# Učinci vortioksetina i escitaloprama na razinu moždanoga neurotrofnoga čimbenika u plazmi i aktivnost trombocitne onoaminooksidaze tipa B u ispitanika s depresivnim poremećajem

**Dvojković, Anja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:239046

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Dvojković**

# Učinci vortioksetina i escitaloprama na razinu moždanoga neurotrofnoga čimbenika u plazmi i aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B u ispitanika s depresivnim poremećajem

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2022.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Dvojković**

# Učinci vortioksetina i escitaloprama na razinu moždanoga neurotrofnoga čimbenika u plazmi i aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B u ispitanika s depresivnim poremećajem

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2022.**

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Vrapče, Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju pri Zavodu za molekularnu medicinu Instituta *Ruđer Bošković*.

Voditeljice rada: prof. dr. sc. Marina Šagud, izvanredna profesorica Medicinskog fakulteta u Zagrebu i prof. dr. sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju na Institutu *Ruđer Bošković* i redovita profesorica Sveučilišta u Osijeku.

ZAHVALA

Zahvaljujem prije svega izvanrednim mentoricama na kontinuiranu vođenju, podršci, poticanju, savjetima, dijeljenju njihova velikog znanja od samih početaka provođenja istraživanja pa sve do kraja izrade same disertacije.

Zahvaljujem svim kolegama, medicinskim sestrama i tehničarima te znanstvenicima Laboratorija koji su pripomogli u provođenju istraživanja.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi čitav život pomagali i podržavali me na sve moguće načine.

Velika zahvala Ivanu i Janu na podršci, ljubavi, energiji i veselju.

SADRŽAJ

**1.** UVOD I SVRHA RADA ..... 1
1.1. Općenito o depresiji ..... 1
1.1.1. Diferencijalna dijagnoza ..... 4
1.1.2. Kognitivni simptomi u depresiji ..... 5
1.2. Epidemiologija depresije ..... 5
1.3. Etiologija i patofiziologija depresije ..... 6
1.3.1. Psihološke teorije nastanka depresije ..... 6
1.3.2. Sociološke teorije nastanka depresije ..... 8
1.3.3. Biološke teorije nastanka depresije ..... 8
1.4. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) ..... 15
1.5. Serotoninski sustav ..... 16
1.6. Enzim monoaminooksidaza (MAO) ..... 20
1.7. Liječenje depresije ..... 22
1.7.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ..... 26
1.7.2. Vortioksetin ..... 28
**2.** HIPOTEZA ..... 31
**3.** CILJEVI RADA ..... 32
3.1. Opći ciljevi ..... 32
3.2. Specifični ciljevi ..... 32
**4.** MATERIJALI I METODE ..... 33
4.1. Sudionici ..... 33
4.2. Klinički dio istraživanja ..... 34
4.2.1. Sociodemografski i klinički podatci ..... 34
4.2.2. Procjena težine simptoma ..... 34

4.2.3. Procjena kognitivnih simptoma ..... 35
4.3. Eksperimentalni dio istraživanja ..... 36
4.3.1. Obrada uzoraka krvi ..... 36
4.3.2. Određivanje koncentracije BDNF-a u plazmi ..... 36
4.3.3. Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina ..... 37
4.3.4. Određivanje aktivnosti trombocitne MAO-B ..... 39
4.3.5. Određivanje koncentracije trombocitnih proteina ..... 40
4.4. Statistička obrada podataka ..... 41
**5.** REZULTATI ..... 42
5.1. Demografski podatci ..... 42
5.2. Učinak terapije antidepresivima na koncentraciju proteina BDNF u plazmi ..... 46
5.2.1. Početna koncentracija proteina BDNF u plazmi sudionika s dijagnozom depresije ..... 46
5.2.2. Koncentracija proteina BDNF u plazmi i terapija vortioksetinom ..... 49
5.2.3. Koncentracija proteina BDNF u plazmi i terapija escitalopramom ..... 52
5.3. Učinak terapije antidepresivima na koncentraciju trombocitnog serotonina ..... 56
5.3.1. Početna koncentracija trombocitnog serotonina kod sudionika s dijagnozom depresije ..... 56
5.3.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i terapija vortioksetinom ..... 59
5.3.3. Koncentracija trombocitnog serotonina i terapija escitalopramom ..... 62
5.4. Učinak terapije antidepresivima na aktivnost trombocitne MAO-B ..... 65
5.4.1. Početna aktivnost trombocitne MAO-B kod sudionika s dijagnozom depresije ..... 65
5.4.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i terapija vortioksetinom ..... 68
5.4.3. Aktivnost trombocitne MAO-B i terapija escitalopramom ..... 72
5.4.3.3. Povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s depresivnim i kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji escitalopramom ..... 74

5.5. Učinak vortioksetina i escitaloprama na kognitivne i depresivne simptome u depresivnih bolesnika ..... 75

**6.** RASPRAVA ..... 80

6.1. Sažetak glavnih rezultata ..... 80

6.2. Demografski podatci i klinička obilježja skupina sudionika ..... 81

6.3. Učinci vortioksetina i escitaloprama na koncentraciju BDNF-a u plazmi ..... 82

6.3.1. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a nakon terapije antidepresivima s odgovorom na terapiju i prediktivna vrijednost početne koncentracije BDNF-a na odgovor na terapiju antidepresivima ..... 87

6.3.2. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a nakon terapije antidepresivima s poboljšanjem kognitivnih simptoma i prediktivna vrijednost početne koncentracije BDNF-a na učinak antidepresiva na kognitivne simptome ..... 91

6.4. Učinci vortioksetina i escitaloprama na koncentraciju trombocitnog serotonina ..... 94

6.4.1. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije serotonina nakon terapije antidepresivima s odgovorom na terapiju i poboljšanjem kognitivnih simptoma ..... 95

6.5. Učinci vortioksetina i escitaloprama na aktivnost trombocitne MAO-B ..... 96

6.6. Učinci vortioksetina i escitaloprama na depresivne simptome ..... 99

6.7. Učinci vortioksetina i escitaloprama na kognitivne funkcije ..... 100

6.8. Snaga studije ..... 102

6.9. Ograničenja istraživanja ..... 102

**7.** ZAKLJUČAK ..... 105

**8.** KRATKI SADRŽAJ ..... 106

**9.** KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU – SUMMARY ..... 107

**10.** POPIS LITERATURE ..... 108

**11.** KRATKA BIOGRAFIJA ..... 131

**POPIS OZNAKA I KRATICA**

| | |
|---|---|
| 5-HT | serotonin |
| 5-HTP | 5-hidroksitriptofan |
| ANOVA | analiza varijance |
| BDNF | moždani neurotrofni čimbenik |
| COMT | katehol-O-metil transferaza |
| CRP | C-reaktivni protein |
| DA | dopamin |
| DAT | dopaminski transporter |
| DNRI | inhibitori ponovne pohrane noradrenalina |
| DSM-5 | Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, 5. izdanje |
| ELISA | enzimski povezana imunoapsorpcijska analiza |
| HAMD | Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju |
| HAMD-17 | Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju od 17 pitanja |
| HAMD-21 | Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju od 21 pitanja |
| HHN os | os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda |
| IL-6 | interleukin 6 |
| INF | interferon |
| MADRS | Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju |
| MAO | monoaminooksidaza |
| MAO-A | monoaminooksidaza A |
| MAO-B | monoaminooksidaza B |
| MKB-10 | Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija |
| mRNA | glasnička (engl. *messenger*) ribonukleinska kiselina |

| | |
|---|---|
| MT | melatoninski receptori |
| NA | noradrenalin |
| NASSA | noradrenalinski i specifični serotoninski antidepresivi |
| NET | noradrenalinski transporter |
| PFC | prefrontalni korteks |
| SARI | serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina |
| SERT | serotoninski transporter |
| SIPPS | selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina |
| SNRI | selektivni inhibitori povratne pohrane serotonina i noradrenalina |
| SZO | Svjetska zdravstvena organizacija |
| TCA | triciklički antidepresivi |
| TNF | čimbenik nekroze tumora |
| TRH | triptofan hidroksilaza |
| UPSA-B test | University of San Diego Performance-based Skills Assessment-Brief test |
| VMAT2 | vezikularni monoaminski transporter |
| $\chi 2$ | hi-kvadrat test |

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Općenito o depresiji

Depresija je učestao mentalni poremećaj diljem svijeta. Ubraja se u jedne od najranije opisivanih bolesti u povijesti medicine, a u početku je bila opisivana kao melankolija. Dobro je, primjerice, poznato Hipokratovo objašnjenje nastanka melankolije neravnotežom u tjelesnim sokovima, odnosno slijevanjem crne žuči iz slezene (grč. *melanos* – crn; *chole* – žuč) (1). Tijekom povijesti mijenjali su se nazivi i opisi tog poremećaja, ali i pristupi liječenju. Naziv depresija dolazi od latinske riječi *deprimere* što znači potisnuti (2). Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti depresija se ubraja u poremećaje raspoloženja (afektivne poremećaje), klinička joj je slika heterogena te je moguća prisutnost brojnih simptoma, a najčešće se javlja: sniženo raspoloženje, manjak interesa, uživanja i smanjena energija (3). Obilježena je recidivirajućim depresivnim epizodama među kojima postoje faze oporavka. Osim prisutnosti samih simptoma, tipično je da oboljeli od depresije otežano funkcioniraju u zajednici, u poslovnom i obiteljskom okruženju. Što je broj epizoda veći, u pravilu je teža klinička slika i više je vremena potrebno da bi se simptomi umanjili ili da bi bolesnici postigli potpunu remisiju, odnosno da bi se vratila funkcionalnost pojedinca. U tom je slučaju u liječenju sve teže pronaći adekvatnu farmakoterapiju, a najčešće to nije moguće učiniti monoterapijom, već je potrebna kombinacija antidepresiva ili antidepresiva i drugih psihofarmaka. Etiologija depresije ni danas u potpunosti nije razjašnjena, a smatra se da na njezinu pojavnost utječu biološki, sociološki, kulturološki i psihološki čimbenici. U slučaju izostanka neadekvatna ili neuspješna liječenja kao krajnji nepovoljni rezultat postoji visoka opasnost od pojave suicidalnih promišljanja i nakana. Kod oboljelih postoji i povećan rizik za razvoj određenih somatskih bolesti, stoga depresija na neki način zahvaća cijeli organizam. Procjenjuje se da će upravo depresija od svih bolesti do 2030. predstavljati najveći teret za zdravstveni sustav (4).

