

## ZBULIMI I BARNAVE NEUROPSIKIATRIKE ME VEPRIM TË SHPEJTË TE SËMUNDJA E DEPRESIONIT 'REZISTENT NË TRAJTIM': MËSIMET E NXJERRA NGA MODULIMI I NEUROTRANSMITERËVE ESENCIALË NË TRU



**Bashkim Kadriu**  
Profesor i Asocuar

Specialist i Neuropsikiatriisë  
National Institutes of Health/  
National Institute of Mental  
Health

Historikisht, për gjashtë dekadat e fundit, teoria mbizotëruese rreth etiologjisë së depresionit ka qenë e bazuar në mungesën apo në modulimin e neurotransmiterëve monoaminergjikë në tru, si: seratonina, dopamina apo norepinefrina, që për nga rëndësia prekin domene transdiagnostike shumëdimensionale në tru, nga emocionet, nga motivimi, nga funksionet kognitive e deri tek aftësitë motorike. Si pasojë, shumica e barnave që sot njihen në treg si "barna standarde kundër depresionit", bazohen në modulimin e këtyre neurotransmiterëve, siç janë inhibitorët selektivë të rimarrjes së seratoninës (SSRI) ose të seratoninës dhe norepinefrinës (SNRIs) apo dopaminës e norepinefrinës (DNRI) e të ngjashme, të cilat bllokojnë rimarrjen e seratoninës, norepinefrinës ose dopaminës në hapësirën sinaptike neuronale. Megjithatë, edhe pse efektive te një grup pacientësh, veprimi terapeutik i këtyre barnave merr kohë të gjatë, zakonisht 4-6 javë për të ushtruar efektet e tyre të para antidepresive, e shpesh efektet e tyre të plota marrin muaj të tërë, por çka është më e rëndësishme, një grup i madh njerëzish, rreth 30% që vuajnë nga depresioni nuk kanë efekte benefiale terapeutike nga ky grup barnash<sup>1</sup>.

Në dekadën e fundit, hulumtimet shkencore me 'gjenerata të reja' të medikamenteve, siç është ketamina, tregojnë se është e mundur që veprimet terapeutike antidepresante të arrihen shumë më shpejt, madje në kohë rekord, që zakonisht fillon pas disa orësh apo ditësh pas marrjes së një doze bari dhe një efekt i tillë zgjat me javë e muaj të tërë. Në raste të tjera efekti terapeutik mirëmbahet me doza trajtimi të përsëritura javore apo mujore. Madje, këto efekte terapeutike është e mundur të arrihen te njerëzit më sfidues në trajtim që njihen me emrin "rezistent në trajtim".

Ketamina u sintetizua për herë të parë në vitin 1962 dhe u miratua për përdorim anestetik në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (SHBA) në vitin 1970. Ketamina vazhdon të përdoret akoma edhe kësaj dite dhe është në listën e barnave esenciale të Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH). Pavarësisht faktit që është zbuluar që një kohë të gjatë dhe përdorimit të gjerë në fushën e anesteziologjisë me dekada të tëra, mekanizmat themelorë të veprimit të ketaminës mbeten kryesisht të panjohura akoma edhe sot. Hipoteza mbizotëruese është ajo e antagonizmit të drejtpërdrejtë dhe të tërthortë në receptorin N-metil-D-aspartat (NMDAR) në nivel të qelizave glutamatergjike si dhe modulimin e xhiros së receptorëve të acidit  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) <sup>2</sup>. Ketamina gjithashtu bllokoi receptorët NMDA të vendosura në GABAergic kortikale <sup>2,3</sup>. Këta mekanizma konvergjentë duket se nxisin ndryshime të shpejta dhe të qëndrueshme në

plasticitetin sinaptik që rezultojnë nga aktivizimi i transduktorëve postsinaptikë që kontribuon në rritje të formësimit të shpinave sinaptike të qelizave neuronale, që më tutje propagojnë dhe mirëmbajnë efektet antidepresive të ketaminës me kalimin e kohës<sup>4</sup>. Madje, studimet sugjerojnë se një kaskadë konvergjente e disa mekanizmave të shkaktuar nga profili unik farmakodinamik i ketaminës mund të jetë kritik për efektet e saj antidepresive<sup>3,5</sup>.

