταμίνη στα άκρα του ηλικιακού φάσματος

Σε νέους ασθενείς με κατάθλιψη η κεταμίνη φαίνεται πως παρουσιάζει τα ίδια ευεργετικά θεραπευτικά αποτελέσματα όπως και στις μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι, υποστηρίζεται ότι μειώνει την οξεία αυτοκτονικότητα και τη συναισθηματική αστάθεια, βελτιώνοντας γενικά την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Ωστόσο αναφέρεται πως σε ορισμένους ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας είναι δυνατόν να παρατηρείται ανθεκτικότητα στη θεραπεία με κεταμίνη.[41] Όσον αφορά ασθενείς με κατάθλιψη με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών φαίνεται πως η θεραπεία με κεταμίνη έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού, είναι καλά ανεκτή και οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες και παροδικές, ωστόσο το συμπέρασμα αυτό βασίζεται ακόμη σε μικρό αριθμό μελετών οι οποίες μάλιστα δεν είναι σχεδιασμένες αποκλειστικά για εκτίμηση ασθενών με ΔΚ.[42] Επαναλαμβανόμενες IV χορηγήσεις σε ασθενείς ηλικίας ίση ή μεγαλύτερη των 60 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη συσχετίστηκαν με παροδική αλλά απαιτούσα επείγουσα αντιμετώπιση αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ενώ η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα φαίνεται να είναι η υπνηλία.[43]

Ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης

Από το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της κεταμίνης ιδιαίτερες ανησυχίες έχουν ανακύψει αναφορικά με τον κίνδυνο κατάχρησης-εξάρτησης, τα αποσυνδετικά συμπτώματα καθώς και τον δυνητικό κίνδυνο τοξικής νευρωνικής διέγερσης με επακόλουθη νευρωνική βλάβη κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων σε επαναληπτική βάση.[12]

Επίδραση της υποδορίως χορηγούμενης εσκεταμίνης στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό

Η υποδόρια οδός χορήγησης αποτελεί γενικά μία απλή και σχετικά ασφαλή μέθοδο χορήγησης της εσκε-

ταμίνης ακόμη και σε ασθενείς με σωματική συννοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων της ΑΥ, της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη. Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αυξάνεται ύστερα από την πρώτη SC χορήγηση εσκεταμίνης εγγίζοντας τα μέγιστα μέσα επίπεδα συστολικής/διαστολικής ΑΠ εντός 30–45 λεπτών. Οι μεταβολές αυτές στην ΑΠ ύστερα από επαναλαμβανόμενες SC χορηγήσεις εσκεταμίνης, θεωρούνται από πρόσφατες μελέτες ως ήπιες και επαρκώς ανεκτές προκειμένου για δόσεις μέχρι 1 mg/kg.[44] Παρόλ' αυτά συνιστάται γενικώς η παρακολούθηση της ΑΠ για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά τη χορήγηση εσκεταμίνης.[44]

Επίδραση του συνδυασμού υποδορίως ή ενδοφλεβίως χορηγούμενης εσκεταμίνης με την τρανυλκυπρομίνη

Σύμφωνα με προκαταρκτικές μελέτες έχει ερευνηθεί η συγχορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) με εσκεταμίνη με σκοπό τη διαπίστωση τυχόν επικίνδυνων αντιδράσεων. Ο παράγοντας τρανυλκυπρομίνη αποτελεί έναν τέτοιο μη αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ και χορηγείται σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Σύμφωνα με τουλάχιστον μία μελέτη που έλεγξε τα αποτελέσματα συγχορήγησής του με εσκεταμίνη, διαπιστώθηκε ότι αν και υπήρξαν σημαντικές μεταβολές στην ΑΠ των θεραπευομένων, αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.[45] Κατά συνέπεια η μελλοντική έρευνα μένει να επιβεβαιώσει με ασφάλεια αυτά τα προκαταρκτικά δεδομένα μιας και ορισμένοι αναστολείς της ΜΑΟ εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ακόμη σε ανθεκτικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Δυνητική τοξικότητα για το ουροθήλιο και το ήπαρ

Η κεταμίνη είναι ουροτοξική (επαγόμενη από κεταμίνη ουροτοξικότητα (Ketamine-induced urological toxicity, KIUT) σε περιπτώσεις βαριάς χρήσης κεταμίνης κι ένα ποσοστό 20–30% των ατόμων που κάνουν συχνή χρήση της αναφέρει αιτιάσεις σχετιζόμενες με την ουροδόχο κύστη.[26,46] Η κατάχρηση λοιπόν της κεταμίνης κι όχι η χορήγησή της σε θεραπευτικό πλαίσιο προκαλεί τοξικά αποτελέσματα στο εσωτερικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστεως, που είναι γνωστό και ως ουροθήλιο[47] αλλά και σε λοιπά όργανα του ουροποιητικού συστήματος. Ορισμένοι ωστόσο συγγραφείς υποστηρίζουν πως η KIUT μπορεί να παρατηρηθεί και σε υπο-αναισθητικές δόσεις κεταμίνης (0,5–1,0 mg/kg).[48] Σε κάθε περίπτωση, οι κλινικοί που αναλαμβάνουν τη θεραπεία της κατάθλιψης με χορήγηση κεταμίνης θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά, σε περίπτωση που τα ουροτοξικά αποτελέσματα επισυμβούν ως συνέπεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Τα αποτελέσματα αυτά περιλαμβάνουν ένα φάσμα διαταραχών, το οποίο εκτείνεται από την κυστίτιδα μέχρι την υδρονέφρωση ή ακόμη και τη νεφρική ανεπάρκεια.[49] Η επαγόμενη από κεταμίνη κυστίτιδα χαρακτηρίζεται τυπικά από συχνουρία, δυσουρία, ενίοτε αιματουρία και έπειξη προς ούρηση, η οποία ορισμένες φορές είναι επώδυνη.[50] Πιθανολογείται πως η κεταμίνη επάγει τη διαδικασία απόπτωσης των κυττάρων του ουροθηλίου.[51] Το τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως παχύνεται παρουσιάζοντας ομοιότητες με την ιστολογική εικόνα της διάμεσης ή της ηωσινοφιλικής κυστίτιδας με τη χωρητικότητά της να περιορίζεται στα 10–150 mL.[49] Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης ξεκινά με τη διακοπή της κεταμίνης και συνεχίζεται με τη χορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων καθώς και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή –σε ιδιαίτερα επώδυνες καταστάσεις– και τραμαδόλης. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να απαιτηθεί η ενδοκυστική έγχυση υαλουρονικού οξέος ή βουτυλικής τοξίνης με στόχο την εξασφάλιση της προστασίας του ουροθηλίου.[49]

Η ηπατοτοξικότητα της κεταμίνης επίσης αφορά στη χρήση της σε δοσολογία μεγαλύτερη του συνήθους θεραπευτικού εύρους. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρόνιας κατάχρησης αναφέρεται συχνότητα ηπατικής βλάβης της τάξης του 10%. Ο κλινικός και σ' αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να είναι ενήμερος για την πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοτοξικότητας και σε ασθενείς με κατάθλιψη που υποβάλλονται σε θεραπεία με επαναλαμβανόμενη χορήγηση κεταμίνης. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές περιπτώσεων κατά τις οποίες καταγράφονται αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία για χρόνιο πόνο.[49]

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ψυχική σφαίρα

Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης παρατηρείται σε δοσολογία, με την οποία είναι δυνατόν να επάγεται σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία,[20] όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Ψυχωτικομιμητικά και αποσυνδετικά συμπτώματα αναφέρονται σε συγκεντρώσεις κεταμίνης στο πλάσμα της τάξης περίπου των 100–250 ng/mL (0,42–1,1 μM).[48] Το γεγονός ότι η τυπική αντικαταθλιπτική δοσολογία είναι χαμηλή και δεν ξεπερνά τη συγκέντρωση στο πλάσμα τα 70 έως 200 ng/mL (0,29–0,84 μM)[34] αποτελεί μία εξασφάλιση έναντι ανάπτυξης ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογίας εφόσον τηρείται το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Σε κάθε περίπτωση ο κλινικός θα πρέπει να έχει υπόψη του ότι η ψυχοτρόπος δράση της κεταμίνης συνήθως απαιτεί την επαναλαμβανόμενη χρήση της, οδηγώντας έτσι συχνά σε υψηλά ποσοστά εξάρτησης.[20]

Επίδραση της κεταμίνης στις νοητικές λειτουργίες

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση κεταμίνης αναφέρεται πως συνοδεύεται σταθερά από επιμένοντα μνημονικά ελλείμματα[20] αν και υπάρχουν ορισμένες μελέτες που

υποστηρίζουν τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, που λαμβάνουν θεραπεία με IV χορήγηση κεταμίνης και αποδίδουν αυτή τη βελτίωση είτε στην παράλληλη βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας είτε ανεξάρτητα από αυτήν.[52] Η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών είναι απαραίτητα για την οριστική διασαφήνιση της επίδρασης της κεταμίνης στη μνήμη και τις νοητικές λειτουργίες γενικότερα.

Άλλοι ταχέως δρώντες αντικαταθλιπτικοί παράγοντες με δυνητική αποτελεσματικότητα έναντι της διπολικής κατάθλιψης

Σε προηγούμενο σημείο αναφέρθηκαν αρκετοί παράγοντες που μελετώνται στο πλαίσιο της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών παραγόντων έναντι τόσο της ανθεκτικής στη θεραπεία όσο και έναντι της διπολικής κατάθλιψης. Μελέτες αποδεικνύουν ότι παράλληλα με τη μελέτη της θεραπευτικής χρήσης των NMDA ανταγωνιστών, υπάρχουν κι άλλες κατηγορίες φαρμάκων στις οποίες εντάσσονται φάρμακα όπως είναι η καριπραζίνη (μερικός αγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης D3, D2 και της σεροτονίνης 5-HT1A) και η λουρασιδόνη (ισχυρός εκλεκτικός αποκλειστής των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης και των 5-HT2A και 5-HT7- υποδοχέων της σεροτονίνης), τα οποία υπόσχονται αποτελεσματική θεραπεία χωρίς να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη σωματική υγεία των καταθλιπτικών ασθενών.[4] Επιπλέον υποσχόμενοι παράγοντες στο ίδιο πεδίο είναι οι μείζονες μεταβολίτες της κεταμίνης, νορκεταμίνη και υδροξυνορκεταμίνη, ο αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου τύπου-Τ, ο αποκλειστής των διαύλων καλίου Kir4.1 και τέλος, οι αρνητικοί ρυθμιστές του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.[2]

Συζήτηση

Ο ορισμός της ανθεκτικής κατάθλιψης διαφέρει μεταξύ μελετών. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει τόσο τη δυσκολία διάγνωσης της υποκείμενης διαταραχής (μονοπολικής έναντι διπολικής κατάθλιψης, κατάθλιψης με ψυχωτικά συμπτώματα, κ.λπ.) όσο και την πιθανή ύπαρξη διαταραχής προσωπικότητας που δυσχεραίνει την ανταπόκριση σε όποια θεραπεία.

Η κεταμίνη και η εσκεταμίνη επιδεικνύουν κλινική αποτελεσματικότητα στην ανθεκτική κατάθλιψη, τόσο κατά τη διάρκεια και την υποτροπή καταθλιπτικών επεισοδίων όσο και έναντι της αυτοκτονικότητας.

Η ευκολία της IN έναντι της IV χορήγησης της εσκεταμίνης έχει οδηγήσει στην έγκρισή της από τον FDA στην ανθεκτική κατάθλιψη παρά την ανωτερότητα της iv χορήγησης έναντι της IN.

Οι παρενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης κεταμίνης πέραν των 2 εβδομάδων και της εσκεταμίνης πέραν των 4 εβδομάδων δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς –μέχρι τουλάχιστον του παρόντος– με ειδικές μελέτες. Επιπλέον απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας καθώς οι περισσότερες ανασκοπήσεις στερούνται αυστηρής μεθοδολογίας και κατά συνέπεια η αξιοπιστία τους μπορεί να θεωρηθεί διαβλητή.