Klinička slika depresije je heterogena. Tipični simptomi koji mogu biti prisutni uključuju sniženo raspoloženje, manjak interesa i uživanja, manjak apetita, smanjenje tjelesne težine, manjak libida, promjene u obrascima spavanja i aktivnostima, psihomotornu usporenost ili agitaciju, formalno usporen misaoni tijek intonacijom monoton, a sadržajno osiromašen, manjak energije, pojačano umaranje, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, pesimistična percepcija budućnosti, poteškoće u razmišljanju, koncentraciji i donošenju odluka, anksioznost, osjećaj usamljenosti, smanjeno samopouzdanje i suicidalna promišljanja. Zbog bezvoljnosti i manjka

energije bolesnici znaju zanemarivati higijenu i izgledom odaju dojam zapuštenosti. Tipično je da su simptomi naglašeniji ujutro.

Određeni broj bolesnika ima atipičnu sliku depresije kada, osim uobičajenih simptoma depresije, mogu biti prisutni i neki neuobičajeni simptomi. Tada se bolesnici, primjerice, često žale na prisutnost somatskih tegoba, može biti prisutno iritabilno raspoloženje, hostilnost, psihomotorno povišenje, hipervigilna pažnja. Apetit može biti pojačan uz dobitak na tjelesnoj težini, a javlja se i pojačana potreba za spavanjem, također, simptomi mogu biti jače izraženi uvečer.

Ponekad depresivni simptomi dosežu psihotičnu razinu pa se govori o depresiji sa psihotičnim simptomima gdje su sumanutosti obično kongruentne odnosno u skladu s raspoloženjem te su tako, primjerice, prisutne sumanute ideje krivnje i propasti (3, 5, 6).

Ne postoje laboratorijski testovi na temelju kojih bismo postavili dijagnozu depresije, već se ona postavlja na temelju kliničke slike. Prilikom postavljanja dijagnoze psihijatri se koriste dogovorenim kriterijima u sklopu službenih klasifikacija. Aktualno se koristi 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) i 5. izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja – DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, APA, 2013). U Hrvatskoj se duševni poremećaji dijagnosticiraju prema MKB-10 klasifikaciji. Dijagnostički se razlikuje depresivna epizoda i povratni depresivni poremećaj. Depresivnu epizodu karakteriziraju simptomi koji se javljaju prvi put, a kod povratnoga depresivnog poremećaja simptomi se ponovno jave nakon određenog asimptomatskog razdoblja koje mora trajati najmanje dva mjeseca.

Prema MKB-10 klasifikaciji razlikuje se blaga, umjerena i teška depresivna epizoda. Teška epizoda može biti s prisutnosti psihotičnih elemenata ili bez njih.

Tablica 1. prikazuje dijagnostičke kriterije za depresivnu epizodu odnosno povratni depresivni poremećaj prema MKB-10 i DSM-5.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za depresivnu epizodu odnosno povratni depresivni poremećaj prema MKB-10 i DSM-5:

<table>
<tr><th colspan="2">MKB-10 (dijagnostičke kategorije F32-F33)</th></tr>
<tr><td>Tipični simptomi:</td><td>1. depresivno raspoloženje<br>2. manjak interesa i uživanja<br>3. smanjena energija, što obično uzrokuje povećan umor i smanjenu aktivnost.</td></tr>
<tr><td>Ostali simptomi koji mogu biti prisutni uključuju:</td><td>a) smanjenu koncentraciju i pažnju<br>b) smanjeno pouzdanje i samopoštovanje<br>c) osjećaj krivnje i bezvrijednosti<br>d) sumorne i pesimistične poglede na budućnost<br>e) ideje o samoozljeđivanju ili suicidu<br>f) poremećaj spavanja<br>g) smanjen apetit.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Za postavljanje dijagnoze potrebno je da simptomi traju barem dva tjedna.<br><br>– Blaga depresivna epizoda: barem dva tipična simptoma i dva ostala simptoma, blaži poremećaj funkcioniranja<br>– Umjerena depresivna epizoda: barem dva tipična i tri ostala simptoma, umjeren poremećaj funkcioniranja<br>– Teška depresivna epizoda: barem tri tipična i četiri ostala simptoma, funkcioniranje je znatno narušeno.<br><br>Ako se depresivna epizoda ponovi, postavlja se dijagnoza povratnoga depresivnog poremećaja.</td></tr>
<tr><th colspan="2">DSM-5:</th></tr>
<tr><td colspan="2">A. Pet (ili više) od sljedećih simptoma prisutni su tijekom dvotjednog razdoblja i predstavljaju promjenu od ranijeg funkcioniranja; barem jedan od simptoma je ili (1) depresivno raspoloženje ili (2) gubitak zanimanja ili uživanja.</td></tr>
</table>

| |
|---|
| 1. Depresivno raspoloženje veći dio dana, gotovo svaki dan, što se navodi kao subjektivna pritužba (npr. osjeća se tužno, isprazno, beznadno) ili vide drugi (npr. osoba djeluje uplakano).<br>2. Značajno smanjeno zanimanje ili uživanje u svim, ili gotovo svim, aktivnostima veći dio dana, gotovo svaki dan (prema subjektivnom iskazu ili zapažanju drugih).<br>3. Značajan gubitak tjelesne težine bez dijete ili dobivanje na težini (npr. promjena viša od 5 % tjelesne težine u mjesec dana) ili smanjenje ili povećanje apetita, gotovo svakodnevno.<br>4. Nesanica ili pretjerano spavanje, gotovo svakodnevno.<br>5. Psihomotorni nemir ili usporenost gotovo svaki dan (opažaj drugih ljudi, a ne samo subjektivni osjećaj nemira ili usporenosti).<br>6. Umor ili gubitak energije, gotovo svakodnevno.<br>7. Osjećaj bezvrijednosti ili pretjerane ili neodgovarajuće krivnje (koja može biti sumanuta), gotovo svakodnevno (ne samo predbacivanje sebi ili krivnja zbog bolesti).<br>8. Smanjena sposobnost mišljenja ili koncentriranja, ili neodlučnost, gotovo svakodnevno (ili prema subjektivnom iskazu ili prema zapažanju drugih).<br>9. Ponavljajuća razmišljanja o smrti (ne samo strah od umiranja), ponavljajuća suicidalna promišljanja bez specifičnog plana ili pokušaj suicida ili specifičan plan za suicid. |
| B. Ti simptomi uzrokuju klinički značajnu patnju ili oštećenje u socijalnom, radnom ili drugim važnim područjima funkcioniranja. |
| C. Ta se epizoda ne može pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari ili drugog zdravstvenog stanja.<br><br>Napomena: Kriteriji od A do C predstavljaju veliku depresivnu epizodu |
| D. Pojava velike depresivne epizode ne može se bolje objasniti shizoafektivnim poremećajem, shizofrenijom, shizofreniformnim poremećajem, sumanutim poremećajem ili drugim specificiranim ili nespecificiranim poremećajima iz spektra shizofrenije ili drugim psihotičnim poremećajima. |
| E. Nikada nije zabilježena manična ili hipomanična epizoda. |

### 1.1.1. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički prije svega potrebno je razlučiti radi li se o unipolarnoj depresiji ili o depresivnoj epizodi u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja u kojem se izmjenjuju depresivne i manične epizode. Također, potrebno je isključiti anksiozne poremećaje čija je klinička slika ponekad djelomično preklapajuća s afektivnim poremećajima. Potrebno je isključiti i perzistirajuće poremećaje raspoloženja, ciklotimiju i distimiju gdje simptomi nisu dovoljno izraženi da bi zadovoljili kriterije za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja,

poremećaje hranjenja, psihotične poremećaje, posebno epizode u kojima prevladavaju negativni simptomi, a koji mogu nalikovati depresivnim simptomima, shizoafektivni poremećaj, određene poremećaje ličnosti.

Afektivni se simptomi također često javljaju kod bolesnika koji primarno pripadaju drugim dijagnostičkim kategorijama mentalnih bolesti, primjerice kod onih kojima je dijagnosticiran poremećaj ličnosti, psihotični poremećaj ili bolesti ovisnosti.

### 1.1.2. Kognitivni simptomi u depresiji

U prošlosti se malo pozornosti posvećivalo kognitivnim simptomima depresije iako su bili opisivani. Poznat je tako termin pseudodemencija koji je 1961. skovao Kiloh (7) te je njime opisao bolesnike koji su izgledali kao da boluju od demencije, a zapravo se radilo o izraženim kognitivnim simptomima koji su prevladavali kliničkom slikom u sklopu drugih psihičkih poremećaja, najčešće u sklopu depresije. Termin se i danas koristi za opis bolesnika oboljelih od depresije s izraženim kognitivnim simptomima. Danas se tim simptomima posvećuje dosta pažnje jer je kognitivna disfunkcija česta u depresiji (8) te je jednako tako učestalo rezistentna na liječenje unatoč poboljšanju ostalih depresivnih simptoma nakon terapije antidepresivima (9). Zaostajanje kognitivnih simptoma rezultira slabijim funkcioniranjem bolesnika te većom mogućnošću za ponavljanje depresivnih epizoda. Narušena je pažnja, izvršne funkcije, pamćenje i psihomotorna brzina (10). Metaanaliza Semkovske i suradnika (2019) pokazala je da je kod većeg broja depresivnih epizoda opći kognitivni status jače narušen. Slabija je brzina procesuiranja i kapacitet za auditivnu i vizualnu pozornost te je narušena verbalna i vizualna memorija, verbalna fluentnost i mogućnost prebacivanja s jednog na drugi zadatak. Najnarušenija je memorija, brzina procesuiranja i pozornost (11). Metaanalize su pokazale da antidepresivi imaju određen, ali vrlo ograničen pozitivan učinak na kognitivne simptome u depresiji (12, 13).