Historia e studimeve fillestare paraklinike që implikojnë sistemin glutamatergik në etiologjinë e çrregullimeve të depresionit dhe formës filluan në dy dekadat e fundit<sup>6</sup>. Studimi i parë klinik i përmasave të vogla, rastësisht zbuloi që doza subanestetike intravenoze (0.5 mg/kg) e ketaminës, e administruar gjatë 40 minutave, shfaq efekt antidepresant jashtëzakonisht të shpejtë brenda një kohe rekord<sup>7</sup>. Që atëherë, studime të shumta, dyfish të verbra, të rastësishme e të kontrolluara nga placebo, e kanë konfirmuar efikasitetin antidepresiv të ketaminës për njerëzit rezistent në trajtim që vuajnë nga depresioni i rëndë<sup>8</sup> ose çrregullimet e depresionit bipolar<sup>9</sup>. Studime të shumta dhe meta-analizat studimore më pas i vërtetuan këto gjetje, por jo vetëm, pasi vërtetuan se një infuzion i vetëm ketamine gjithashtu ka efekte signifikante dhe të shpejta (1 deri në 4 orë) në domene transdiagnostike siç janë idetë akute suicidale (vetëvrasëse)<sup>10</sup>, efekte anti-anhedonike<sup>11</sup>, anti-inflamatore<sup>12</sup> etj. Madje në kohën e fundit, studiuesit ishin në gjendje t'i zgjasnin me sukses këto efekte me infuzione të përsëritura<sup>13</sup>. Këto gjetje inovatore çuan në zhvillimin e esketaminës intranazale, një stereoisomeri që rrjedh nga ketamina racemike. Provat klinike pozitive të fazës 3 përcaktuan efikasitetin e saj<sup>14</sup>, gjë që çoi në miratimin e kësaj të fundit në mars të vitit 2019 nga Agjencioni për Ushqim dhe Barna në SHBA dhe më vonë nga Agjencioni Evropian për Medikamente, për njerëzit mbi moshën 18-vjeçare që vuajnë nga depresioni rezistent në trajtim apo te njerëzit me ide akute suicidale<sup>15</sup>.

Dekada e fundit e arritjeve shkencore, zbulimi i efekteve të barnave si ketamina kanë revolucionarizuar pritshmërinë tonë se kur mund të priten efektet antidepresive të barnave. Ky ndryshim i paradigmes ka ringjallur shpresën te njerëzit që luftojnë me depresionin, veçanërisht depresionin rezistent në trajtim, duke i shndërruar pritshmëritë e tyre nga barna që veprojnë brenda disa javësh ose marrin muaj të tërë për të shfaqur efektet terapeutike, në barna që veprojnë në orë ose në dite. Fuqia e pakrahueshme e efekteve të ketaminës, si dhe aprovimi i kësaj të fundit ka sjellë revolucion në lëminë e neuroshkencës. Madje në vitin e njëjtë ndodhi edhe aprovimi i medikamentit Brexanolon, bar neurosteroid me veprim agonist

Korrespondenca:  
bashkim.kadriu@nih.gov

të receptorëve GABA për nënat që përjetojnë depresionin pas lindjes. Ketamina së bashku me Brexenolon-in nënvizojnë shembujt e parë të një agjenti antidepresiv me mekanizëm të ri veprimi që modulojnë neurotransmiterë shumë unik për nga qasja, që vjen pothuajse pesë dekada pas terapive të ngjashme, të njohura si barna “me too”.

#### Referencat:

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, 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(11): 1905-17.
2. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA, Jr. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(2): 119-35.
3. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016; 22(3): 238-49.
4. Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* 2019; 364(6436): eaat8078.
5. Kadriu B DZ-D, Kraus C, et al. . Not so fast: recent successes and failures in treating depression. *J Clin Psychiatry* 2020; 81(4).
6. Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30(11): 563-9.
7. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47(4): 351-4.
8. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 856-64.
9. Zarate CA, Jr., Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012;