Συνάγεται λοιπόν η ανάγκη για περισσότερες μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με ομογενή και ξεκάθαρη διάγνωση ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, μελέτες μακρύτερης διάρκειας, με λεπτομερή καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών σε άμεσο, μέσο και απώτερο χρόνο, παρακολούθηση αλλαγών στις νευροψυχολογικές παραμέτρους και πιο ξεκάθαρες οδηγίες για την κλινική χρήση της IN κεταμίνης ώστε να αξιολογηθεί η συμπεριφορά του φαρμάκου σε μελέτες φάσης 4.

Βιβλιογραφία

1. Zhang K, Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2019, 19:83–92, doi: 10.1080/14737175.2019.1554434
2. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019, 73:613–627, doi: 10.1111/pcn.12902
3. Skriptshak C, Reich A. Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin* 2021, 11:259–262, doi: 10.9740/mhc.2021.07.259
4. Yalin N, Young AH. Pharmacological Treatment of Bipolar Depression: What are the Current and Emerging Options? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:1459–1472, doi: 10.2147/NDT.S245166
5. Jimenez-Trevino L, Gonzalez-Blanco L, Alvarez-Vazquez C, Rodriguez-Revuelta J, Saiz Martinez PA. Glutamine and New Pharmacological Targets to Treat Suicidal Ideation. *Curr Top Behav Neurosci* 2020, 46:179–196, doi: 10.1007/7854_2020_168
6. Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA Jr. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry* 2018, 26:307–319, doi: 10.1097/HRP.0000000000000183
7. Henter ID, Park LT and Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs* 2021, 35:527–543, doi: 10.1007/s40263-021-00816-x
8. Lener MS, Kadriu B, Zarate CA Jr. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs* 2017, 77:381–401, doi: 10.1007/s40265-017-0702-8
9. Delfino RS, Del-Porto JA, Surjan J, Magalhães E, Sant LCD, Lucchese AC et al. Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2021, 278:515–518, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.056
10. Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology* 2010, 113:678–684, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2
11. World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019.* World Health Organization, Geneva, 2019

12. Park LT, Falodun TB, Zarate CA Jr. Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders. *Focus* (*Am Psychiatr Publ*) 2019, 17:8–12, doi: 10.1176/appi.focus.20180030
13. Ritter P, Findeis H, Bauer M. Ketamine in the Treatment of Depressive Episodes. *Pharmacopsychiatry* 2020, 53:45–50, doi: 10.1055/a-0991-0582
14. Lucchese AC, Sarin LM, Magalhães EJM, Del Sant LC, B Puertas C, Tuena MA et al. Repeated subcutaneous esketamine for treatment-resistant depression: Impact of the degree of treatment resistance and anxiety comorbidity. *J Psychopharmacol* 2021, 35:142–149, doi: 10.1177/0269881120978398
15. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019. *J Affect Disord* 2020, 277:831–841, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.007
16. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommandations Du Groupe De Travail Du Reseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiete (Canmat) Concernant L'utilisation De La Ketamine Racemique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Depressif Majeur. *Can J Psychiatry* 2021, 66:113–125, doi: 10.1177/0706743720970860
17. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs* 2018, 32:411–420, doi: 10.1007/s40263-018-0519-3
18. Singh I, Morgan C, Curran V, Nutt D, Schlag A, McShane R. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:419–426, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30102-5
19. Bobo WV, Riva-Posse P, Goes FS, Parikh SV. Next-Step Treatment Considerations for Patients With Treatment-Resistant Depression That Responds to Low-Dose Intravenous Ketamine. *Focus* (*Am Psychiatr Publ*) 2020, 18:181–192, doi: 10.1176/appi.focus.20190048
20. Okada M, Kawano Y, Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T. Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions. *Int J Mol Sci* 2020, doi: 10.3390/ijms21217951
21. Zhan Z, Wang X, Chen Q, Xiao Z, Zhang B. Comparative efficacy and side-effect profile of ketamine and esketamine in the treatment of unipolar and bipolar depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2021, 11:e043457, doi: 10.1136/bmjopen-2020-043457
22. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, Brietzke E. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry* 2021, 178:383–399, doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251
23. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021, 278:542–555, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071
24. Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review. *Addiction* 2012, 107:27–38, doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x
25. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2010, 105:121–133, doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x
26. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018, 43:521–546, doi: 10.1097/AAP.0000000000000808.
27. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther* 2013, 19:381–389, doi: 10.1111/cns.12072
28. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018, 43:456–466, doi: 10.1097/AAP.0000000000000806
29. Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2021, 12:513068, doi: 10.3389/fpsyt.2021.513068
30. Correia-Melo FS, Argolo FC, Araújo-de-Freitas L, Leal GC, Kapczinski F, Lacerda AL et al. Rapid infusion of esketamine for unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017, 13:1627–1632, doi: 10.2147/NDT.S135623
31. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2020, 276:576–584, doi: 10.1016/j.jad.2020.06.050
32. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Kaster TS, Cha DS, Brietzke E et al. Early symptomatic improvements as a predictor of response to repeated-dose intravenous ketamine: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021, 105:110126, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110126
33. Fava VAR, Sarin LM, Lucchese AC, Del Sant L, Magalhães E, Delfino RS et al. The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Engl Ed) 2020, doi: 10.1016/j.rpsm.2020.10.003
34. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry* 2017, 74:399–405, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
35. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Gill H, Subramaniapillai M et al. Does body mass index predict response to intravenous ketamine treatment in adults with major depressive and bipolar disorder? Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *CNS Spectr* 2020:1–9, doi: 10.1017/S1092852920002102
36. McMullen EP, Lee Y, Lipsitz O, Lui LMW, Vinberg M, Ho R et al. Strategies to Prolong Ketamine's Efficacy in Adults with Treatment-Resistant Depression. *Adv Ther* 2021, 38:2795–2820, doi: 10.1007/s12325-021-01732-8
37. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Lipsitz O, Subramaniapillai M, Gill H et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord* 2020, 274:903–910, doi: 10.1016/j.jad.2020.05.088
38. Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LMW et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *J Psychiatr Res* 2021, 137:426–436, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.009
39. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depres-

sion and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021, 134:57–68, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038

40. Ng J, Rosenblat JD, Lui LMW, Teopiz KM, Lee Y, Lipsitz O et al. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2021, 293:285–294, doi: 10.1016/j.jad.2021.06.032
41. Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020, doi: 10.1007/s00787-020-01542-3
42. Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen SA et al. A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults. *Int Psychogeriatr* 2021, 33:179–191, doi: 10.1017/S1041610220000903
43. Lipsitz O, Di Vincenzo JD, Rodrigues NB, Cha DS, Lee Y, Greenberg D et al. Safety, Tolerability, and Real-World Effectiveness of Intravenous Ketamine in Older Adults With Treatment-Resistant Depression: A Case Series. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021, doi: 10.1016/j.jagp.2020.12.032
44. Del Sant LC, Sarin LM, Magalhães EJM, Lucchese AC, Tuena MA, Nakahira C et al. Effects of subcutaneous esketamine on blood pressure and heart rate in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2020, 34:1155–1162, doi: 10.1177/0269881120922955
45. Ludwig VM, Sauer C, Young AH, Rucker J, Bauer M, Findeis H et al. Cardiovascular Effects of Combining Subcutaneous or Intravenous Esketamine and the MAO Inhibitor Tranylcypromine for the Treatment of Depression: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs* 2021, doi: 10.1007/s40263-021-00837-6
46. Smith HS. Ketamine-induced urologic insult (KIUI). *Pain Physician* 2010, 13: E343-346, PMID:21102971
47. Moro C, Uchiyama J, Chess-Williams R. Urothelial/lamina propria spontaneous activity and the role of M3 muscarinic receptors in mediating rate responses to stretch and carbachol. *Urology* 2011, 78: 1442.e9–15, doi: 10.1016/j.urology.2011.08.039
48. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018, 70:621–660 doi: 10.1124/pr.117.015198
49. Castellani D, Pirola GM, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudaru K, Gregori A et al. What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2020, 39:1049–1062, doi: 10.1002/nau.24341
50. Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract* 2011, 65:27–30, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02502.x
51. Findeis H, Sauer C, Cleare A, Bauer M, Ritter P. Urothelial toxicity of esketamine in the treatment of depression. *Psychopharmacology* (Berl) 2020, 237:3295–3302, doi: 10.1007/s00213-020-05611-y
52. McIntyre RS, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Lipsitz O, Chen-Li D, Lee JG et al. The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE). *Psychiatry Res* 2021, 302:113993, doi: 10.1016/j.psychres.2021.113993

Special article

The role of ketamine in the treatment of treatment-resistant bipolar depression

Grigorios N. Karakatsoulis,[1] Eva-Maria Tsapakis,[2,3] Konstantinos N. Fountoulakis[1]

[1]*3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,*

[2]*1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki,*

[3]*"Agios Charalambos" Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece*

ABSTRACT

Treatment-Resistant Depression (TRD) calls for the development of effective interventions for mood elevation and stabilization. Recently, both ketamine and its S-enantiomer (esketamine) have been investigated with successful clinical trials demonstrating effectiveness in TRD. More specifically, in 2019, intranasally administered esketamine, as opposed to the more effective intravenous ketamine, has been approved by the FDA as a treatment option for TRD. Treatment with esketamine, however, potentially comes with major adverse effects, including risk of psychosis, the possibility of abuse and dependence after repeated use, transient but non-negligible change in blood pressure and the heart rate, and potential toxicity on the urothelium and the liver. These risks are minimized when treatment is kept within the recommended dose range and the drug is administered by experienced medical personnel. Nevertheless, these risks appear to be offset by the effectiveness of esketamine in a wide range of depressive symptoms, such as anhedonia, anxiety, cognitive impairment, suicidality, and general dysfunction. This review highlights the need for more phase 4 clinical studies to evaluate esketamine's performance in real life, including long-term effectiveness and risk studies.

KEYWORDS: Bipolar depression, ketamine, treatment resistant depression, effectiveness, adverse events.

Corresponding author: Grigorios N. Karakatsoulis, Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, 1 Stilponos Kyriakidi street, GR-543 51 Thessaloniki, Greece • e-mail: gregkarakatsoulis@gmail.com

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.053 / Psychiatriki 2021, 32:S82–S89

Ειδικό άρθρο

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία στην αντιμετώπιση της ανθιστάμενης στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψης: Νεότερα δεδομένα

Στυλιανή Χ. Καλιώρα

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί ένα από τα πιο συχνά νοσήματα ψυχικής υγείας που προκαλεί σοβαρή επιβάρυνση της λειτουργικότητας των ασθενών. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία της κατάθλιψης. Η κεταμίνη αποτελεί ένα από τα αναισθητικά που έχουν εγκριθεί από τον American Psychiatric Association Task Force Report ως αναισθητικό για την ΗΣΘ. Ωστόσο, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της η μέχρι πρόσφατη χρήση της στην ΗΣΘ ήταν περιορισμένη. Η αρχική παρατήρηση ότι η κεταμίνη έχει αντικαταθλιπτική δράση προκαλώντας ταχεία απόκριση όταν χορηγηθεί σε υπαναισθητική δόση σε αργή ενδοφλέβια έγχυση επιβεβαιώθηκε σε πλήθος μελετών ασθενών που πάσχουν από μονοπολική, διπολική κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό. Ενώ η ΗΣΘ παραμένει η ίδια την τελευταία τουλάχιστον εικοσαετία, με μικρές μόνο τροποποιήσεις, έχει προσφάτως προταθεί και υποστηριχθεί από διάφορες μελέτες (όχι όμως όλες) ότι η χρήση κεταμίνης ως (συνήθως συνοδού) αναισθητικού ενδέχεται να βελτιώνει/επιταχύνει την αντικαταθλιπτική δράση της ΗΣΘ και να βελτιώνει το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ΗΣΘ στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Οι σοβαρότερες μεθοδολογικές αδυναμίες των μελετών αυτών είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η μεγάλη ετερογένεια στην επιλογή του αναισθητικού που συγχορηγείται με την κεταμίνη, η δόση της κεταμίνης και παράμετροι που αφορούν στην εφαρμογή της ΗΣΘ (θέση ηλεκτροδίων, μέθοδος υπολογισμού χορηγούμενου ηλεκτρικού ρεύματος). Η αποτελεσματικότητα της προσθήκης κεταμίνης ως αναισθητικού στην ΗΣΘ και η επίδρασή της στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες εξετάζονται σε έξι μετα-αναλύσεις. Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων αυτών και ορισμένων μεταγενέστερων μελετών που δεν περιλαμβάνονται σε αυτές δείχνουν ότι η κεταμίνη ενδέχεται να επιταχύνει την έναρξη δράσης της ΗΣΘ χωρίς ωστόσο να ενισχύει την αποτελεσματικότητά της ενώ μάλλον δεν φαίνεται να μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες που προκαλεί η ΗΣΘ. Μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται για την οριστική επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, κεταμίνη, κατάθλιψη, ασφάλεια, νοητικές λειτουργίες.