## 1.2. Epidemiologija depresije

Depresija je najčešća od svih psihijatrijskih bolesti. Smatra se da cjeloživotna prevalencija iznosi čak do 17 % (5), odnosno da od depresije boluje oko 264 milijuna ljudi diljem svijeta (14). Depresija se može javiti praktički bilo kada tijekom životnog vijeka, no najčešće se javlja

između dvadesetih i pedesetih godina života. Češće obolijevaju žene, odnosno omjer žena i muškaraca je 2 : 1, a smatra se da uzrok može ležati u hormonalnim promjenama koje se kod žena pojavljuju tijekom života. Na veću pojavnost potencijalno utječe rođenje i odgoj djece, odnosno drugačiji psihosocijalni stresovi kojima su žene izložene, ali i bihevioralni model naučene bespomoćnosti. Neke studije pronalaze da je brak nepovoljan (5, 15), a neke da je protektivan čimbenik za razvoj depresije (16) . Vezano za socioekonomski status i pojavnost depresivnog poremećaja studije se razlikuju pa neke ne pronalaze poveznicu između visine primanja i nastanka depresivnog poremećaja (17, 18), dok je, primjerice, metaanaliza Loranta i suradnika pronašla da je veća šansa za pojavnost depresije kod ljudi niska socioekonomskog statusa (19). Također, neke studije pronalaze da stupanj obrazovanja nije povezan s razvojem depresije (20), a neke da je ona češća kod niže obrazovanih osoba (17, 21). Prema metaanalizi Peena i suradnika ona je češća u urbanim nego ruralnim sredinama (22). Oboljeli od kroničnih bolesti češće razvijaju depresivne simptome (23). Od svih mentalnih poremećaja depresija ima najveću stopu suicida (24). Prema metaanalizi opservacijskih studija Donga i suradnika cjeloživotna prevalencija pokušaja suicida u oboljelih od depresije iznosi 31 % (25). Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od depresije boluje otprilike 4,4 % ljudi diljem svijeta, a zabilježen je porast u prevalenciji između 2005. i 2015. od 18 % (26).

## 1.3. Etiologija i patofiziologija depresije

Do danas se ne zna točan uzrok nastanka depresije, odnosno ne postoje laboratorijski testovi koji bi nas uputili na to da je netko depresivan. Iako se ne zna točan uzrok nastanka, postoje teorije koje pokušavaju objasniti pojavu tog poremećaja. Smatra se da do pojave depresije dolazi zbog kombinacije bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika i interakcija među njima.

### 1.3.1. Psihološke teorije nastanka depresije

Psihološke teorije koje se najčešće opisuju su psihodinamska, bihevioralna i kognitivna teorija nastanka depresije.

#### 1.3.1.1. Psihodinamska teorija nastanka depresije

Freud je opisivao reakcije pojedinih ljudi na gubitak, što stvaran, a što gubitak ideala. Primijetio je da neki ljudi razvijaju reakciju žalovanja, a neki razvijaju pravu melankoliju. Smatrao je da žalovanje nastaje zbog gubitka objekta što stvarnog što apstraktnog, a melankolija se razvija u slučaju gubitka ljubavi objekta što je praćeno i padom samopouzdanja (27).

Abraham je razvoj depresivnih simptoma objasnio na način da osoba nakon doživljene frustracije zbog gubitka objekta reagira na način da eksternalizira te introjicirane objekte te ih tako eksternalizirane uništava, a potom ih ponovno introjicira. Iz toga proizlaze autoagresivni porivi pa je tako depresivan bolesnik sklon suicidalnim razmišljanjima i nakanama. Izražena je ambivalencija jer je bolesnik u borbi između preživljenja i destrukcije (27).

Prema teoriji Melanie Klein do razvoja depresije dolazi zbog neriješenih konflikata iz depresivne pozicije. Depresivna pozicija javlja se otprilike krajem prve godine djetetova života, a karakterizira je shvaćanje sebe i objekta, poglavito majke, kao cjeline koja ima dobru i lošu stranu. Glavni konflikt stoga ovdje proizlazi iz ambivalencije – majka je istovremeno loša i dobra; javlja se strah hoće li loše karakteristike nadvladati dobre (28).

#### 1.3.1.2. Bihevioralna teorija nastanka depresije

Prema toj teoriji uzrok je nastanka depresije u krivo naučenu ponašanju. Ako poželjno ponašanje pojedinca učestalo nije rezultiralo adekvatnim odgovorom okoline, a nepoželjno je na neki način bilo poticano, dolazi do pojave krivo naučenog, primjerice izbjegavajućeg, depresivnog ponašanja i pojave depresivnih simptoma (29).

#### 1.3.1.3. Kognitivna teorija nastanka depresije

Prema kognitivnom modelu nastanka depresije, a čiji je začetnik Aaron Beck, do razvoja depresije ne dolazi zbog samih stresnih odnosno nepovoljnih događaja s kojima se pojedinac tijekom života susreće, već zbog različita poimanja i nošenja pojedinaca s tim situacijama. Ako se kod pojedinca javljaju negativne misli one dovode do kognitivnih disfunkcija koje kasnije dovode do razvoja ostalih afektivnih i bihevioralnih simptoma. To tumačenje događaja najčešće ima korijenje u ranim iskustvima kada se formira viđenje sebe i okoline. Kod depresivne osobe

javlja se nepovoljno viđenje sebe, svijeta i budućnosti, javlja se kognitivna trijada o bezvrijednosti, beznađu i bespomoćnosti (30).

### 1.3.2. Sociološke teorije nastanka depresije

Prema sociološkoj teoriji nastanka depresije ona se razvija ili pogoršava zbog jakih stresova i nepovoljnih životnih događaja (31). Različite studije ispitivale su učinke različitih stresnih događaja na razvoj depresije. Utvrđeno je tako da su odrasli oboljeli od depresije češće bili izloženi zlostavljaju u mlađoj životnoj dobi (32), da se kod njih depresija javila ranije, da su simptomi bili teži i da je postojao veći broj depresivnih epizoda (32, 33). Također, niz sociooloških čimbenika kasnije u životu može dovesti do pogoršanja mentalnog zdravlja što uključuje i pojavu depresivnih simptoma. Osjećaj pripadanja zajednici, zadovoljstvo vezama unutar obitelji i zadovoljstvo prijateljskim vezama djeluju kao protektivni čimbenici za pojavu depresivnih simptoma. Doživljena diskriminacija bilo koje vrste, nezaposlenost, nesigurnost na radnom mjestu, loši radni uvjeti, financijska nesigurnost, loši uvjeti stanovanja i osjećaj nesigurnosti u mjestu boravka izvor su pojačana stresa te negativno utječu na pojavnost depresivnih simptoma (34, 35).

### 1.3.3. Biološke teorije nastanka depresije

Biološke teorije mogu se podijeliti na genetske, neuroanatomske, psihoneuroimunološke, psihoneuroendokrinološke i neurokemijske (od kojih je najzastupljenija monoaminska teorija) (36).

#### 1.3.3.1. Genetske teorije nastanka depresije

Smatra se da je razvoj depresivnog poremećaja, među ostalim, uzrokovan određenim genetskim varijantama onih gena koji utječu na proteinske komponente neurobioloških sustava uključenih u podlogu depresije. Ne nasljeđuje se sama bolest već pojačana sklonost razvoja tog poremećaja koji se onda može ili ne mora razviti, a to ovisi i o utjecaju čimbenika iz okoline. Metaanaliza Sullivana i suradnika (2020) koja je u obzir uzela nekoliko obiteljskih studija pokazala je da je utjecaj genetike na razvoj depresivnog poremećaja otprilike 30 do 40 % (37). Istraživani su

brojni geni kandidata koji uglavnom kodiraju za proteine koji su dio serotoninskog, dopaminskog i noradrenalinskog sustava odnosno za receptore, transportere ili enzime koji sintetiziraju ili razgrađuju navedene neurotransmitere. Pronađeno je više od 20 gena koji imaju potencijalnu ulogu u nastanku depresivnog poremećaja (38).

Najviše studija proučavalo je genetski polimorfizam na genu (*5HTT ili SLC6A4)* koji kodira protein serotoninski transporter (SERT ili 5-HTT). Taj se polimorfizam naziva 5-HTTLPR (polimorfna regija vezana za gen serotoninskog transportera), a gen se nalazi na humanom kromosomu 17q11.2. 5HTTLPR uobičajeno se naziva bialelni jer dolazi do delecije ili insercije, a ta promjena rezultira dvama alelima: dugi (L) alel koji sadrži inserciju i kratki (S) alel koji sadrži deleciju. Prisutnost S alela povezana je sa smanjenom transkripcijskom efikasnosti 5HTT promotora što rezultira smanjenim vezanjem serotonina za svoj transporter i smanjenim unosom serotonina iz sinapse (39). Za nositelje S alela vjerojatnije je da će lošije odgovoriti na terapiju antidepresivima, da će prije razviti depresivni poremećaj u slučaju nepovoljnih životnih okolnosti te da će imati naglašenije kognitivne simptome i hipokampalnu atrofiju (6, 40). Ti rezultati nisu jednoznačni te najnovije metaanalize koje su uključile oko 600 000 sudionika nisu potvrdile povezanost prisutnosti S alela s obzirom na 5-HTTLPR s depresijom (41).

Također, pronađena je povezanost rs4570625 i rs4290270 polimorfizma gena TPH2 koji kodira enzim triptofan hidroksilazu 2. U slučaju rs4570625 polimorfizma češća pojavnost depresivnog poremećaja zabilježena je kod nositelja G alela, a u slučaju rs4290270 polimorfizma kod nositelja T alela (42, 43).

Dosta studija proučavalo je i poveznicu između polimorfizma gena koji kodira moždani neurotrofni čimbenik (*brain derived neurotrophic factor* ili BDNF) i nastanka depresivnog poremećaja. Kod tog polimorfizma dolazi do zamjene aminokiseline valin (Val) s aminokiselinom metionin (Met) na 66. kodonu (polimorfizam se naziva Val66Met) (44). Rezultati studija nisu konzistentni. Neke studije pronašle su poveznicu između nositelja Met/Met genotipa i veće predispozicije za razvoj depresivnog poremećaja i nastanka kronificiranije kliničke slike (45, 46). Metaanaliza Hosanga i suradnika (2014) pokazala je veću povezanost među stresnim događajima tijekom života i kasnijeg razvoja depresivnog poremećaja kod nositelja barem jednog Met alela (47). Neke metaanalize nisu pronašle poveznice između tog polimorfizma, tj. njegova Met alela i češćeg razvoja depresivnog poremećaja (48, 49). Velik dio metaanaliza o temi povezanosti polimorfizma BDNF Val66Met

i terapijskog odgovora zaključile su da nositelji heterozigotnog genotipa Val/Met imaju bolji odgovor na terapiju od nositelja Val/Val genotipa (50 – 52).