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί ένα από τα πιο συχνά νοσήματα ψυχικής υγείας. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που πάσχουν από κατάθλιψη παγκοσμίως, υπολογίζεται σε 322 εκατομμύρια και έχει αυξηθεί κατά 18,4% στο διάστημα μεταξύ 2005–2015. Η αύξηση αυτή αποδίδεται τόσο στη συνολική αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού όσο και στην αναλογική αύξηση της πληθυσμιακής ομάδας που εμφανίζει τα υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης (55–74 έτη).[1] Υπολογίζεται ότι το 2030 η κατάθλιψη θα βρίσκεται πρώτη μεταξύ των νοσημάτων που προκαλούν σοβαρή επιβάρυνση στη ζωή του ασθενούς, ενώ τεράστια υπολογίζεται και η οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, π.χ. για τις ΗΠΑ το 2010 υπολογίστηκε στα 210,5 δισεκατομμύρια.[2]

Θεραπεία πρώτης εκλογής στην κατάθλιψη αποτελεί η από του στόματος χορήγηση αντικαταθλιπτικών. Ωστόσο, στη φαρμακευτική αγωγή θα ανταποκριθούν

Συγγραφέας επικοινωνίας: Στυλιανή Χ. Καλιώρα, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 72–74, 115 28 Αθήνα, Διεύθυνση e-mail: kaliora.iatreio@gmail.com

τα 2/3 των ασθενών, ενώ ο χρόνος που απαιτείται για την έναρξη του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος, είναι τουλάχιστον δύο εβδομάδες – συχνά δε υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.[3,4] Το χρονικό αυτό διάστημα είναι κρίσιμο, ιδιαίτερα για εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν αυτοκτονικό ιδεασμό ή η κατάσταση της σωματικής τους υγείας είναι σοβαρά επιδεινωμένη από τη βαρύτητα της κατάθλιψης (κατατονία, άρνηση λήψης τροφής και ύδατος).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) παραμένει ώς σήμερα η πιο αποτελεσματική θεραπεία της κατάθλιψης με αποτελεσματικότητα που αγγίζει το 65–80%.[5] Παρά λοιπόν την υψηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου, κάποιοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται και αυτοί που θα ανταποκριθούν, θα χρειαστούν 2 περίπου εβδομάδες για την έναρξη της αντικαταθλιπτικής δράσης. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες –αν και παροδικές– αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα αντιδημοφιλίας της μεθόδου.

Και ενώ η ΗΣΘ παραμένει η ίδια, με μικρές μόνο τροποποιήσεις, την τελευταία τουλάχιστον εικοσαετία, έχει προσφάτως προταθεί και υποστηριχθεί από κάποιες μελέτες ότι η χρήση κεταμίνης ως αναισθητικό στην ΗΣΘ βελτιώνει την αντικαταθλιπτική της δράση και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες βελτιώνοντας το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου. Η ενδεχόμενη χρήση της ως αναισθητικό αποτελεί τη νεότερη πρόταση για τροποποίηση της ΗΣΘ και σε αυτή θα επικεντρωθεί το παρόν άρθρο.

Η κεταμίνη ως αναισθητικό στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η κεταμίνη, ένα μη βαρβιτουρικό αναισθητικό, χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στον άνθρωπο το 1965.[6] Από την πρώτη αυτή αναφορά διαπιστώθηκε ότι η κεταμίνη προκαλούσε αποσυνδετικά φαινόμενα, τα οποία προκαλούσαν έντονη δυσφορία στους μετέχοντες στη μελέτη (εθελοντές τρόφιμοι φυλακών) σε βαθμό τέτοιον ώστε 10% εξ αυτών αρνήθηκαν να λάβουν δεύτερη δόση.[6,7] Το 1969 υπήρξε μια πρώτη αναφορά της χρήσης της ως αναισθητικό στην τροποποιημένη ΗΣΘ και ακολούθησαν οι Breurer et al το 1972 με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη χρήση της καθώς τα ψυχομιμητικά συμπτώματα που διαπιστώθηκαν ήταν ελάχιστα.[8]

Το 1994 ο John Krystal σε μια διπλά τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε 19 υγιείς εθελοντές, χορήγησε υποαναισθητική δόση κεταμίνης σε αργή ενδοφλέβια έγχυση και διαπίστωσε μετά τη χορήγηση αντιληπτικές διαταραχές, ασυνήθιστο περιεχόμενο σκέψης, παραισθήσεις, ιδέες αναφοράς, παρανοϊκό ιδεασμό, χάλαση συνειρμού, συναισθηματική απόσυρση, επιπεδωμένο συναίσθημα και ψυχοκινητική επιβράδυνση.[9] Στην αρθρογραφία της ΗΣΘ ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα σπάνια αναφέρονταν.[8,10,11] Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αποπόλωση των νευρικών κυττάρων που προκαλείται στην επιληπτική κρίση, αποδεσμεύει την κεταμίνη από τη θέση πρόσδεσής της στον NMDA υποδοχέα.[12,13] Ένα σημαντικό πλεονέκτημα από τη χρήση της στην ΗΣΘ είναι ότι η κεταμίνη χαμηλώνει τον επιληπτικό ουδό και επιτρέπει καλής ποιότητας και διάρκειας επιληπτική κρίση με χρήση μικρότερης ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές ότι η κεταμίνη ως αναισθητικό στην ΗΣΘ ενδέχεται να περιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες (έκπτωση στη βραχεία μνήμη και οπισθοδρομική αμνησία).[12,14]

Άλλα πλεονεκτήματα από τη χρήση της κεταμίνης στην ΗΣΘ είναι η αναλγητική της δράση που διατηρείται μετά το πέρας της συνεδρίας καθώς επίσης η δυνατότητα χορήγησής της ενδομυϊκά καθώς και η ασφαλής χρήση της σε ασθενείς με πορφυρία για τους οποίους αντενδείκνυται η χρήση βαρβιτουρικών και σε ασθενείς με πνευμονική νόσο, λόγω του ότι προκαλεί λιγότερη καταστολή του αναπνευστικού συστήματος.[8,12,13,15] Παρόλ' αυτά, αν και εγκεκριμένη από το American Psychiatric Association Task Force Report ως αναισθητικό για την ΗΣΘ, δεν αποτέλεσε ποτέ αναισθητικό πρώτης εκλογής.[11]

Το ενδιαφέρον για την κεταμίνη στην ΗΣΘ αναθερμάνθηκε μετά το 2000, όταν οι Berman et al χορήγησαν σε 7 ασθενείς με κατάθλιψη ενδοφλεβίως υπαναισθητική δόση κεταμίνης (0,5 mg/kg) ή φυσιολογικό ορό σε δύο χρονικά σημεία με μία εβδομάδα διαφορά.[16] Διαπίστωσε ότι η κεταμίνη είχε αντικαταθλιπτική δράση διάρκειας 72 ωρών. Οι Zarate et al σε μια πανομοιότυπη σε σχεδιασμό μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών (N=18) επιβεβαίωσαν τα ευρήματα, διαπιστώνοντας ότι το 71% των ασθενών απάντησαν στην ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης και στο 29% τα συμπτώματα υφέθηκαν την 1η ημέρα χορήγησης.[17] Επιπρόσθετα, το 35% των ασθενών διατήρησε το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα μία εβδομάδα μετά την έγχυση κεταμίνης. Τα αρχικά αυτά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν αργότερα από πλήθος άλλων μελετών που αφορούσαν στη μονοπολική κατάθλιψη, στη διπολική κατάθλιψη και στην αυτοκτονικότητα.[17–19]

Εύλογα, δημιουργήθηκε το ερώτημα αν η κεταμίνη έχει συνεργική αντικαταθλιπτική δράση όταν χορηγηθεί ως αναισθητικό στην ΗΣΘ, είτε ως μόνο αναισθητικό είτε σε συγχορήγηση με άλλο. Επίσης, αν η χρήση της θα βελτίωνε την ασφάλεια της μεθόδου μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν απαντώντας στο ερώτημα, είχαν κατά κανόνα μικρό αριθμό ασθενών και τα ευρήματα ήταν αντιφατικά. Για τον λόγο αυτόν η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην περιγραφή των αποτελε-

σμάτων έξι μετα-αναλύσεων των μελετών της κεταμίνης στην ΗΣΘ, καθώς μόνο οι μετα-αναλύσεις επιτρέπουν την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων όταν οι πρωτότυπες εργασίες γίνονται σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων.[20–26] Επιπροσθέτως, αναφέρονται ορισμένες πρωτότυπες ερευνητικές μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευθεί μετά τη δημοσίευση των μετα-αναλύσεων και δεν περιλαμβάνονται σε αυτές.

Η πρώτη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των McGirr et al το 2015[20] περιλαμβάνει πέντε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=165).[20,27–31] Δύο εξ αυτών περιλαμβάνουν ασθενείς με μονοπολική και διπολική κατάθλιψη (N=17).[28,29] Στη μετα-ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ με χρήση κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό, στατιστικώς όμως μη σημαντική. Ενδιαφέρον σημειώνει η μελέτη των Yoosefi et al στην οποία δεν υπήρξαν ασθενείς που να απάντησαν στην ΗΣΘ (σύνολο συνεδριών 6).[31] Εξαιρώντας τη μελέτη αυτή, τα ποσοστά των ασθενών που απάντησαν στη θεραπεία και εκείνων στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση των συμπτωμάτων είναι υψηλότερα (ύφεση διαπιστώθηκε στο 31,3% της ομάδας των ασθενών που έλαβαν κεταμίνη έναντι 28,8% της ομάδας ελέγχου, και απάντησαν στην ΗΣΘ το 52,9% εκείνων που έλαβαν ΗΣΘ με κεταμίνη έναντι 57,6% της ομάδας ελέγχου) χωρίς ωστόσο να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους.

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώνονται ψυχοκινητική ανησυχία, μετακριτική σύγχυση/μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο (ντελίριο) και υπέρταση. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες η μετακριτική σύγχυση και το μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο διαπιστώνονται συχνότερα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν κεταμίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Μόνο δύο μελέτες περιλαμβάνουν στοιχεία αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.[29,31] Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά: Στη μελέτη των Loo et al 2021 οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχονται με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων και τον έλεγχο της αυτοβιογραφικής μνήμης.[29] Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες της ομάδας ασθενών που έλαβαν κεταμίνη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη των Yoosefi et al οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχονται από το Mini Mental State Examination (MMSE).[31] Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες (κεταμίνη ή θειοπεντάλη) εμφάνισαν βελτίωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στην τελευταία συνεδρία ΗΣΘ σε σχέση με την τιμή αναφοράς κατά την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη – η βελτίωση ήταν όμως στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα της κεταμίνης.

Έξι μελέτες με 185 ασθενείς συνολικά περιλαμβάνει η μετα-ανάλυση των Romeo et al οι οποίοι καταλήγουν ότι η κεταμίνη ενδέχεται να πλεονεκτεί στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μόνο την πρώτη εβδομάδα ΗΣΘ, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν διατηρείται στις επόμενες συνεδρίες ΗΣΘ.[26–32]

Η ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ren et al το 2018 περιλαμβάνει 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=928) με διάγνωση μείζονα κατάθλιψη.[23,27–42] Πέντε εξ αυτών περιλαμβάνουν ασθενείς με μονοπολική και διπολική κατάθλιψη[28,34,38,41,42] και σε τρεις η κατάθλιψη προσδιορίζεται σαφώς ως ανθιστάμενη στη φαρμακευτική αγωγή.[37,39,40]

Η μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη με τη χρήση της κεταμίνης στις πρώτες συνεδρίες ΗΣΘ (μέχρι την 6η) ενώ μετά την 6η συνεδρία δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά. Σημειώνεται ότι όταν η κεταμίνη χρησιμοποιείται σε αναισθητική δόση, υπερτερεί ως προς τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μόνο στην πρώτη ΗΣΘ ενώ στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ δεν προκύπτει πλεονέκτημα. Η απάντηση στην ΗΣΘ και η ύφεση των συμπτωμάτων ελέγχθηκε σε 10 μελέτες και η χρήση κεταμίνης δεν φαίνεται να προσθέτει στο τελικό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της ΗΣΘ.