#### 1.3.3.2. Neuroanatomske teorije nastanka depresije

U depresivnih bolesnika pronađene su povećane lateralne moždane komore, povećan volumen cerebrospinalne tekućine, povećan volumen amigdala, reduciran volumen hipokampusa, bazalnih ganglija, talamusa, hipotalamusa, frontalnog režnja, orbitofrontalnog korteksa, *gyrusa rectusa* (53, 54). Funkcionalne pretrage uputile su na pojačanu aktivnost ventromedijalnog prefrontalnog korteksa i smanjenu aktivnost dorzolateralnog prefrontalnog korteksa te na činjenicu da se navedene promjene mijenjaju prilikom ulaska u remisiju (55).

#### 1.3.3.3. Psihoneuroimunološka teorija

Prema citokinskoj teoriji nastanka depresije unutarnji ili vanjski stres dovodi do citokinske neravnoteže koja dovodi do pojave depresivnih simptoma kod vulnerabilnijih pojedinaca (56). U depresivnih bolesnika pronađene su povišene koncentracije interleukina 6 (IL-6), čimbenika nekroze tumora alfa i beta 1 (TNF), C-reaktivnog proteina (CRP) i interferona (INF) (57). Induciranje upalnih procesa na animalnim modelima dovelo je do ponašanja sličnog depresivnom (58). Također, bolesnici koji su na terapiji interferonom imaju značajno veću učestalost pojave depresivnih simptoma (59). Citokini stimuliraju os hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (os HHN) (60) te aktiviraju idoleamin 2,3 dioksegenazu koja katalizira prekursor serotonina triptofan i time se smanjuje njegova sinteza i koncentracija (61). U depresiji je, dakle, povećana koncentracija proupalnih citokina i smanjena koncentracija protuupalnih citokina te se govori o pojavi „bolesnog ponašanja“ (57).

#### 1.3.3.4. Psihoneuroendokrinološka teorija nastanka depresije

Začetci psihoneuroendokrinološke teorije među ostalim temelje se na nalazima da bolesnici oboljeli od endokrinoloških bolesti (primjerice bolesti štitnjače ili Cushingove bolesti) imaju značajno veću učestalost pojavnosti poremećaja raspoloženja (62). Još šezdesetih godina prošlog stoljeća uočeno je da je u depresivnih bolesnika povišena razina kortizola (63, 64).

Poznato je i da uzimanje kortikosteroida može dovesti do poremećaja raspoloženja ili psihotičnih poremećaja (65). U depresiji je općenito narušeno funkcioniranje osi HHN, što uključuje hiperaktivni odgovor na stres. Dolazi do povećana izlučivanja kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) (66) i povećana izlučivanja adrenokortikotropnog hormona (ACTH), iako za te nalaze studije pokazuju oprečne rezultate (67). Povećana je i koncentracija kortizola, ali i izostanak adekvatne supresije osi HHN zbog tog povećanja (68). Izostaje i supresija izlučivanja kortizola u deksametazonskom testu (64, 69), a što je praćeno i rezistencijom glukokortikoidnih receptora (70). Osim kronično povišene koncentracije kortizola, u depresivnih bolesnika prisutno je i pojačano izlučivanje kortizola već kod manjih stresnih događaja (71). Studije pokazuju da je razina kortizola proporcionalna jačini depresivnih simptoma (72). Iako antidepresivi mogu normalizirati razinu kortizola u depresivnih bolesnika, klinički odgovor na terapiju nije povezan s tim smanjenjem (64, 73 – 76).

#### 1.3.3.5. Neurokemijske teorije nastanka depresije (Monoaminska hipoteza)

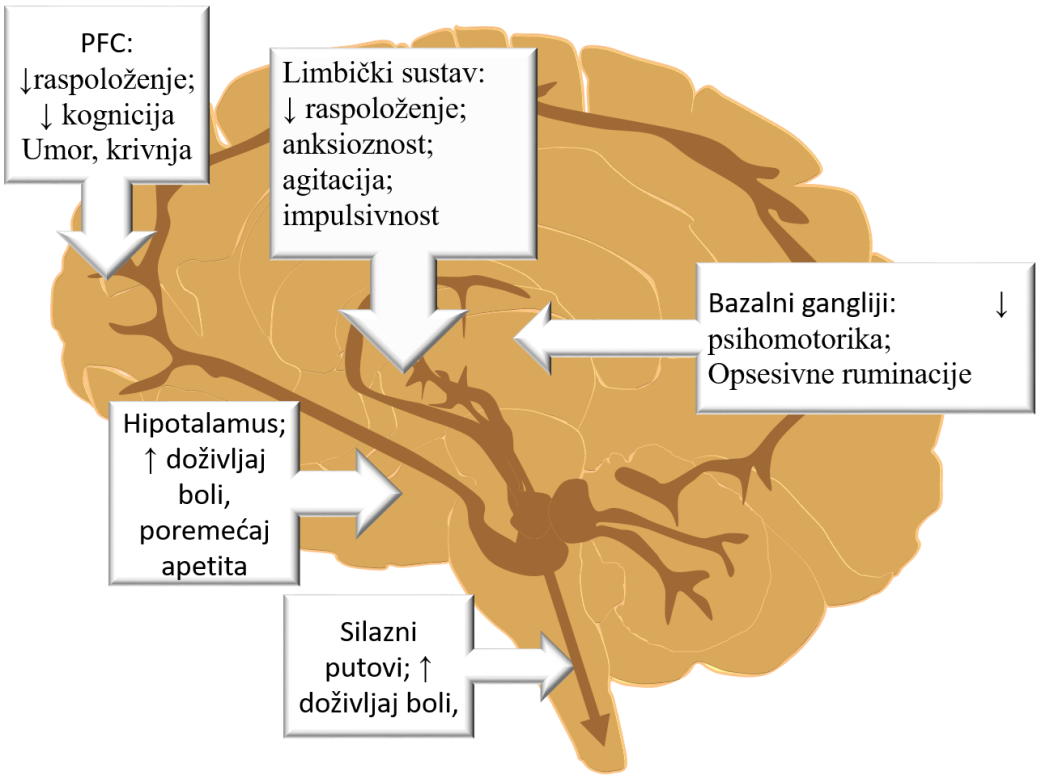
Od neurokemijskih teorija nastanka depresije najstarija je i najzastupljenija monoaminska hipoteza koja uzrokom depresije smatra sniženu koncentraciju monoamina: serotonina (hidroksitriptamina ili 5-HT-a), noradrenalina (NA) i dopamina (DA) (77). Osim te hipoteze u posljednje vrijeme istraživanja su usmjerena i na ulogu glutamata i GABA-e u nastanku depresivnog poremećaja. Dosadašnja pretklinička i klinička istraživanja na depresivnim sudionicima upućuje na prisutnost određenih deficita u ekscitatornim neuronima (glutamat) i inhibitornim interneuronima (GABA) (78).

Manjak monoamina može nastati zbog njihove smanjene produkcije iz aminokiselina iz kojih se sintetiziraju (noradrenalin i dopamin iz tirozina, a serotonin iz triptofana) ili pojačane razgradnje putem enzima koji razgrađuju te neurotransmitore, točnije monoaminooksidaze (MAO) tipa A ili B i katehol-O metil transferaze (COMT). Prva monoaminska teorija nastanka depresije nastala je još šezdesetih godina prošlog stoljeća kada je primijećeno da uzimanje rezerpina (lijeka za hipertenziju) dovodi do pojave depresivnih simptoma, odnosno da uzimanje iproniazida (lijeka za tuberkulozu) dovodi do pojave povišenog raspoloženja. Rezerpin, naime, djeluje na način da sprečava skladištenje neurotransmitora u presinaptičke vezikule čime se povećava njihova razgradnja, a iproniazid je MAO inhibitor, odnosno sprečava razgradnju serotonina (79, 80). Početna postavka prema kojoj je uzrok depresije u manjku navedenih

neurotransmitora, proširena je na hipotezu o monoaminskim receptorima. Prema njoj, zbog snižene koncentracije monoamina, dolazi do povećanja koncentracije postsinaptičkih monoaminskih receptora što zapravo dovodi do depresije. Tablica 2. prikazuje povezanost disfunkcije pojedinog monoaminskog sustava s pojavnošću pojedinoga depresivnog simptoma. Simptomi su opisani kao oni u kojima je reduciran pozitivan afekt ili pojačan negativan afekt (6). Slika 1. prikazuje povezanost simptoma depresije s pretpostavljenim smanjenjem serotoninske transmisije u pojedinim regijama mozga.

Tablica 2. Povezanost disfunkcije pojedinog monoaminskog sustava i pojave depresivnih simptoma

| monoamin | depresivni simptomi (reduciran pozitivan afekt) |
|---|---|
| dopamin + noradrenalin | sniženo raspoloženje, manjak zadovoljstva, smanjenje interesa, snižena energija, smanjena budnost, smanjeno samopouzdanje |
| monoamin | depresivni simptomi (pojačan negativan afekt) |
| noradrenalin + serotonin | depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, osjećaj straha, anksioznost, hostilnost, iritabilnost, osjećaj usamljenosti. |




Slika 1. Povezanost simptoma depresije s pretpostavljenim smanjenjem serotoninske transmisije u pojedinim regijama mozga (preuzeto iz: Šagud M.: Etiologija psihičkih poremećaja, u Begić D. (ur): Psihijatrija, Medicinska Naklada 2022, Zagreb, str. 72-82. Uz odobrenje autora).

#### 1.3.3.6. Neurotrofna teorija nastanka depresije i moždani neurotrofni čimbenik (BDNF)

Smatra se da nastanak depresije može biti povezan i s poremećenim provođenjem signala nakon vezanja monoamina za postsinaptičke receptore, odnosno poremećeni molekularni mehanizmi nizvodno od postsinapičkog receptora. Prema toj teoriji potencijalno je pogođena aktivacija BDNF proteina, ali i aktivacija gena koji kodira protein BDNF. Tako je postavljena neurotrofna teorija prema kojoj je uzrok nastanka depresije snižena koncentracija neurotrofnih čimbenika od kojih je najviše proučavan BDNF (6, 81).