Τα ελλείμματα στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχθηκαν σε 11 μελέτες. Σε μία εξ αυτών η κεταμίνη μειώνει τον χρόνο ανάκτησης των αισθήσεων (recovery time), σε τρεις η χορήγηση κεταμίνης έχει θετική επίδραση στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, ενώ σε 7 μελέτες δεν διαπιστώνεται διαφορά στο προφίλ των ανώτερων νοητικών λειτουργιών με τη χρήση κεταμίνης ως αναισθητικό. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις πρώτες ενδείξεις ότι η κεταμίνη στην ΗΣΘ συμβάλλει στη μείωση του χρόνου για ανάκτηση του προσανατολισμού και στην ανάκληση λέξεων.[12,14]

Οι Zheng et al το 2019 ανέλυσαν τα δεδομένα από 17 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=1035).[24,28,29,31,33–46] Στη μετα-ανάλυση αυτή η κεταμίνη σε συγχορήγηση με άλλο αναισθητικό μειώνει ταχύτερα τα καταθλιπτικά συμπτώματα (την 1–2 εβδομάδα) σε σχέση με το άλλο αναισθητικό όταν χορηγείται μόνο του. Αυτό το θετικό εύρημα δεν διαπιστώνεται ωστόσο στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ ούτε 1-4 εβδομάδες μετά το τέλος των συνεδριών ΗΣΘ. Επίσης, η ΗΣΘ με κεταμίνη ως μόνο αναισθητικό δεν φαίνεται να μειώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα ταχύτερα από την ομάδα ελέγχου, η οποία έλαβε ΗΣΘ με άλλον αναισθητικό παράγοντα. Ωστόσο, η μελέτη των Zhong et al περιγράφει ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα.[42] Σ΄ αυτή διαπιστώνεται υπεροχή τόσο της κεταμίνης, μόνης όσο και σε συνδυασμό με άλλο αναισθητικό, στην ταχύτερη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Το αποτέλε-

σμα αυτό θα μπορούσε ίσως να εξηγηθεί από τη διάγνωση των ασθενών: 37,8% εξ αυτών έπασχαν από ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία διπολική κατάθλιψη.[24] Η επίδραση της κεταμίνης μόνη ή σε συνδυασμό στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες δεν μπορούσε να αξιολογηθεί στη μελέτη αυτή καθώς τα δεδομένα δεν ήταν αναλύσιμα.

Οι Aisworth et al το 2019 συμπεριέλαβαν 18 διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες από τις οποίες δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη βαρύτητα των συμπτωμάτων στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κεταμίνη ως αναισθητικό (μόνη ή σε συνδυασμό) και της ομάδας ελέγχου.[25,27–31,33–36,38,42,43,45–48] Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε ταχύτερη απάντηση στην ΗΣΘ με κεταμίνη σε σχέση με την ΗΣΘ με άλλο αναισθητικό.

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες που εξετάστηκαν, ήταν η σφαιρική νοητική λειτουργικότητα (global cognition), οι εκτελεστικές λειτουργίες, η μνήμη και η μάθηση και η ταχύτητα επεξεργασίας ερεθισμάτων/πληροφοριών. Η ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε ΗΣΘ με κεταμίνη (μόνη ή σε συνδυασμό), δεν υπερείχε σε καμία από τις προαναφερόμενες νοητικές λειτουργίες της ομάδας ελέγχου (ΗΣΘ με άλλο αναισθητικό). Επιπλέον, εξετάστηκε η επίδραση της κεταμίνης στη διάρκεια της προκαλούμενης επιληπτικής κρίσης και στη δόση του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού ρεύματος. Διαπιστώθηκε ότι η κεταμίνη συγχορηγούμενη με άλλο αναισθητικό ενισχύει στατιστικά σημαντικά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης ενώ η κεταμίνη μόνη της δεν υπερέχει στατιστικά σημαντικά. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια καθώς και στην ύπαρξη μελετών με ακραία θετική απόκλιση.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, καταγράφονται η ψυχοκινητική διέγερση, το μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο, οι ψευδαισθήσεις, η κεφαλαλγία, η υπέρταση, η ναυτία/έμετος και η ταχυκαρδία. Η κεταμίνη προκαλεί υπέρταση όταν χορηγηθεί μόνη της ενώ δεν διαπιστώνεται στη συγχορήγησή της με άλλο αναισθητικό. Το αποτέλεσμα αυτό στηρίζεται σε περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης (11 μελέτες, N=568).

Οι Xiao-Mei Li et al το 2020 εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφαλείας όταν χρησιμοποιείται η κεταμίνη μόνη ή σε συνδυασμό με προποφόλη συγκριτικά με μόνη την προποφόλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μία μόνο συνεδρία ΗΣΘ.[49] Η μετα-ανάλυση αυτή περιλαμβάνει 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=239) δύο εκ των οποίων δημοσιευμένες στην κινεζική γλώσσα.[27,48] Από τη μετα-ανάλυση αυτή προκύπτει στατιστικώς σημαντική υπεροχή της κεταμίνης μόνης έναντι της προποφόλης ως προς τη μείωση των αντικαταθλιπτικών συμπτωμάτων 1,3 και 7 ημέρες μετά τη συνεδρία ΗΣΘ. Το θετικό εύρημα ωστόσο οφείλεται στην αποκλίνουσα με ακραία ευρήματα μελέτη των Wang et al[27] και αν αυτή εξαιρεθεί δεν προκύπτει στατιστικώς σημαντική υπεροχή της κεταμίνης έναντι της προποφόλης. Η μετα-ανάλυση αυτή αποτελείται από 4 μόνο μελέτες, χαμηλής αξιοπιστίας με μικρό αριθμό ασθενών, μεγάλη ετερογένεια και μεθοδολογικές αδυναμίες (π.χ. δεν περιγράφεται η διαδικασία τυχαιοποίησης).

Οι πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις των Zheng & Ainsworth ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία μέχρι το 2018. (22.12.2018 και 30.06.2018 αντίστοιχα). Έκτοτε, πέντε επιπλέον μελέτες έχουν δημοσιευθεί οι οποίες εξετάζουν τη χρήση της κεταμίνης στην ΗΣΘ. Οι Brunelin et al σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Ketamine for ECT: Optimization Stragety (KEOpS) συνέκριναν το ποσοστό ύφεσης μετά από 8 και μετά από 16 συνεδρίες ΗΣΘ σε 27 ασθενείς με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη που έλαβαν αναισθησία είτε με συνδυασμό χαμηλής δόσης κεταμίνης και προποφόλης είτε προποφόλη με εικονικό φάρμακο.[50] Η βαρύτητα των συμπτωμάτων καθορίστηκε από την κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) με κριτήριο εισόδου στη μελέτη MADRS>20. Η ύφεση ορίστηκε ως MADRS<10. Η κλίμακα χρησιμοποιήθηκε εβδομαδιαία για την παρακολούθηση των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκε για την ΗΣΘ η συσκευή Spectrum 5000Q (Mecta Corporation, TuaLatin, OR, USA) και η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ήταν είτε δεξιά μονόπλευρη είτε αμφικροταφικά. Η επιλογή γινόταν από τον ιατρό που εφάρμοζε την ΗΣΘ λαμβάνοντας υπόψη την επιβάρυνση στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες που εμφάνιζαν οι ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας. Το κατώφλι της επιληπτικής κρίσης προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της τιτλοποίησης στην 1η συνεδρία και στην επόμενη συνεδρία ΗΣΘ για τη μεν δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρικό ρεύμα έξι φορές πάνω από το κατώφλι ενώ για την αμφικροταφική δυόμισι φορές πάνω από το κατώφλι. Ως είθισται, στην ΗΣΘ με δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε υπερβραχύ παλμικό κύμα διάρκειας 0,3 msc ενώ στην ΗΣΘ με αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε βραχύ παλμικό κύμα διάρκειας 1 ms. Η συχνότητα των συνεδριών ΗΣΘ ήταν 2 φορές εβδομαδιαία. Η αναισθησία περιελάμβανε είτε προποφόλη (1–2 mg/kg) με κεταμίνη (0, 5 mg/kg) είτε προποφόλη (1–2 mg/kg) με φυσιολογικό ορό.

Από τη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε υπεροχή της κεταμίνης ως προς το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, καθώς μετά την 8η ΗΣΘ σε στατιστικώς σημαντικά περισσότερους ασθενείς από την ομάδα ελέγχου (προποφόλη και εικονικό φάρμακο) διαπιστώθηκε ύφεση των συμπτωμάτων (5/16, 31%) σε σχέση με την ομάδα

που έλαβε κεταμίνη με προποφόλη (0/11, 0%) (x^2=4,22, p=0,040). Επίσης, στο καταληκτικό σημείο της μελέτης μετά τη 16η εβδομάδα λιγότεροι ήταν οι ασθενείς που πέτυχαν ύφεση των συμπτωμάτων στην ομάδα της προποφόλης και κεταμίνης σε σχέση με την ομάδα της προποφόλης με εικονικό φάρμακο και η βαθμολογία της MADRS ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ελέγχου από την ομάδα της προποφόλης και κεταμίνης. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκε διαφορά υπέρ της κεταμίνης στη βαθμολογία της MADRS ανά εβδομάδα μέχρι την 8η εβδομάδα. Σημειώνεται ότι μεγαλύτερος αριθμός ασθενών από την ομάδα της κεταμίνης αποσύρθηκαν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωση της μελέτης λόγω ιατρικών λόγων ή ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Lei Zou et al συμπεριλάβανε 157 ασθενείς άνω των 60 ετών με μείζονα κατάθλιψη οι οποίοι έλαβαν είτε κεταμίνη (0,3 mg/kg) και προποφόλη (1,5 mg/kg) είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) με φυσιολογικό ορό ως αναισθητικό στην ΗΣΘ.[51] Εφαρμόστηκε ΗΣΘ με αμφικροταφική τοποθέτηση ηλεκτροδίων, το κατώφλι της επιληπτικής κρίσης προσδιορίστηκε με τη μέθοδο του «ημίσεως της ηλικίας του ασθενούς» και αυξήθηκε κατά 5% στην επόμενη συνεδρία και χορηγήθηκαν 8–10 συνεδρίες ΗΣΘ μέχρι να επιτευχθεί η ύφεση των συμπτωμάτων. Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα HAMD 24 η οποία χορηγήθηκε κατά την ένταξη στη μελέτη, μία ημέρα μετά την 1η, 2η,4η και 6η ΗΣΘ και 1 ημέρα μετά το πέρας των συνεδριών. Το MMSE χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στα ίδια χρονικά σημεία. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την απάντηση και την ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ ως προς την ταχύτητα έναρξης του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος η βαθμολόγηση στη HAMD ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της κεταμίνης με προποφόλη μετά την 4η και 6η συνεδρία, όχι όμως μετά την 1η ή 2η και στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβάρυνση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών μεταξύ των 2 ομάδων μετά το τέλος των συνεδριών.

Στη μελέτη των Chen et al 132 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (μονοπολική) και αυτοκτονικό ιδεασμό υποβλήθηκαν σε ΗΣΘ με αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων λαμβάνοντας είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) και κεταμίνη (0,3 mg/kg) είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) με φυσιολογικό ορό.[52] Η ομάδα της κεταμίνης και προποφόλης δεν διέφερε ως προς την αποτελεσματικότητα (απάντηση, ύφεση των συμπτωμάτων και μείωση αυτοκτονικού ιδεασμού) στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ, αλλά απαιτούνταν 3 λιγότερες συνεδρίες ΗΣΘ για απάντηση στη θεραπεία και 1 συνεδρία ΗΣΘ για την ύφεση των συμπτωμάτων στην ομάδα που έλαβε κεταμίνη και προποφόλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η μείωση της αυτοκτονικότητας διαπιστώθηκε νωρίτερα (3 συνεδρίες ΗΣΘ λιγότερες) στην ομάδα της κεταμίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τέλος, οι υποτροπές ήταν παρόμοιες στην προς μελέτη ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στους έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συμπερασματικά, η κεταμίνη ενδέχεται να προσφέρει ταχεία μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, άρα να επιταχύνει την έναρξη της αντικαταθλιπτικής δράσης της ΗΣΘ χωρίς ωστόσο να μπορεί από τις μέχρι τώρα μελέτες να συμπεράνει κανείς ότι η ΗΣΘ με κεταμίνη υπερτερεί είτε μειώνοντας τον συνολικό αριθμό συνεδριών είτε αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Επιπρόσθετα, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την προστατευτική δράση της κεταμίνης στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at http://appswhoint/iris
2. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015, 76:155–162, doi: 10.4088/JCP.14m09298
3. Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 2000, 61:712–721, doi: 10.4088/jcp.v61n1002
4. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, Stewart JW. Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41:782–786, doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790190056007
5. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001, 17:244–253, doi: 10.1097/00124509-200112000-00003
6. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man. *Clin Pharmacol Ther* 1965, 6:279–291, doi: 10.1002/cpt196563279
7. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966, 45:29–40, PMID: 5325977
8. Brewer CL, Davidson JR, Hereward S. Ketamine ("Ketalar"): a safer anaesthetic for ECT. *Br J Psychiatry* 1972, 120:679–680, doi: 10.1192/bjp.120.559.679
9. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:199–214, doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004

10. McInnes EJ, James NM. A comparison of ketamine and methohexital in electroconvulsive therapy. *Med J Aust* 1972, 1:1031–1032, doi: 10.5694/j.1326-5377.1972.tb108067.x
11. American Psychiatric Association. Task Force on Electroconvulsive T. The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. *Convuls Ther* 1990, 6:85–120, PMID: 11659302
12. Krystal AD, Weiner RD, Dean MD, Lindahl VH, Tramontozzi LA 3rd, Falcone G et al. Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003, 15:27–34, doi: 10.1176/jnp.15.1.27
13. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1996, 12:217–223, PMID: 9034696
14. McDaniel WW, Sahota AK, Vyas BV, Laguerta N, Hategan L, Oswald J. Ketamine appears associated with better word recall than etomidate after a course of 6 electroconvulsive therapies. *J ECT* 2006, 22:103–106, doi: 10.1097/00124509-200606000-00005
15. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I, Malitz S. Seizure threshold in electroconvulsive therapy. Effects of sex, age, electrode placement, and number of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:355–360, doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800160067009
16. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 47:351–354, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
17. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:856–864, doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
18. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:1605–1611, doi: 10.4088/JCP.09m05327blu
19. Zarate CA, Jr., Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012, 71:939–946, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010
20. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* 2015, 62:23–30, doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.01.003
21. Li DJ, Wang FC, Chu CS, Chen TY, Tang CH, Yang WC et al. Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017, 27:29–41, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.008
22. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Chan PY, Yatham LN, Lam RW. Adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017, 210:403–407, doi: 10.1192/bjp.bp.116.195826
23. Ren L, Deng J, Min S, Peng L, Chen Q. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018, 104:144–156, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.003
24. Zheng W, Li XH, Zhu XM, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2019, 250:123–131, doi: 10.1016/j.jad.2019.02.044
25. Ainsworth NJ, Sepehry AA, Vila-Rodriguez F. Effects of Ketamine Anesthesia on Efficacy, Tolerability, Seizure Response, and Neurocognitive Outcomes in Electroconvulsive Therapy: A Comprehensive Meta-analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *J ECT* 2020, 36:94–105, doi: 10.1097/YCT.0000000000000632
26. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Time-Course of Depression Improvement With Ketamine Adjunction in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2016, 32:80–81, doi:10.1097/YCT.0000000000000293
27. Wang X, Chen Y, Zhou X, Liu F, Zhang T, Zhang C. Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* 2012, 28:128–132, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824d1d02
28. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28:157–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824f8296
29. Loo CK, Katalinic N, Garfield JB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D, MacPherson R. Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: a randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2012, 142:233–240, doi: 10.1016/j.jad.2012.04.032
30. Jarventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Bjorkqvist M, Hakkinen H et al. Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized pilot study. *J ECT* 2013, 29:158–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e318283b7e9
31. Yoosefi A, Sepehri AS, Kargar M, Akhondzadeh S, Sadeghi M, Rafei A et al. Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *J ECT* 2014, 30:15–21, doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a4b4c6
32. Rasmussen KG, Ritter MJ. Some considerations of the tolerability of ketamine for ECT anesthesia: a case series and review of the literature. *J ECT* 2014, 30:283–286, doi:10.1097/YCT.0000000000000100
33. Shams Alizadeh N, Maroufi A, Nasseri K, Sadeghi Najafabadi SH, Mousavi Taghiabad A, Gharibi F et al. Antidepressant Effect of Combined Ketamine and Electroconvulsive Therapy on Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015, 9:e1578, doi: 10.17795/ijpbs-1578
34. Anderson IM, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, Dunn G et al. Ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression (Ketamine-ECT): a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, superiority trial. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:365–377, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30077-9
35. Chen Q, Min S, Hao X, Peng L, Meng H, Luo Q et al. Effect of Low Dose of Ketamine on Learning Memory Function in Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy-A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Study. *J ECT* 2017, 33:89–95, doi: 10.1097/YCT.0000000000000365
36. Fernie G, Currie J, Perrin JS, Stewart CA, Anderson V, Bennett DM et al. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017, 210:422–428, doi: 10.1192/bjp.bp.116.189134
37. Kuscu OO, Karacaer F, Biricik E, Gulec E, Tamam L, Gunes Y. Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine-Thiopental Combination during Electroconvulsive Therapy for Depression. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015, 43:313–317, doi: 10.5152/TJAR.2015.92668
38. Ray-Griffith SL, Eads LA, Han X, Golden K, Stowe ZN. A Randomized Pilot Study Comparing Ketamine and Methohexital Anesthesia for Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression. *J ECT* 2017, 33:268–271, doi: 10.1097/YCT.0000000000000413
39. Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, Chlopocka-Wozniak M, Michalak M, Rosada-Kurasinska J et al. Ketamine Anesthesia, Efficacy of Electroconvulsive Therapy, and Cognitive Functions in Treatment-Resistant Depression. *J ECT* 2016, 32:164–168, doi: 10.1097/YCT.0000000000000317
40. Salehi B, Mohammadbeigi A, Kamali AR, Taheri-Nejad MR, Moshiri I. Impact comparison of ketamine and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with

drug-resistant; a double-blind randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth* 2015, 18:486–490, doi: 10.4103/0971-9784.166444

41. Zhang M, Rosenheck R, Lin X, Li Q, Zhou Y, Xiao Y et al. A randomized clinical trial of adjunctive ketamine anesthesia in electro-convulsive therapy for depression. *J Affect Disord* 2018, 227:372–378, doi: 10.1016/j.jad.2017.11.034
42. Zhong X, He H, Zhang C, Wang Z, Jiang M, Li Q et al. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2016, 201:124–130, doi: 10.1016/j.jad.2016.05.011
43. Carspecken CW, Borisovskaya A, Lan ST, Heller K, Buchholz J, Ruskin D et al. Ketamine Anesthesia Does Not Improve Depression Scores in Electroconvulsive Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018, 30:305–313, doi:10.1097/ANA.0000000000000511
44. Erdil F, Begec Z, Kayhan GE, Yologlu S, Ersoy MO, Durmus M. Effects of sevoflurane or ketamine on the QTc interval during electroconvulsive therapy. *J Anesth* 2015, 29:180–185, doi: 10.1007/s00540-014-1899-2
45. Erdil F, Ozgul U, Colak C, Cumurcu B, Durmus M. Effect of the Addition of Ketamine to Sevoflurane Anesthesia on Seizure Duration in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2015, 31:182–185, doi: 10.1097/YCT.0000000000000225
46. Gamble JJ, Bi H, Bowen R, Weisgerber G, Sanjanwala R, Prasad R et al. Ketamine-based anesthesia improves electroconvulsive therapy outcomes: a randomized-controlled study. *Can J Anaesth* 2018, 65:636–646, doi: 10.1007/s12630-018-1088-0
47. Erdogan Kayhan G, Yucel A, Colak YZ, Ozgul U, Yologlu S, Karlidag R et al. Ketofol (mixture of ketamine and propofol) administration in electroconvulsive therapy. *Anaesth Intensive Care* 2012, 40:305–310, doi: 10.1177/0310057X1204000214
48. Yalcin S, Aydogan H, Selek S, Kucuk A, Yuce HH, Karababa F et al. Ketofol in electroconvulsive therapy anesthesia: two stones for one bird. *J Anesth* 2012, 26:562–567, doi: 10.1007/s00540-012-1378-6
49. Li XM, Shi ZM, Wang PJ, Hu H. Effects of ketamine in electroconvulsive therapy for major depressive disorder: meta-analysis of randomised controlled trials. *Gen Psychiatr* 2020, 33:e100117, doi: 10.1136/gpsych-2019-100117
50. Brunelin J, Iceta S, Plaze M, Gaillard R, Simon L, Suaud-Chagny MF et al. The Combination of Propofol and Ketamine Does Not Enhance Clinical Responses to Electroconvulsive Therapy in Major Depression-The Results From the KEOpS Study. *Front Pharmacol* 2020, 11:562137, doi: 10.3389/fphar.2020.562137
51. Zou L, Min S, Chen Q, Li X, Ren L. Subanesthetic dose of ketamine for the antidepressant effects and the associated cognitive impairments of electroconvulsive therapy in elderly patients-A randomized, double-blind, controlled clinical study. *Brain Behav* 2021, 11:e01775, doi: 10.1002/brb3.1775
52. Chen Q, Dong J, Luo J, Ren L, Min S, Hao X et al. Effects of Low-Dose Ketamine on the Antidepressant Efficacy and Suicidal Ideations in Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2020, 36:25–30, doi: 10.1097/YCT.0000000000000636

Special article

Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression: What is new?

Styliani C. Kaliora

1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT

Despite major advances in the treatment of mood disorders, major depression, a common mental disorder, remains a serious public health problem. Electroconvulsive therapy (ECT) regardless of the anesthetic agent used, is the most effective form of treatment in major depression and the gold standard therapy in treatment resistant depression. Ketamine is one of the anesthetic drugs approved by the American Psychiatric Association Task Force Report for use in ECT. However, it has been used infrequently as an anesthetic in ECT. The initial reports suggested that ketamine has antidepressant properties resulting in rapid antidepressant response when administered in subanesthetic dose (0.5 mg/kg) in slow intravenous injection in patients suffering from depression. In recent trials has been reported that ketamine as the only anesthetic or as an adjunctive to another anesthetic agent may enhance the antidepressant effect of ECT either by increasing efficacy or by producing a rapid antidepressant response. ECT with ketamine may also cause less cognitive side effects. The most notable limitations of these studies are the small number of patients enrolled and several methodological differences (patients characteristics, electrode placements, titration method, anesthetic agent used with ketamine). The results of the clinical trials have been summarized in six meta-analysis and suggest that ketamine when used as a sole anesthetic agent or as an adjunctive anesthetic in ECT may accelerates the antidepressant response but does not augment ECT efficacy. It also does not improve the cognitive profile of the treatment. Larger, double-blind randomized controlled trial are needed for a definite conclusion.

KEYWORDS: Electroconvulsive therapy, ketamine, depression, safety, cognitive functions.

Corresponding author: Styliani C. Kaliora, 1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, 72–74 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece • e-mail: kaliora.iatreio@gmail.com

https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.054 / Psychiatriki 2021, 32:S90–S98

Special article

Advances in transcranial magnetic stimulation (TMS) and its applications in resistant depression

Theodoros Koutsomitros,[1,2] Olympia Evagorou,[3] Teresa Schuhmann,[1,4] Antonis Zamar,[5] Alexander T. Sack[1,4,6]

[1]*Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands,*

[2]*Greek rTMS clinic, Medical Psychotherapeutic Centre (ΙΨΚ), Thessaloniki, Greece,*

[3]*Cyprus rTMS clinic, Limassol, Cyprus,*

[4]*Brain Imaging Centre (MBIC), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands,*

[5]*The London Psychiatry Centre, London, UK*

[6]*School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs), Brainand Nerve Centre, Maastricht University Medical Centre+ (MUMC+), Maastricht, The Netherlands*

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive method of brain stimulation that is receiving increasingly attention for new clinical applications. Through electromagnetic induction cortical activity can be modulated and therapeutic effects can be achieved in a variety of psychiatric and neurological conditions. According to the World Health Organization (WHO) depression is the most disabling disease in the world and 350 million people suffer from depression globally. Major depression is the most common disorder to be treated with TMS and the first mental disorder for which TMS received approval from the US Food and Drug Administration (FDA). We here introduce the basic principles of TMS, discuss the latest data on safety and side effects, and present various TMS treatment protocols as well as treatment response predictors in major depressive disorder.