## 1.4. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF)

BDNF je čimbenik uključen u diferencijaciju, plastičnost, rast, reparaciju i preživljavanje neurona poglavito u dijelovima mozga koji su zaslužni za kontrolu emocija i kognitivne funkcije (hipokampus) (82, 83). Sve više istraživanja povezuje promjene koncentracije BDNF-a i nastanak psihijatrijskih poremećaja, uključujući i depresivni poremećaj. Metaanaliza Molendijka i suradnika (2014) pokazala je da je periferna koncentracija BDNF-a u depresivnih bolesnika snižena (84). Postmortalno je, također, u depresivnih bolesnika pronađena snižena koncentracija BDNF-a (85, 86). Budući da BDNF prolazi krvno-moždanu barijeru (87) smatra se da koncentracija BDNF-a na periferiji (u krvi) većim dijelom (oko 70 do 80 %) ovisi o koncentraciji BDNF-a u središnjem živčanom sustavu (88). Periferni BDNF, koji je uskladišten većinom u trombocitima, lakše se može pratiti od središnjeg. Studije su pokazale sniženu koncentraciju serumskog i plazmatskog BDNF-a u pacijenata oboljelih od depresije (89). Studije na svinjama i štakorima pokazale su da koncentracija BDNF-a u plazmi odgovara koncentraciji BDNF-a u središnjem živčanom sustavu (90). BDNF se u plazmi nalazi u slobodnom obliku (91) i smatra se da je točniji pokazatelj koncentracije BDNF-a u središnjem živčanom sustavu od serumskog BDNF-a (92). Različiti čimbenici iz okoline također mogu utjecati na koncentraciju BDNF proteina. Metaanaliza s uključenom 21 studijom pokazala je povećanje koncentracije BDNF-a nakon terapije antidepresivima kod bolesnika koji su postigli djelomično poboljšanje ili potpunu remisiju, za razliku od onih koji nisu odgovorili na terapiju (93). Neke studije pokazale su povećanje koncentracije BDNF-a već nakon sedam dana terapije antidepresivima, a u većini studija liječenje je trajalo šest tjedana (93). Iako je studija napravljena na manjem broju sudionika, Tadić i suradnici pokazali su da porast BDNF-a već nakon prvog tjedna liječenja može predvidjeti odgovor na terapiju antidepresivima. Zbog

navedenog se postavlja pitanje, može li se BDNF potencijalno koristiti kao biomarker terapijskog odgovora u depresiji (94).

Smatra se da antidepresivi imaju utjecaj na provođenje signala za neurotrofne čimbenike, odnosno za njihovu pojačanu proizvodnju u hipokampusu (95). Koncentracija plazmatskog BDNF-a mijenja se prilikom određenih intervencija kod bolesnika oboljelih od depresivnog poremećaja (davanjem antidepresiva) (96), ali i kod zdravih pojedinaca (tjelovježba) (97). Kada nema specifičnih intervencija smatra se da je njegova koncentracija u zdravih sudionika stabilna (98).

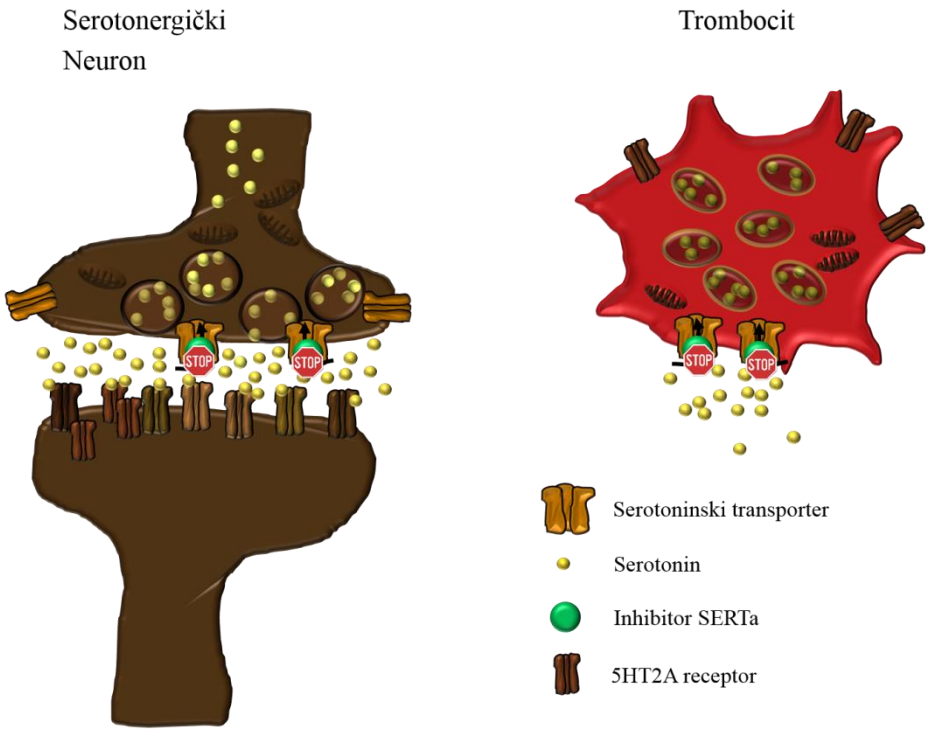
Osim povezanosti BDNF-a i depresivnog poremećaja, istraživanja su usmjerena i na ulogu BDNF-a u kognitivnom funkcioniranju. Provedena su pretklinička i klinička istraživanja koja povezuju BDNF i kogniciju. Studija na štakorima Zhanga i suradnika pokazala je da je BDNF snižen kod kognitivne disfunkcije, ali da njegova koncentracija nije povezana sa stupnjem kognitivnog oštećenja (99). Studija Braschija i suradnika pokazala je da intranazalna aplikacija BDNF-a dovodi do poboljšanja memorije u miševa kod kojih je inducirana neurodegeneracija (100). Klinička istraživanja većim su se dijelom temeljila na nalazima BDNF-a u shizofrenih bolesnika, zdravih starijih sudionika ili sudionika u posttraumatskom stresnom poremećaju (101, 102), a manje je istraživanja učinjeno o povezanosti depresije, kognitivne disfunkcije i koncentracije BDNF-a. Studija Mikoteita i suradnika pokazala je da su rani porast BDNF-a tijekom liječenja antidepresivima i poboljšanje kognitivnih funkcija u procesu liječenja povezani (103). Diniz i suradnici utvrdili su da je koncentracija serumskog BDNF-a snižena u starijih sudionika s depresivnim poremećajem i u zdravih sudionika s kognitivnom disfunkcijom za razliku od zdravih starijih sudionika bez kognitivne disfunkcije (104). U studiji Satomure i suradnika nije pronađena poveznica između kognitivnih simptoma u depresiji i koncentracije BDNF-a iako je u tom istraživanju gledana samo kognitivna podljestvica Hamiltonove ljestvice za depresiju (105).

### 1.5. Serotoninski sustav

Serotonin se sintetizira iz aminokiseline triptofana. Enzim triptofan hidoksilaza (TRH) pretvara L-triptofan u 5-hidroksitriptofan (5-HTP), a zatim enzim dekarboksilaza aromatskih kiselina pretvara 5-HTP u serotonin. Serotonin se zatim putem vezikularnog monoaminskog transportera (VMAT2) smješta u sinaptičke vezikule odakle se otpušta u sinaptičku pukotinu.

Na periferiji se sintetizira većinski dio serotonina, do 90 %, i to u enterokromafinim stanicama probavnog sustava, točnije tankog crijeva. U središnjem živčanom sustavu serotonin se sintetizira u rafe jezgrama. Iz rafe jezgara neuroni se projiciraju u brojna područja: kralježničku moždinu, mali mozak, frontalni korteks, hipotalamus, hipokampus i striatum (106, 107). Učinci serotonina manifestiraju se putem 15 tipova serotoninskih receptora koji su podijeljeni u 7 većih skupina. Iz sinaptičke pukotine serotonin se nakon djelovanja na receptore ponovno pohranjuje u presinaptički neuron putem SERT-a, a nakon pohrane se razgrađuje putem enzima monoaminooksidaze tipa A (MAO-A). Serotoninski receptori imaju brojne funkcije, bilo u središnjem živčanom sustavu ili u ostalim organskim sustavima.

Na periferiji se serotonin nakon otpuštanja i djelovanja pohranjuje u trombocitima također putem SERT-a. SERT je mjesto djelovanja antidepresiva te je predmet brojnih istraživanja na području psihofarmakologije. SERT u neuronima i trombocitima jednake je strukture, odnosno isti gen kodira za proizvodnju transportera u mozgu i na periferiji (108). Mehanizam pohrane serotonina u neuronima i trombocitima je jednak. Afinitet SERT-a za serotonin je gotovo istovjetan u neuronima i u trombocitima te su oba SERT-a inhibirana istim supstratima (109). Za učinak selektivnih inhibitora povratne pohrane serotonina (SIPPS-a ) potrebna je minimalna okupiranost SERT-a od 70 do 80 %. Studije su pokazale 80 – 90 % sniženje trombocitnog serotonina kod terapije SIPPS-ima (110, 111). Zbog svega se navedenoga trombociti i njihov serotoninski sustav koristi kao „surogat model“ kod istraživanja serotoninskog sustava u mozgu (112, 113). Usporedba serotoninskog sustava u serotoninskim neuronima i trombocitima prikazana je na Slici 2.




Slika 2. Usporedba serotoninskog sustava u serotoninskim neuronima i trombocitima. Nakon vezanja antidepresiva koji inhibira ponovnu pohranu serotonina dolazi do blokade SERT-a u objema strukturama (preuzeto iz: Šagud M.: predavanje za specijalizante psihijatrije, poslijediplomski studij Psihijatrija. Uz odobrenje autora).

Osim putem SERT-a koncentracija serotonina regulirana je i autoreceptorima 5-HT1A i 5-HT1B putem kojih dolazi do smanjene sinteze i otpuštanja serotonina ako je njegova koncentracija u sinaptičkoj pukotini previsoka (114).

5-HT1A receptori djeluju kao autoreceptori kada se nalaze na presinaptičkom neuronu, točnije u njegovu somatodendritičkom dijelu gdje reguliraju izlučivanje serotonina. Djeluju i kao heteroreceptori kada se nalaze na postsinaptičkom neuronu. Smatra se da postsinaptički receptori imaju ulogu u procesu učenja i pamćenja (115). Antagonizam presinaptičkih 5-HT1A i stimulacija postsinapitičkih 5-HT1A receptora teoretski dovodi do antidepresivnog učinka (116). Prilikom djelovanja SIPPS-a zbog blokade SERT-a isprva dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini te se taj serotonin veže na 5-HT1A autoreceptore u somatodendritičkom dijelu neurona čime šalje poruku da treba smanjiti otpuštanje serotonina iz neurona. Nakon duljeg uzimanja SIPPS-a dolazi do desentizacije odnosno smanjenja broja presinaptičkih 5-HT1A receptora čime je omogućeno da se potakne otpuštanje serotonina duž neurona, a nakon što je otpušten, može djelovati agonistički na postsinaptičke 5-HT1A receptore čime se ostvaruje antidepresivno i anksiolitičko djelovanje (117). Prilikom djelovanja agonista na presinapitčke 5-HT1A receptore u početku dolazi do smanjena otpuštanja serotonina u sinaptičku pukotinu, no s vremenom, jednako kao i kod djelovanja SIPPS-a, dolazi do desentizacije 5-HT1A receptora, i to samo na somatodendritičkom dijelu neurona presinaptičkih receptora, a broj postsinaptičkih 5-HT1A receptora ostaje nepromijenjen (118). Za razliku od navedenog potpuni neselektivni antagonisti 5-HT1A receptora dovode do blokade i presinaptičkih i postsinaptičkih receptora (119). Na taj način objašnjava se antidepresivni učinak 5-HT1A agonista.