KEYWORDS: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), dorsolateral prefrontal cortex, major depressive disorder, cognitive neurosciences, rTMS protocols.

Introduction

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is based on the principles of electromagnetic induction and was first introduced by Barker et al. in 1985.[1] TMS is transcracially and thus non-invasively applied through the intact skull using an electromagnetic field placed over the patient's head. The TMS coil creates a changing electric field, which in turn induces a magnetic field that passes the skull painlessly. The magnetic field in turn induces a changing electric field in the brain, which leads to the stimulation of neurons. Repetitive TMS (rTMS) has been shown to increase or decrease cortical excitability in both the directly targeted and indirectly connected remote brain regions, including regions that regulate cognition and emotion.[1,2] It is an evidence-based treatment option, accepted by the American Psychiatric Association, the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, and the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. In 2008, it received approval from US Food and Drugs Administration (FDA) as a treatment option for patients

Corresponding author: Theodoros Koutsomitros, Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Oxfordlaan 55, 6229 EV Maastricht, The Netherlands & Medical Psychotherapeutic Centre, 16 Chalkeon street, GR-546 24 Thessaloniki Greece • e-mail: theodoroskoutsomitros@gmail.com & t.koutsomitros@maastrichtuniversity.nl

suffering from treatment-resistant major depressive disorder (MDD) and has been adopted into clinical practice in a growing number of countries worldwide.[3] In general, its effectiveness is higher when applied at the acute state of the disease, in relatively young individuals (less than 65 years old), at limited levels of treatment resistance (one or two unsuccessful medical interventions) or in cases of partial treatment response.[4]

History

The course from discovery of modern TMS to the establishment as a treatment in clinical practice has been a long and winding road. Followed by the discovery of electromagnetic induction by Faraday and Henry,[5] whereby electrical fields E can be converted into magnetic fields B, and magnetic fields B can be converted into electrical energy, it was now possible to stimulate the nervous system painlessly by exposing patients to changing magnetic fields, and the first successful attempts achieved within the time period of 1896–1910 by d' Arsonval,[6] followed by Beer and Thompson.[7–10] The difficulty now was in the creation of high intensity current and rapid change of a field so as to induce a physiological activity in the brain. It was not before 1985 that they finally succeeded to develop the stimulators that could produce the required discharge to generate a magnetic field capable to induce current in the cortical tissue. This achievement by Barker et al, however, marked nothing less than the beginning of the use of modern rTMS in brain research and clinical practice.

Major depressive disorder

Major depression is the most thoroughly studied of the potential psychiatric application of TMS.

Treatment-resistant depression (TRD) is defined as a major depressive episode that does not respond to at least two antidepressant therapies, given in adequate doses and for a sufficient period.[11,12] A significant percentage of patients with MDD, i.e., 10–30%,[13] do not respond to medication[14,15] and 30% of these patients have been shown to not respond to any treatment.[11,16] About 10% of patients are chronically resistant to several psychopharmacological interventions, even when adhering to treatment guidelines.[17] TRD represents a dilemma for health care providers, as it has been shown to negatively affect the patient's quality of life, physical health, functionality, social life and work performance.[12,18] It has also been shown to reduce a person's life expectancy by increasing the risk of cardiovascular mortality[19] as well as suicide and self-harm.[20]

Major depressive disorder and rTMS

The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) has been the main target for neurostimulation with rTMS in depression. A substantial body of literature supports the theory that mood is regulated by a network of brain regions (including the prefrontal, cingulate, parietal and temporal cortical regions as well as parts of the striatum, thalamus and hypothalamus) and that focal lesions in this network (from infarction, tumor or transient disruption) can result in mood disturbances. Furthermore, patients with depression demonstrate alterations in cerebral blood flow (CBF) and metabolism in those regions.[21–23] The first rTMS mood and depression studies selected the DLPFC as a region within this network best accessible to TMS and highly connected with other key nodes in the network, such as anterior cingulate regions.

In addition to its easy accessibility, there was also initial evidence from functional neuroimaging studies suggesting a reduction of metabolic activity in specific brain areas of depression patients, most notably within the left prefrontal cortex.[24.25] The theory was reinforced with observations such as the propagation effects of TMS to surrogate physiological endpoints consistent with potential antidepressant action,[26] the delay of onset of REM sleep,[27] and the normalisation of hypothalamic pituitary adrenal axis function,[28] when applied to human experimental models; the behavioural effects similar to those of antidepressant when rTMS was applied to animal models[29] and the proven changes in neurochemical and cellular targets that are implicated in antidepressant action.[30]

The state-of-the-art depression TMS therapy now uses rTMS to deliver a rhythmic train of magnetic pulses with a certain frequency in Hertz (Hz) to the left or right DLPFC in order to increase depression network activity and connectivity. This rTMS protocol affects the targeted brain regions even beyond the period of stimulation[31,32] with lasting effects on excitability that can either be (on average) inhibitory (1 Hz) or excitatory (10 Hz) in nature, depending on the precise parameters of the rTMS protocols. It has been suggested that rTMS protocols engage synaptic plasticity mechanisms, such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), to achieve these lasting modulations of neuroplasticity.[33–35] In the last three decades, TMS has slowly but surely worked its way into the established range of treatment options for depression, with TMS clinics sprouting globally and TMS machines finding their way into the offices of experienced psychologists and psychiatrists. Depression has been associated with aberrant connectivity in several fronto-striatal and limbic brain networks, and in particular the subgenual anterior cingulate cortex (sgACC). Currently, the gold standard TMS approach to treat depression is daily high-frequency repetitive TMS (HF-rTMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex for several weeks. This depression TMS protocol is assumed to 'stimulate' the left dorsolateral prefrontal cortex (lDLPFC), and importantly, also affect connected limbic system regions, among

which the connection between the DLPFC and the sgACC seem most relevant in the treatment success of TMS.[36–38] Response rates and remission rates vary between clinical trials, but conservatively estimated, approximately 30–40% of TRD patients respond to this TMS treatment.

rTMS versus ECT

Electroconvulsive therapy (ECT) is a well-established depression treatment, which is now considered the "gold standard" in the therapy of treatment-resistant depression. Research suggests that it is superior to pharmacological therapy.[39,40] Clinical indications for the application of ECT are the resistance to pharmacotherapy, melancholic features, catatonic symptoms, the onset of the disease during the peripartum period, the need for rapid response to treatment and suicidality.[41,42] Since 2008, rTMS has been an FDA-approved treatment for treatment-resistant MDD. ECT's effectiveness in MDD has been shown to reach 75% within the first 2 weeks,[43] while in psychotic depression the effectiveness reaches 90%.[44] Despite its high efficacy rates, it is accompanied by many side effects, most importantly memory loss, and its application requires general anaesthesia of the patient.[45] In contrast, rTMS, although a relatively new treatment, presents itself with a much safer profile. An important factor is the absence of the need for anesthesia of the patient and its application does not require the induction of seizures.[45] Although a seizure is a serious side effect of this treatment, the risk of occurrence appears extremely small.[46] Moreover, an important difference between the two therapies is the absence of a negative effect of rTMS on the cognitive abilities of the patient.[47] In fact, several studies even indicated that the application of the treatment can improve the patient's memory and cognitive performance.[48–50] Despite the predominance of rTMS both in the treatment process and in the profile of side effects, ECT continues to be the most effective and acute treatment for treatment resistant MDD.[40,51,52] However, rTMS constitutes an excellent alternative in the treatment of treatment-resistant depression, in patients who do not tolerate side effects or who do not want to receive an ECT treatment. Most certainly, it seems reasonable to first try rTMS before considering ECT, especially when comparing the high tolerability, safety profile, and good efficacy of rTMS for these patients. A systematic review and meta-analysis and by Ren et al. found ECT and high frequency rTMS to be equally effective in non-psychotic resistant depression.[53]

Safety: Precautions and side effects

A number of TMS techniques are nowadays used for routine diagnostic application,[54] and a variety of safety articles have been published by International Federation of Clinical Neuropsysiology.[54,55]

Adverse effects

rTMS is generally a safe treatment method with few side effects. The most common side effects are a transient headache that usually does not last long and responds to simple analgesics, local discomfort in the stimulation area, dizziness and ipsilateral lacrimation. Rarely acoustic trauma and, very rarely, generalized seizure and hypomanic shift are reported.[51,56,57] There are some rare reports of triggering psychiatric symptoms after the patient is exposed to rTMS (psychosis, anxiety, irritability, suicidal ideation), but there is yet no clear proof of the relation with the treatment and when they do occur, they are usually transient and resolve spontaneously after discontinuation of treatment or when indicated pharmacotherapy is given.[58–61]

Seizures

Induction of seizures is the most severe acute side effect of rTMS. It is a side effect that can occur in any person and with the application of any therapeutic frequency, but it is usually occurs when the application of the treatment exceeds the therapeutic limits. Seizures may happen due to an over-synchronized secretion of neuronal groups in the grey matter, as a result of the predominance of stimulant over inhibitory activity in the synaptic cleft.[54] By 2020, there were only 41 references in the literature on seizures during treatment[62] and the risk, compared to induce seizure from the use of antidepressants is relatively low.[63] The overall risk of seizure is estimated to be less than 1 in 30,000 treatment sessions (<0.003%) or less than 1 in 1,000 patient exposures (<0.1%).[64] Special attention must be given when therapy is applied to patients receiving medication which reduces the seizure threshold. However, one must also keep in mind that a syncoptic episode can be misinterpreted as an epileptic seizure.

Acoustic trauma

Although the application of treatment can bring positive results in cases of patients with auditory hallucinations,[65,66] hearing loss or chronic tinnitus,[67–69] auditory trauma, usually as an acoustic noise, can be one of its side effects. This can be caused by the intensity of sound emanating from the discharge of magnetic coils, which can be potentially greater than 120 dB of sound pressure level. The amount of sound reaching a patient ear can of course vary and this is due to changing parameters, such as the type of coil, the size of the ear canal, the number and the repetition frequency of TMS pulses, the position and distance of the coil from the meter.[70] Moreover, since the TMS coil typically rests on the head, sound can be conducted through the skull bone and contribute risk which is not quantified with conventional sound measurements.[70,71] After exposure to the TMS stimulus, few adult participants have experienced transient increases in auditory thresh-

olds.[72,73] The actual risk increases when a stimulus applied over the auditory cortex, near the ear, especially when hyperacusis was already present before rTMS[74] and if patient is being treated with ototoxic medications (aminoglygoside antibiotics and platinum-based compounds).

Hearing safety recommendations

The risk of hearing problems can be prevented with the use of well-fitted and approved hearing protection (earplugs or earmuffs) by patients and rTMS operators, by referral for auditory evaluation of any individual complaining of hearing loss, tinnitus, or aural fullness following rTMS and by taking into account the risk and benefits ratio of individuals with pre-existing noise-induced hearing loss or concurrent treatment with ototoxic medications before rTMS.[54,71] To individuals who have an implanted vagal nerve stimulation device, a single-pulse TMS can be safely applied,[75] but patients with cochlear implants should not undergo rTMS.[54]

Safety for operators

In general, there are no specific reports of adverse effects of rTMS in operators, even in cases they are being exposed to magnetic fields for several hours daily, even for years, although this field needs further investigation in the coming years.[54,76] Safety issues until today are seldom addressed for operators. Guidelines for occupational levels of exposure to electromagnetic fields have been proposed by the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection and by Directives from the European Parliament.[54]

Approved TMS treatment protocols

Based on the concept of frontal asymmetry of cortical activities in depression, two main lines of research have been developed for the treatment of depression with rTMS: LF stimulation (inducing neural inhibition) on the right DLPFC (presumably hyperactive in depression), HF stimulation (putatively inducing neural excitation) on the left DLPFC (presumably hypoactive in depression), or a combination of the two.[77–79]

Conventional rTMS: low and high frequency

In the last ten years the number of rTMS studies including clinical trials has grown impressively; a Medline search (October 2019) using "TMS" or "rTMS" or "Transcranial Magnetic Stimulation" as keywords identified 14,000 papers of which about 1,400 included the term "clinical trial". The imagination of researchers in designing new combinations of frequency, intensity, train duration, number of pulses per day, number of sessions day/week, duration of a standard course of therapy, type of coil, and number and location of brain stimulation sites has been enormous. For these reasons, it is unrealistic to categorise all these variables into new tables.