5-HT1B receptori također se pojavljuju kao autoreceptori i heteroreceptori. U slučaju autoreceptora reguliraju otpuštanje serotonina slično kao i 5-HT1A receptori, odnosno akutni antagonizam na tim receptorima dovodi do povećanog otpuštanja serotonina, a zbog dugotrajne primjene SIPPS-a i posljedične povećane koncentracije serotonina dolazi do desentizacije tih receptora. Nekoliko studija pokazalo je da samo antagonizam na tim receptorima nije dovoljan za antidepresivan učinak, ali da potencijalno može pojačati učinak SIPPS-a (120). Kao heteroreceptori, 5-HT1B receptori smješteni na različitim tipovima neurona, oni reguliraju izlučivanje onih neurotransmitora na čijim se neuronima nalaze, odnosno glutamata, noradrenalina, dopamina i acetilkolina (121). U tom slučaju stimulacija 5-HT1B receptora mogla bi imati antidepresivno djelovanje (116). I dalje se razmatra optimalni učinak

antidepresiva na te receptore, te do sada učinjene studije prednost daju parcijalno agonističkom djelovanju (122). Studije su pokazale da čisti agonisti na tim receptorima, naime, izazivaju negativan kognitivni učinak (123, 124).

I 5-HT1D receptori funkcioniraju kao autoreceptori na aksonskim završetcima neurona gdje reguliraju otpuštanje serotonina te se antagonističko i agonističko djelovanje ostvaruje kao i u slučaju 5-HT1A odnosno 5-HT1B receptora. Antagonizam na 5-HT2A receptorima ima antidepresivan učinak što je u kliničkoj praksi vidljivo u poboljšanju depresivnih simptoma prilikom augmentacije SIPPS-a atipičnim antipsihoticima koji djeluju na taj način (125). Smatra se da agonizam na tim receptorima može imati povoljan učinak na učenje i pamćenje (126). Istraživanja su pokazala da i agonizam i antagonizam na 5-HT2C receptorima mogu imati antidepresivni učinak, ovisno o regiji mozga gdje se oni nalaze (116).

5-HT3 receptori locirani su u moždanom deblu i gastrointestinalnom sustavu te njihova aktivacija izaziva povraćanje, mučninu i proljev, dakle neželjene nuspojave pojedinih antidepresiva, a antagonizam ih suzbija (127). Također, dokazano je da antagonističko djelovanje na tim receptorima ima antidepresivno djelovanje (128) odnosno da antagonizam na tim receptorima u kombinaciji s inhibicijom SERT-a dodatno povećava koncentraciju serotonina nastalu inhibicijom SERT-a (129, 130). Brojni interneuroni u mozgu regulirani su putem 5-HT3 receptora pa njegova blokada može dovesti i do porasta koncentracije serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilkolina i histamina (6).

Agonizam na 5-HT4 receptorima ima prokognitivno i antidepresivno djelovanje (131).

Ulogu 5-HT5A i 5-HT6 receptora u depresiji još je potrebno istražiti (116), iako za sada studije pokazuju da agonizam na 5-HT6 receptorima ima određen antidepresivni učinak (132, 133), a da antagonizam ima prokognitivne učinke (134).

Studije na animalnim modelima pokazale su da antagonizam na 5-HT7 receptorima kao i izbacivanje gena u miševa, koji kodira za proizvodnju tog receptora, ima antidepresivno djelovanje (135, 136).

### 1.6. Enzim monoaminooksidaza (MAO)

Enzim monoaminooksidaza (MAO) sudjeluje u razgradnji monoamina, a javlja se u dvjema izoformama, MAO-A i MAO-B. Ti enzimi sastavni su dio vanjske membrane mitohondrija, a

razlikuju se po supstratima koje razgrađuju te po različitom smještaju u tkivima. MAO-A pretežno se nalazi u placenti, žuči i jetri, iako se nalazi i u mozgu, te razgrađuje noradrenalin i serotonin. MAO-B pretežno se nalazi u mozgu, jetri i trombocitima, a razgrađuje u prvom redu benzilamin i feniletilamin. Obje forme razgrađuju dopamin i tiramin (137, 138). Noradrenalinski i dopaminski neuroni sadrže obje izoforme, iako je aktivnost MAO-A dominantna. Serotoninski neuroni sadrže samo MAO-B (6). U trombocitima postoji isključivo MAO-B podtip (139). Pokazano je da su trombocitna MAO-B i MAO-B u moždanoj kori slične strukture (140). Nakon otkrića djelovanja MAO pedesetih godina prošlog stoljeća predstavljena je prva generacija antidepresiva, MAO inhibitori. Iako su kao lijekovi učinkoviti, MAO inhibitori danas nisu prvi izbor u liječenju depresije zbog niza nuspojava te ograničenja u prehrani kojih se potrebno pridržavati prilikom njihova uzimanja. Oni mogu biti selektivni što znači da djeluju na samo jednu izoformu ili neselektivni – kada djeluju na obje izoforme jednako. Selektivnost je također povezana s dozom pa tako ona postoji kod manjih doza, a kod većih se doza može izgubiti (141). S obzirom na različite supstrate dviju izoforma, antidepresivni učinak nije moguć kod selektivne inhibicije MAO-B enzima. Selektivni MAO-B inhibitori, selegilin i rasagilin odobreni su za liječenje Parkinsonove bolesti te mogu pojačati učinak levodope. Kod inhibicije obiju izoforma teoretski bi se stvorio najjači antidepresivni učinak jer bi se podignula koncentracija svih triju monoamina. Iako je selegilin u niskim dozama selektivni ihibitor MAO-B enzima, u većim dozama inhibira obje izoforme te bi bila potrebna prehrambena ograničenja prilikom njegove primjene. S obzirom na navedeno razvijen je transdermalni oblik lijeka koji zaobilazi žuč i MAO-A inhibiciju na tom putu. Inhibicija se događa u mozgu i blokadom obiju izoforma postiže se snažan antidepresivni učinak što je potvrdila i metaanaliza placebo kontroliranih studija (142). Antidepresivni učinak putem inhibicije monoaminooksidaze stoga i danas na određen način pronalazi mjesto u liječenju depresije, pogotovo u liječenju terapijski rezistentne depresije (141). U Europi i u Hrvatskoj selegilin nije registriran u obliku transdermalnog flastera, već samo u obliku tableta te je u takvom obliku indiciran samo u liječenju Parkinsonove bolesti.

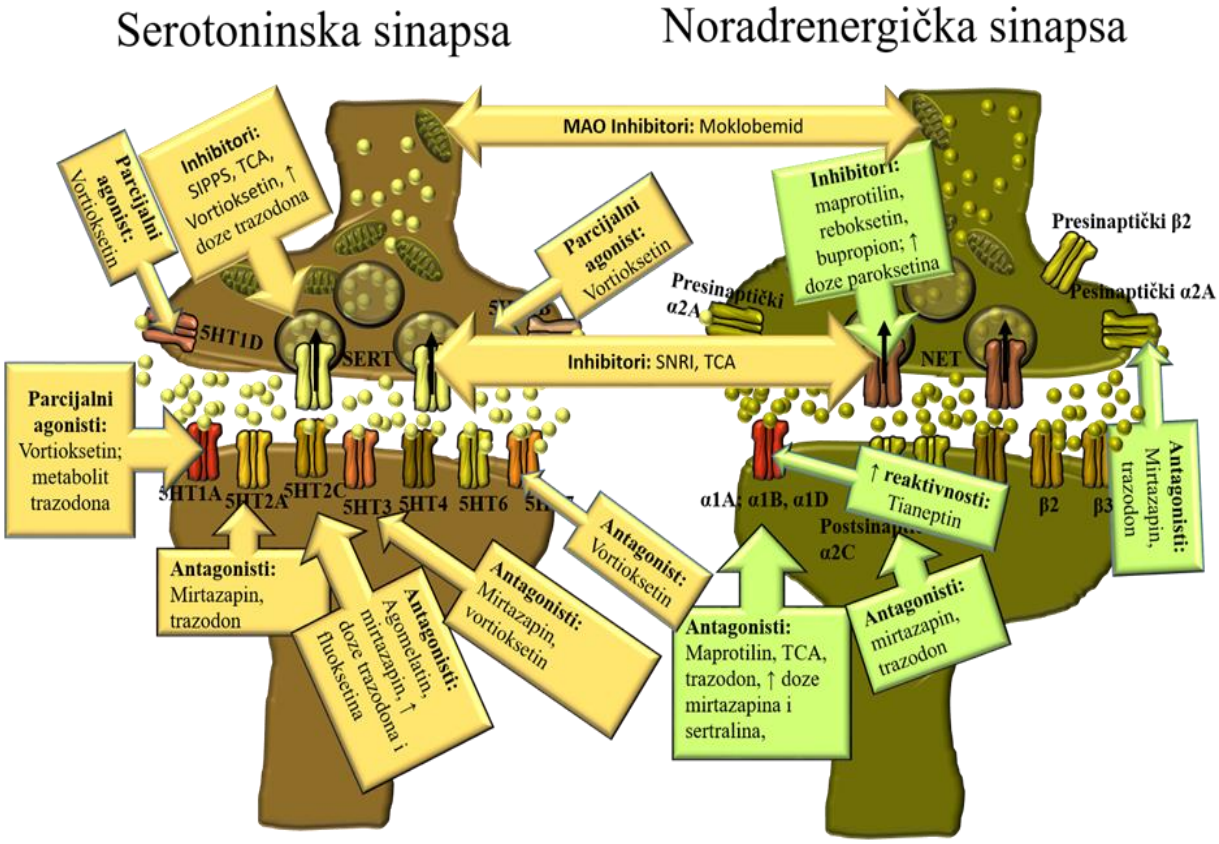
Iako su istraživanja o aktivnosti MAO-B u osoba s depresijom malobrojna, nedvojbena je činjenica da je aktivnost tog enzima povišena u neurodegenerativnim bolestima. Naime, prilikom razgradnje monoamina stvara se i vodikov peroksid, pri čemu je moguća i njegova konverzija u vodikove slobodne radikale, koji su neurotoksični, jer izazivaju oksidativni stres. Budući da je mozak vrlo osjetljiv na oksidativni stres, posljedica povećane aktivnosti MAO-B

je neurodegeneracija pa je aktivnost tog enzima povišena u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti (143, 144).

Kolektivno, ti podatci iz literature navode na zaključak da iako selektivna inhibicija MAO-B nije dostatna za antidepresivni učinak, s obzirom na neuroprotektivni učinak MAO-B inhibitora u neurodegenerativnim bolestima (145), ostaje otvoreno pitanje može li inhibicija MAO-B imati korisne učinke u bolesnika s depresijom.

## 1.7. Liječenje depresije

Kao u svim psihijatrijskim poremećajima, tako i u depresiji, liječenje je sveobuhvatno odnosno uključuje psihoterapijski i farmakoterapijski pristup. Kod farmakoterapijskog pristupa u liječenju depresije glavni lijekovi izbora su antidepresivi iako se prema potrebi dodatno mogu uključiti i lijekovi drugih skupina, primjerice anksiolitici. Postoji nekoliko skupina antidepresiva koje se međusobno razlikuju prema mehanizmima djelovanja. Antidepresivi mogu djelovati na način da blokiraju monoaminske transportere koji se nalaze na presinaptičkim neuronima, i to SERT, noradrenalinski transporter (NET) ili dopaminski transporter (DAT). Drugi mehanizam djelovanja antidepresiva je putem MAO inhibicije koji sudjeluje u razgradnji monoamina, a treći putem vezivanja i djelovanja na serotoninske i noradrenalinske receptore. Mehanizam djelovanja većine antidepresiva pokazuje Slika 3., a Tablica 3. prikazuje njihovu podjelu prema skupinama.




Slika 3. Mehanizam djelovanja antidepresiva koji utječu na različite strukture u monoaminskoj sinapsi (preuzeto iz: Šagud, M., Mihaljević-Peleš, A.: priručnik Antidepresivi u kliničkoj praksi, Zagreb: Medicinska naklada, 2020. Uz odobrenje autora).

Tablica 3. Podjela antidepresiva prema mehanizmu djelovanja

| Skupina antidepresiva | Mehanizam djelovanja | Predstavnici |
|---|---|---|
| Triciklički antidepresivi (TCA) | Inhibicija serotoninskog transportera (SERT) i noradrenalinskog transportera (NET), ali i djelovanje na druge sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokada natrijevih kanala, te adrenergičkih α1 receptora) | Amitriptilin<br>Dezipramin*<br>Dotiepin*<br>Imipramin*<br>Klomipramin*<br>Maprotilin<br>Nortriptilin*<br>Protriptilin* |
| Inhibitori monoaminooksidaze (MAO I) | Inhibicija MAO-A:↑ razine serotonina, noradrenalina i dopamina<br>Inhibicija MAO-B:↑ razine dopamina | Neselektivni i ireverzibilni:<br>Fenelzin*<br>Selektivni i reverzibilni:<br>Inhibitori MAO-A: Moklobemid<br>Inhibitori MAO-B: Selegilin* |
| Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) | Blokada SERT-a ↑ koncentracije serotonina u sinapsi | Citalopram<br>Escitalopram<br>Fluoksetin<br>Fluvoksamin<br>Paroksetin<br>Sertralin |
| Blokatori ponovne pohrane noradrenalina | Blokada NET-a, te ↑ koncentracije noradrenalina u sinapsi | Reboksetin |

| | | |
|---|---|---|
| Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) | Blokada SERT-a i NET-a, te ↑ koncentracije serotonina i noradrenalina u sinapsi | Desmetilvenlafaksin*<br>Duloksetin<br>Levomilnacipram*<br>Milnacipram*<br>Venlafaksin |
| Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI) | Blokada NET-a i DAT-a, te ↑ koncentracije noradrenalina i dopamina u sinapsi | Bupropion |
| Noradrenalinski i specifični serotoninski (NASSA) antidepresivi | Blokatori serotoninskih 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, te noradrenalinskih α2 receptora | Mirtazapin, Mianserin * |
| Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI) | Blokatori (slabiji) SERT-a, i serotoninskih receptora | Trazodon<br>Nefazodon* |
| Modulatori unosa serotonina | Indirektan utjecaj na dopaminski i glutamatni sustav | Tianeptin |
| Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT2C receptora | Agonizam na melatoninske receptore (MT) tipa 1 i 2 i neizravan utjecaj na dopaminski sustav | Agomelatin |
| Inhibitori SERT-a i dodatni učinak na serotoninske receptore | Inhibicija ponovne pohrane serotonina, te učinci na nekim serotoninskim receptorima (antagonizam, agonizam, parcijalni agonizam) | Vortioksetin<br>Vilazodon* |

| | | |
|---|---|---|
| Antidepresivi koji djeluju na glutamatni sustav | Antagonizam glutamatnih NMDA receptora | Esketamin |
| ↑ oslobađanja dopamina | Stimulacija presinaptičkih dopaminskih receptora | Male doze sulpirida |

*Ne nalaze se na hrvatskom tržištu

Preuzeto iz: Šagud, M-Mihaljević-Peleš, A. priručnik: Antidepresivi u kliničkoj praksi, Zagreb: Medicinska naklada, 2020. Uz odobrenje autora.

Iako im je glavni mehanizam djelovanja jednak, lijekovi unutar jedne skupine međusobno se razlikuju u još manjoj mjeri. Kada se zbog uzimanja farmakoterapije prisutni simptomi umanje za 50 % smatra se da je došlo do odgovora na terapiju, a ako dođe do nestanka gotovo svih simptoma, nastaje remisija (6). Kada remisija traje dulje od šest mjeseci smatra se da je nastupio oporavak (6). Prema podatcima iz STAR*D studije, u liječenju depresivnog poremećaja, potpunu remisiju prilikom prvog izbora antidepresiva postiže približno trećina pacijenata (146). Naknadnom promjenom antidepresiva ili dodavanjem ostalih psihofarmaka u konačnici remisiju postiže do 70 % pacijenata (146). Što je kasniji tijek liječenja u kojemu je postignuta remisija, veća je šansa za ranijim relapsom bolesti (146). Izostanak potpune remisije i veća učestalost relapsa teško narušavaju funkcioniranje bolesnika na obiteljskom, poslovnom i socijalnom planu i dovode do većih troškova za zdravstveni sustav. Zbog navedenog postoji potreba što ranijeg odabira najbolje moguće terapije u liječenju depresivnog poremećaja. Bolje razumijevanje etiologije depresivnog poremećaja pridonijet će i adekvatnijem liječenju bolesnika, njihovoj boljoj suradljivosti i u konačnici boljem ishodu liječenja.

### 1.7.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Najraširenija skupina antidepresiva, koja je već dugo godina u uporabi, su SIPPS-i. Pripadnicima te skupine zajedničko je da svi blokiraju SERT. SERT regulira koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini na način da pohranjuje serotonin u presinaptički neuron i time

smanjuje njegovu koncentraciju u pukotini. Kada je SERT blokiran antidepresivom dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini. SIPPS-i djeluju s odmakom od dva do četiri tjedna te nakon tog perioda počinjemo vidjeti njihovo djelovanje. To je objašnjeno time što povećana koncentracija serotonina, koja nastaje blokadom SERT-a, vezanjem na 5-HT1A autoreceptore inicijalno sprečava daljnje otpuštanje serotonina. Postupno dolazi do smanjena broja 5-HT1A receptora koji time gube ulogu sprečavanja otpuštanja serotonina u sinaptičku pukotinu za što je potrebno navedeno vrijeme. Dodatnu ulogu u toj regulaciji imaju i 5-HT1B autoreceptori. (147, 148) Budući da je SERT ključni čimbenik u regulaciji koncentracije serotonina u neuronima, ali i u krvi jer se nalazi i u trombocitima, određivanje koncentracije trombocitnog serotonina koristi se kao pokazatelj funkcije SERT-a na trombocitima. Pokazano je da određeni SIPPS-i dovode do smanjenja koncentracije trombocitnog serotonina (110, 111). Smatra se da je SERT u membrani trombocita jednak onome u neuronima te da je sniženje koncentracije trombocitnog serotonina neizravni pokazatelj veličine inhibicije SERT-a (129). S obzirom na navedeno učinak antidepresiva na SERT te suradljivost depresivnih bolesnika u uzimanju antidepresiva, može se jednostavno pratiti putem promjene koncentracije trombocitnog serotonina.