Patterned rTMS: Theta Burst stimulation (TBS)

The majority of TBS papers have used the parameters originally described by Huang et al (50 Hz bursts of 3 pulses repeated at 5 Hz; stimulus intensity of 80% AMT).[33] To the best of our knowledge, there has only been one seizure reported using these parameters.[80] The other seizures reported using TBS have used parameters that exceed these levels.

Parameters that Predict a Clinically Significant Response to rTMS

The range of effectiveness observed in the published reports is strikingly wide. There are some factors that seem to play a relevant role on response rates.

Protocols

The length of the treatment, this is the number of sessions provided, is extremely heterogeneous in literature. Several reports[28,81–84] highlight the relevance of rTMS long treatment courses. Furthermore, stimulus intensity seems to be crucial, as studies applying high intensity TMS, around 100% to 110% of the motor threshold,[28,58,78,82,85–88] seem to report better results than those employing 80% to 90% of the motor threshold intensity.[28,78,81,89,90] Finally, the number of rTMS pulses per session is also important. Studies in which 1200 to 1600 pulses were delivered in each session[28,78,83,86,88,89] were more successful in either terms of remission rates or net mood response than those applying 800 to 1000 pulses a day.[82,91]

Patient characteristics

Some studies[82,92] have observed that older patients responded less effectively to rTMS. The aging brain presents with a greater degree of cortical atrophy and the enlargement of the sulci may play a role. A greater amount of cerebrospinal fluid collections probably diminishes the focality of the treatment in this patient population. Holtzheimer et al[93] also noted a significant negative correlation between length of the current depressive episode and response to rTMS. Furthermore, patients with psychotic depression often have shown lower response rates.[81] Preliminary evidence indicates that a previous response to rTMS increases the response rate for new treatments when relapses occur.[94]

Cortical excitability changes

Cortical excitability changes have been addressed by Maeda et al[95] in both healthy and depressed subjects. TMS paired-pulse studies measure intracortical inhibition

or facilitation. Hence, they allow having a reliable correlate of the modulatory effect of TMS in the cortex.

Imaging studies

Imaging studies with SPECT[96] and PET[97] can also predict whether patients may be better responders to TMS. The baseline activity in the inferior frontal lobe is higher in patients that tend to respond to rTMS.[96] Conversely, hypometabolism in both temporal lobes, the cerebellum, and the anterior cingulate and occipital areas was associated with a better response to 20 Hz rTMS. The opposite was true for a greater improvement after 1 HZ rTMS.

Limitations of the Current TMS Studies

Initial limitations such as the use of different coils, the number and duration of stimulation have now been overcome, but methodological parameters remain to be checked so that the indications for the use of rTMS are fully defined. These parameters include determining appropriate control stimulation and improving stimulus coil dispositions, increasing sample sizes in controlled and open-label studies, so that researchers can identify subgroups who would benefit from the treatment,[98] the restriction of heterogeneity between the sample under study (mental disorder, medication, heterogeneity in the administered medication), the use of double-blind study,[99] in order to limit the possibility of transmitting information from the evaluators to the participants about the nature of the treatment provided,[100] the determination of the duration of the response to MDD as well as the frequency and duration of maintenance treatments and the characteristics of patients who would benefit from maintenance treatment, the use of more structured clinical scales so that the results would be more accurate, the use of the same outcome definitions in terms of study results and interpretation of psychometric scales, as well as the use of the same psychometric scales, so that studies can be further evaluated among themselves.[101] Finally, in order to evaluate the effectiveness of rTMS, hospital readmissions, time of discharge from hospital and time of treatment should be considered.

Conclusion

The literature concerning rTMS and depression is very rich, but also heterogeneous in its objectives, in the populations included, and in stimulation settings. The methodology has improved significantly since 2000, with an optimisation of stimulation parameters (higher number of sessions and higher number of stimuli per session). A large amount of evidence supports the conclusion that HF rTMS of the left DLPFC and LF rTMS of the right DLPFC exerts an antidepressant effect, at least in the acute phase of an episode of unipolar depression. However, further studies are needed to investigate the efficacy of rTMS in bipolar depression. Another patient characteristic, which is not always well-specified in rTMS studies, is the question of drug-resistance. Most studies comprise depressed patients resistant to one or more psychopharmacological interventions. This is not only true for the oldest studies, but also for the most recent ones. In fact, the level of resistance, especially in terms of number of drug treatment failures at the time of the current episode, is highly variable between the studies and this may impact the response to rTMS therapy. A further crucial issue is the combination of pharmacological therapy with the application of rTMS. Some studies showed that the antidepressant effect of rTMS delivered to the DLPFC was probably an additive to the efficacy of antidepressant drugs and possibly potentiating, although not all studies demonstrate an add-on advantage from rTMS combined with antidepressants. These aspects need to be considered in the choice and development of therapeutic strategies and in determining the respective place of rTMS and drugs in the management of patients with depression.

Although rTMS appears to be undoubtedly efficacious for depression, the clinical relevance of its efficacy in daily practice is more questionable, as underlined by a recent meta-analysis.[102] The NICE guidelines information for the public December 2015 in the UK said: "Transcranial magnetic stimulation for depression is safe enough and works well enough for use in the NHS although benefits vary for different people "whilst NICE IPG 542 Dec 2015 states: "The evidence on repetitive transcranial magnetic stimulation for depression shows no major safety concerns. The evidence on its efficacy in the short-term is adequate, although the clinical response is variable. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression may be used with normal arrangements for clinical governance and audit."

Several methodological points should be defined as soon as possible to standardise and optimise the use of rTMS in the treatment of depression in routine clinical practice.[103] Since rTMS efficacy surely depends on the "dose" of stimulation (number of delivered pulses during a sequence of treatment), new rTMS protocols are being tested by intensifying the number of delivered pulses over shorter periods of time.[104,105] Other protocols propose to combine different rTMS paradigms according to priming strategies or to use stimulating coils other than the focal F8c, e.g., the H-coil, which delivers more widespread current into the depth of the brain. However, to improve rTMS therapy for depression in the future, the key aim will probably be to better define the protocol of maintenance. rTMS deserves a place in the standard toolbox of treatment resistance depression as it is effective and has a mild side effect profile.

References

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, 325:1106–1107, doi: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
2. Huang C-C, Su T-P, Shan I-K. A case report of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced mania. *Bipolar Disord* 2004, 6:444–445, doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00145.x
3. Hutton T. The clinical application of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatr Ann* 2014, 44:305–309, doi: 10.3928/00485713-20140609-09
4. George M, Post R. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 2011, 168:356–364, doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060864
5. Faraday M. Effects on the production of electricity from magnetism (1831). In: Williams LP. Faraday M (eds) *A Biography*. Basic Books, New York, 1965
6. D'Arsonval A. *Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences*. CR Socie´te´ Biologique, Paris, 1896
7. Beer B. Uber das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung im magnetischen Felde. *Klinische Wochenzeitschrift* 1902, 15:108–109
8. Marg E. Magnetostimulation of Vision: Direct Noninvasive Stimulation of the Retina and the Visual Brain. *Optom Vis Sci* 1991, 68:427–440, doi: 10.1097/00006324-199106000-00004
9. Geddes LA. History of Magnetic Stimulation of the Nervous System. *J Clin Neurophysiol* 1991, 8:3–9, doi: 10.1097/00004691-199101000-00003
10. Geddes LA. Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology. In: Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Butterworth, Boston, 1989
11. Thase M, Rush J. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psycho-pharmacology*. Raven Press, New York, 1995
12. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *PPA* 2012, 6:369–388, doi: 10.2147/PPA.S29716
13. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST. Augmentation strategies: focus on anxiolytics. *J Clin Psychiatry* 1996, 57:25–31, PMID: 8690693
14. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:649–659, doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2
15. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 17-25, PMID: 17640154
16. Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2055, 66:5–12, PMID: 17296540
17. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007, 52:46–54, doi: 10.1177/070674370705200108
18. Jaffe DH, Rive B, Denee TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2019, 19:247, doi: 10.1186/s12888-019-2222-4
19. Shah AJ, Veledar E, Hong Y, Bremner JD, Vaccarino V. Depression and history of at-tempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68:1135–1142, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.125
20. Gronemann FH, Jørgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Treatment-resistant depression and risk of all-cause mortality and suicidality in Danish patients with major depression. *J Psychiatr Res* 2021, 135:197–202, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.01.014
21. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997, 41:86–106, doi: 10.1016/s0006-3223(96)00006-6
22. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL et al. Cingu-late function in depression: a potential predictor of treatment response. *NeuroReport* 1997, 8:1057–1061, doi: 10.1097/00001756-199703030-00048
23. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M et al. Subgenual pre-frontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997, 386:824–8277, doi: 10.1038/386824a0
24. Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998, 49:341–361, doi: 10.1146/annurev.med.49.1.341
25. Mayberg HS, Lotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999, 156:675–682, doi: 10.1176/ajp.156.5.675
26. Kito S, Fujita K, Koga Y. Changes in Regional Cerebral Blood Flow After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008, 20:74–80, doi: 10.1176/jnp.2008. 20.1.74
27. Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U et al. High-frequency repeti-tive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep. *NeuroReport* 1998, 9:3439–3443, doi: 10.1097/00001756-199810260-00019
28. Pridmore S. Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999, 53:33–37, doi: 10.1046/j.1440-1819.1999.00467.x.
29. Sachdev PS, McBride R, Loo C, Mitchell PM, Malhi GS, Croker V. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biol Psychiatry* 2002, 51:474–479, doi: 10.1016/s0006-3223(01)01298-7
30. Post A, Keck ME. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *J Psychiatr Res* 2001, 35:193–215, doi: 10.1016/s0022-3956(01)00023-1
31. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994, 117:847–858, doi: 10.1093/brain/117.4.847
32. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 2000, 111:1002–1007, doi: 10.1016/s1388-2457(00)00284-4
33. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005, 45:201–206, doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
34. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 2007, 118:1028–1032, doi: 10.1016/j.clinph.2007.01.021
35. Teo JTH, Swayne OB, Rothwell JC. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007, 118:1649–1651, doi: 10.1016/j.clinph.2007. 04.010
36. Ferrarelli F, Haraldsson HM, Barnhart TE, Roberts AD, Oakes TR, Massimini M et al. A [17F]-fluoromethane PET/TMS study of effective connectivity. *BRB* 2004, 64:103–113, doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.04.020
37. Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS. Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions. *Biol Psychiatry* 2004, 55:882–890, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.01.017
38. Tik M, Hoffmann A, Sladky R, Tomova L, Hummer A, Navarro de Lara L et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: Stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *NeuroImage* 2017, 162:289–296, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.022. Epub 2017 Sep 12
39. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004, 20:13-20, doi: 10.1097/00124509-200403000-00004

40. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003, 361:799–808, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5
41. Persad E. Electroconvulsive therapy in depression. *Can J Psychiatry* 1990, 35:175-182, doi: 10.1177/070674379003500214
42. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2019, 53:609–623, doi: 10.1177/0004867419839139
43. Husain MM, Rush AJ, Fink M et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:485–491, doi: 10.4088/jcp.v65n0406
44. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001, 17:244–253, doi: 10.1097/00124509-200112000-00003
45. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat* 2014, 2014:1–8, doi: 10.1155/2014/135049
46. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and re-search. *Clin Neurophysiol* 2009, 120:2008–2039, doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
47. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5:73-103. doi: 10.1017/S1461145702002791
48. Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther* 2012, 133:98–107, doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.09.003
49. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and tran-scranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010, 35:301–316, doi: 10.1038/npp.2009.87
50. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm Vienna* 2010, 117:105–122, doi: 10.1007/s00702-009-0333-7
51. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should We Expand the Toolbox of Psychiatric Treatment Methods to Include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)?: A Meta-Analysis of the Efficacy of rTMS in Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:873–884, doi: 10.4088/JCP.08m04872gre
52. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety* 2013, 30:614–623, doi: 10.1002/da.22060
53. Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2014, 51:181–189, doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.004
54. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmöller J et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021, 132:269–306, doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003
55. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Tran-scranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998, 108:1–16, doi: 10.1016/s0168-5597(97)00096-8
56. Dhamne SC, Kothare RS, Yu C, Hsieh T-H, Anastasio EM, Oberman L et al. A measure of acoustic noise generated from transcranial magnetic stimulation coils. *Brain Stimul* 2014, 7:432–434, doi: 10.1016/j.brs.2014.01.056
57. Ozten E, Sayar GH, Karamustafalioglu O. Hypomanic shift observed during rTMS treat-ment of patients with unipolar depressive disorder: four case reports. *Ann Gen Psychiatry* 2013, 12:12, doi: 10.1186/ 1744-859X-12-12
58. Zwanzger P, Ella R, Keck ME, Rupprecht R, Padberg F. Occurrence of delusions during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Biol Psychiatry* 2002, 51:602–603, doi: 10.1016/s0006-3223(01)01369-5
59. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Hussain MM, Lisanby SH, Rado JT et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during re-introduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:222–232, doi: 10.4088/jcp.v69n0208
60. Weintraub S, Dikmen SS, Heaton RK, Tulsky DS, Zelazo PD, Bauer PJ et al. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 2013, 80(Suppl 3):54–64, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182872ded
61. George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimulation* 2014, 7:421–431, doi: 10.1016/j.brs.2014.03.006
62. Chou Y, Ton That V, Chen AY-C, Sundman M, Huang Y-Z. TMS-induced seizure cases stratified by population, stimulation protocol, and stimulation site: A systematic literature search. *Clin Neurophysiol* 2020, 131:1019–1020, doi: 10.1016/j.clinph.2020.02.008
63. Weiner R, Rogers H, Davidson J. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann NY Acad Sci* 1986, 462:315–325, doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb51266.x
64. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. *Transcranial Magnetic Stimulation*. Humana Press New York, 2014
65. Otani VHO, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2015, 19:228–232, doi: 10.3109/13651501.2014.980830
66. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, De Castella A, Kulkarni J. The treatment of recur-ring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J of Biol Psychiatry* 2006, 7:119–122, doi: 10.1080/15622970500474705
67. Minami SB, Shinden S, Okamoto Y, Watada Y, Watabe T, Oishi N et al. Repetitive tran-scranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2011, 38:301–306, doi: 10.1016/j.anl.2010.09.007
68. Zhang D, Ma Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves both hearing function and tinnitus perception in sudden sensorineural hearing loss patients. *Sci Rep* 2015, 5:14796, doi: 10.1038/srep14796
69. Schoisswohl S, Agrawal K, Simoes J, Neff P, Schlee W, Langguth B et al. RTMS parame-ters in tinnitus trials: a systematic review. *Sci Rep* 2019, 9:12190, doi: 10.1038/s41598-019-48750-9
70. Goetz SM, Lisanby SH, Murphy DLK, Price RJ, O'Grady G, Peterchev AV. Impulse noise of transcranial magnetic stimulation: measurement, safety, and auditory neuromodulation. *Brain Stimul* 2015, 8:161–163, doi: 10.1016/j.brs.2014.10.010
71. Koponen LM, Goetz SM, Tucci DL, Peterchev AV. Sound comparison of seven TMS coils at matched stimulation strength. *Brain Stimul* 2020, 13:873–880, doi: 10.1016/j.brs.2020.03.004
72. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clin Neurophysiol/Evoked Potentials Section* 1993, 89:120–130, doi: 10.1016/0168-5597(93)90094-6
73. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic

stimulation (rTMS) on neuropsycho-logic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001, 49:615–623, doi: 10.1016/s0006-3223(00)00996-3

74. Lefaucheur J-P, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain* 2012, 16:1403–1413, doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x
75. Schrader LM, Stern JM, Fields TA, Nuwer MR, Wilson CL. A lack of effect from transcra-nial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clin Neurophysiol* 2005, 116:2501–2504, doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.025
76. Møllerløkken OJ, Stavang H, Hansson Mild K. Staff exposure to pulsed magnetic fields during depression treatment with transcranial magnetic stimulation. *Int J Occup Saf Ergon* 2017, 23:139–142, doi: 10.1080/10803548.2016.1223193
77. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:315–320, doi: 10.1001/archpsyc.56.4.315
78. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X-B et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000, 48:962–970, doi: 10.1016/s0006-3223(00) 01048-9
79. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D. Repella J, Willis MW, Herscovitch P et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 48:1133–1141, doi: 10.1016/s0006-3223(00)01065-9
80. Lenoir C, Algoet M, Mouraux A. Deep continuous theta burst stimulation of the operculo-insular cortex selectively affects Aδ fibre heat pain. *J Physiol* 2018, 596:4767–87, doi: 10.1113/JP276359
81. Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biol Psychiatry* 2000, 47:314–324, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00254-1
82. Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002, 51:659–667, doi: 10.1016/s0006-3223(01)01354-3
83. Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Polak D, Dannon PN. A randomized controlled comparison of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and resistant nonpsychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:324–331, doi: 10.1016/s0006-3223(02)01499-3
84. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, Daskalakis ZJ, de Castella A, Kulkarni J. Tran-scranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression: A Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:1002–1008, doi: 10.1001/archpsyc.60.9.1002
85. Brasil-Neto JP, Araújo DP de, Teixeira WA, Araújo VP, Boechat-Barros R. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2004, 62:21–25, doi: 10.1590/s0004-282x2004000100004
86. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003, 5:40–47, doi: 10.1034/j.1399-5618.2003.00011.x
87. Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, Mechtcheriakov S, Kramer-Reinstadler K, Lechner T et al. No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled "add on" trial. *J Neurosurg Psychiatry* 2004, 75:320-322, PMID: 14742619
88. Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, Narushima K, Acion L, Moser D et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study. *Biol Psychiatry* 2004, 55:398–405, doi: 10.1016/j.biopsych.2003.08.017
89. Garcia-Toro M. Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation as add on treatment in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 7:546–548, doi: 10.1136/jnnp.71.4.546
90. O'Connor M, Brenninkmeyer C, Morgan A, Bloomingdale K, Thall M, Vasile R et al. Rel-ative Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy on Mood and Memory: A Neurocognitive Risk-Benefit Analysis. *Cogn Behav Neurol* 2003, 16:118–127, doi: 10.1097/00146965-200306000-00005
91. Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 2000, 47:332–337, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00243-7
92. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A et al. The Use of Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Refractory Depressed Patients. *J N Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998, 10:20–25, doi: 10.1176/jnp.10.1.20
93. Holtzheimer PE, Russo J, Claypoole KH, Roy-Byrne P, Avery DH. Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2004, 19:24–30, doi: 10.1002/da.10147
94. Dannon P, Schreiber S, Dolberg O, Shemmer L, Grunhaus L. Trancranila Magnetic Stimulation is effective in the treatment of relapse of depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000, 4:223–226, doi: 10.1080/13651500050518118
95. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000, 133:425–430, doi: 10.1007/s002210000432
96. Teneback C, Nahas Z, Speer A, Molloy M, Stallign L, Spicer K et al. Changes in Prefrontal Cortex and Paralimbic Activity in Depression Following Two Weeks of Daily Left Prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, 11:426–435, doi: 10.1176/jnp.11.4.426
97. Kimbrell TA, George MS, Parekh PI, Ketter TA, Podell DM, Danielson AL et al. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 1999, 46:454–465, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00103-1
98. McNAMARA B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001, 31:1141–1146, doi: 10.1017/s0033291701004378
99. Martin JLR, Casado Collado A. Double-blind. The bias control in the performance of clinical trials. *Contradictions, lacks and implications*. *Med Clin* (Barc) 2002, 118:192–195, doi: 10.1016/s0025-7753(02)72329-4
100. Day SJ. Statistics Notes: Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000, 321:504, doi: 10.1136/bmj.321.7259.504
101. Rosenberg R. Outcome measures of antidepressive therapy. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000, s402:41–44, doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.02607.x
102. Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi RS, Lanka SVN, Lane S, Whittington R et al. A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 130:326–341, doi: 10.1111/acps.12276
103. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A practical guide to the use of repetitive transcranial magnet-ic stimulation in the treatment of depression. *Brain Stimul* 2012, 5:287–296, doi: 10.1016/j.brs.2011.03.006
104. Holtzheimer PE, McDonald WM, Mufti M, Kelley ME, Quinn S, Corso G et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2010, 27:960–963, doi: 10.1002/da.20731
105. Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, Arana A, Li X, Nahas Z et al. Safety, Tolerability, and Effectiveness of High Doses of Adjunctive Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression in a Clinical Setting. *J ECT* 2011, 27:18–25, doi: 10.1097/YCT.0b013e3181ce1a8c

Ειδικό άρθρο

Η πρόοδος στον διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό (TMS) και οι εφαρμογές του στην ανθεκτική κατάθλιψη

Θεόδωρος Κουτσομήτρος,[1,2] Ολυμπία Ευαγόρου,[3] Teresa Schuhmann,[1,4] Αντώνης Zamar,[5] Alexander T. Sack[1,4,6]

[1]*Τμήμα Γνωστικών Νευροεπιστημών, Σχολής Ψυχολογίας και Νευροεπιστημών, Πανεπιστήμιο Maastricht, Maastricht, Ολλανδία,*

[2]*Ελληνικό Ιατρείο rTMS, Ιατρικό Ψυχοθεραπευτικό Κέντρο (ΙΨΚ), Θεσσαλονίκη, Ελλάδα,*

[3]*Cyprus rTMS clinic, Λεμεσός, Κύπρος,*

[4]*Κέντρο απεικόνισης εγκεφάλου (MBIC), Πανεπιστήμιο Maastricht, Maastricht, Ολλανδία,*

[5]*The London Psychiatry Centre, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο,*

[6]*Σχολή Ψυχικής Υγείας και Νευροεπιστήμης (MHeNs), Brainand Nerve Centre, Ιατρικό Κέντρο+ Πανεπιστημίου Maastricht (MUMC+), Maastricht, Ολλανδία*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (TMS) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος διέγερσης του εγκεφάλου, η οποία λαμβάνει όλο και περισσότερη προσοχή, κερδίζοντας έδαφος για νέες κλινικές εφαρμογές. Μέσω παραγωγής ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στον εγκεφαλικό φλοιό, η φλοιώδης δραστηριότητα μπορεί να ρυθμιστεί και να επιτευχθούν θεραπευτικά αποτελέσματα σε ποικίλες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) η κατάθλιψη είναι η ασθένεια που προκαλεί τη μεγαλύτερη αναπηρία στον κόσμο και 350 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από κατάθλιψη παγκοσμίως. Η μείζονα κατάθλιψη είναι η πιο κοινή διαταραχή που αντιμετωπίζεται με το TMS και η πρώτη ψυχική διαταραχή για την οποία το TMS έλαβε έγκριση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Στο παρόν άρθρο εισάγουμε τις βασικές αρχές του TMS, συζητάμε τα τελευταία δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια χρήσης της μεθόδου και τις πιθανές παρενέργειες και παρουσιάζουμε διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας καθώς και προγνωστικά απόκρισης στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Επαναληπτικός Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS), ραχιαίος-έξω προμετωπιαίος φλοιός, μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, νοητικές νευροεπιστήμες, πρωτόκολλα rTMS.

Συγγραφέας επικοινωνίας: Θεόδωρος Κουτσομήτρος, Τμήμα Γνωστικών Νευροεπιστημών, Σχολής Ψυχολογίας και Νευροεπιστημών, Πανεπιστήμιο Maastricht, Oxfordlaan 55, 6229 EV Maastricht, Ολλανδία & Ελληνικό Ιατρείο rTMS, Ιατρικό Ψυχοθεραπευτικό Κέντρο (ΙΨΚ), Χαλκέων 16, 546 24 Θεσσαλονίκη, Διεύθυνση e-mail: theodoroskoutsomitros@gmail.com & t.koutsomitros@maastrichtuniversity.nl