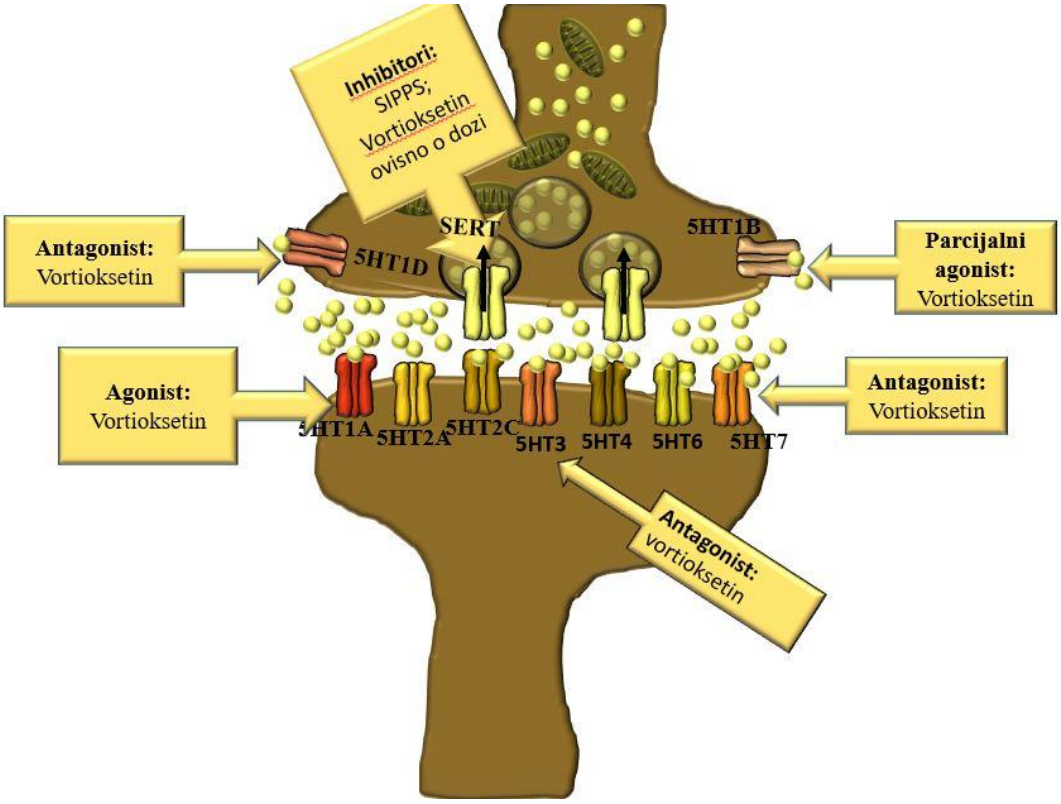
#### 1.7.1.1. Escitalopram

Escitalopram je lijek koji pripada skupini SIPPS-a i od svih pripadnika grupe ima najmanje nuspojava. Njegovo djelovanje ograničeno je samo na SERT čiji je jak inhibitor, stoga se smatra najtipičnijim SIPPS-om unutar generacije. (149, 150). U liječenju depresivnog poremećaja koriste se doze od 5 do 20 mg. Uobičajena početna doza je 10 mg, a lijek se uzima peroralno jednom dnevno (151). Većina nuspojava je blaga; najčešće je to seksualna disfunkcija, gastrointestinalni problemi poput mučnine i povraćanja, znojenje, umor, nesanica (152). SIPPS-i su se pokazali učinkovitim lijekovima u liječenju depresije u brojnim studijama (153, 154), no kod otprilike 30 % bolesnika unatoč uspješnu liječenju zaostaje kognitivna disfunkcija (155).

### 1.7.2. Vortioksetin

Vortioksetin je noviji antidepresiv multimodalnog djelovanja, odobren 2013. godine za liječenje depresivnog poremećaja (156). Koristi se u dozama od 5 do 20 mg. Preporučena početna doza je 10 mg, a lijek se uzima peroralno jednom dnevno (157). *In vitro* studije te rezultati dobiveni na animalnim modelima pokazali su da vortioksetin različito utječe na serotoninski (5-HT) sustav: antagonistički na 5-HT1D, 5-HT3, 5-HT7, parcijalno agonistički na 5-HT1B, agonistički na 5-HT1A receptore i inhibicijski na SERT (158, 159, 130). Za razliku od SIPPS-a, učinak vortioksetina samo je djelomično povezan s blokadom SERT-a, a ostatak djelovanja ostvaruje se putem serotoninskih receptora. Slika 4. prikazuje mehanizam djelovanja SIPPS-a (uključujući i escitalopram) i vortioksetina u serotoninskoj sinapsi te njihove sličnosti i razlike.

Studije provedene na štakorima pokazale su da vortioksetin poglavito djeluje na SERT i 5-HT3 receptore u nižim dozama, a učinak na ostale receptore vidljiv je pri granično visokim dozama. S obzirom na to da je kod štakora prisutan manji afinitet voritoksetina za 5-HT1A receptore nego kod ljudi, moguće je da je njegov utjecaj kod štakora podcjeljen (160). Posebice se s utjecajem na memoriju povezuje antagonizam na 5-HT3 i 5-HT7 te agonizam na 5-HT1A receptorima (157). Tablica 4. prikazuje receptore na koje djeluje vortioksetin te njihove funkcije i učinak u središnjem živčanom sustavu (121).




Slika 4. Mehanizam djelovanja SIPPS-a (uključujući i escitalopram) i vortioksetina u serotoninskoj sinapsi: sličnosti i razlike (prilagođeno prema: Nedić Erjavec G, Šagud M, Nikolac Perković M, Švob Strac D, Konjevod M, Tudor L, i sur. Depression: Biological markers and treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;105:110139. Uz odobrenje autorice prof. dr. sc. Marine Šagud).

Tablica 4. Učinak serotoninskih receptora na koje djeluje vortioksetin u središnjem živčanom sustavu (121)

| **Receptor** | **Učinak i funkcije u središnjem živčanom sustavu** |
|---|---|
| 5-HT1A | raspoloženje, anskioznost, agresivnost, impulzivnost, ovisnosti, apetit, socijabilnost, seksualno ponašanje, mučnina, povraćanje, disanje, termoregulacija, spavanje |
| 5-HT1B | agresija, anksioznost, učenje, ovisnosti, memorija, motorika, raspoloženje, seksualno ponašanje |
| 5-HT3 | anksioznost, ovisnosti, mučnina, povraćanje, učenje, memorija |
| 5-HT7 | anksioznost, memorija, učenje, respiracija, spavanje, termoregulacija |
| 5-HT1D | anksioznost, motorika |

## 2. HIPOTEZA

Primjena vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika će dovesti do podjednakog porasta koncentracije BDNF-a u plazmi i podjednakog poboljšanja depresivnih i kognitivnih simptoma dok će primjena vortioksetina dovesti do manjeg pada koncentracije trombocitnog serotonina u odnosu na escitalopram.

# 3. CILJEVI RADA

## 3.1. Opći ciljevi

1. Istražiti učinke vortioksetina i escitaloprama na koncentracije BDNF-a u plazmi, serotonina u trombocitima i na aktivnost trombocitne MAO-B u depresivnih bolesnika i međusobno ih usporediti.

2. Utvrditi učinke vortioksetina i escitaloprama na kognitivne i depresivne simptome u depresivnih bolesnika i međusobno ih usporediti.

## 3.2. Specifični ciljevi

1. Istražiti postoji li povezanost porasta koncentracije BDNF-a u plazmi i pada koncentracije trombocitnog serotonina s poboljšanjem depresivnih i kognitivnih simptoma u depresivnih bolesnika.

2. Utvrditi povezanost promijenjene koncentracije BDNF-a u plazmi, serotonina u trombocitima i aktivnost trombocitne MAO-B s dobrim ili lošim odgovorom na liječenje nakon primjene vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika.

# 4. MATERIJALI I METODE

## 4.1. Sudionici

Ovo prospektivno randomizirano kliničko istraživanje obuhvatilo je 121 sudionika. Sudionici su bili uključeni u istraživanje u razdoblju od 2015. do 2019.godine, a prilikom uključivanja bili su nasumično raspodijeljeni u dvije skupine: jednu koja je bila liječena vortioksetinom i drugu koja je bila liječena escitalopramom. Dijagnozu je postavio psihijatar prema kriterijima u sklopu službenih klasifikacija, odnosno MKB-10 i DSM-5. Sudionici su bili stacionarno ili ambulantno liječeni u Klinici za psihijatriju Vrapče ili Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb. Uključni kriteriji bili su: dijagnoza prve depresivne epizode ili depresivne epizode u sklopu povratnog depresivnog poremećaja, bolesnici stariji od 18 godina, bolesnici koji su najmanje mjesec dana bez terapije antidepresivima ili do sada neliječeni bolesnici.

Isključni kriteriji bili su: prisustvo psihotičnih simptoma uključujući i depresivnu epizodu s psihotičnim elementima, infekcije respiratornog trakta, liječenje triptofanom, gospinom travom, stabilizatorima raspoloženja, antipsihoticima, hormonskom nadomjesnom terapijom i opioidnim analgeticima unatrag mjesec dana, svakodnevno uzimanje benzodiazepina; terapija fluoksetinom trebala je biti isključena najmanje šest tjedana prije uključenja u studiju, rezistencija na dosadašnje liječenje, dijagnoza drugih komorbidnih psihotičnih poremećaja, bipolarni afektivni poremećaj, ovisnost o alkoholu i drogama, obuzeto-prisilni poremećaj, poremećaj hranjenja, demencija i druge neurodegenerativne bolesti, teške somatske bolesti, nedovoljno kontrolirana arterijska hipertenzija, dijabetes i bolesti štitne žlijezde, psihoterapija izuzev uobičajenog suporta koji je i inače sastavni dio svakog psihijatrijskog pregleda i koji je bio jednak u objema skupinama sudionika.

U istraživanje su bile uključene samo osobe koje su potpisale informirani pristanak za sudjelovanje. Istraživanje je u potpunosti provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom te ga je odobrilo i Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb, Etičko povjerenstvo Klinike za psihijatriju Vrapče i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

## 4.2. Klinički dio istraživanja

Klinički podatci nisu bili poznati suradnicima u laboratoriju do samog završetka istraživanja, kao što ni rezultati analize uzete krvi nisu bili poznati psihijatru koji je provodio evaluaciju psihičkog stanja do samog završetka istraživanja.

### 4.2.1. Sociodemografski i klinički podatci

Prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, bračni status, radni status, stupanj obrazovanja, broj epizoda depresije, podatci o ranije primijenjenoj farmakoterapiji, ukupna duljina trajanja depresivnog poremećaja, obiteljska anamneza na psihijatrijske bolesti, broj pokušaja suicida, psihijatrijski komorbiditeti, somatski komorbiditeti, terapija za somatske bolesti, podatci o ranije preboljenim somatskim bolestima, navike pušenja cigareta, konzumacije alkohola i broj popušenih cigareta u jednom danu.

### 4.2.2. Procjena težine simptoma

Klinička procjena simptoma učinjena je pomoću ocjenskih ljestvica za depresiju. Budući da je postavljanje dijagnoze u psihičkim bolestima pa tako i u depresiji temeljeno na kliničkoj slici, u svakodnevnom se kliničkom radu koriste ocjenskim ljestvicama za depresiju da bi procjena psihičkog stanja bolesnika bila što objektivnija. Postoje samoocjenski upitnici gdje bolesnik sam odgovara na postavljena pitanja vezana za svoje simptome te ocjenske ljestvice u kojima psihijatar provodi intervju s bolesnikom i za koje se smatra da su objektivnije. Jedne od najčešće korištenih takvih ljestvica su Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (engl. *Hamilton rating scale for depression* ili HAMD-17) i Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za depresiju (MADRS) (engl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) koje su korištene u ovom istraživanju. Hamiltonova ljestvica može imati 21 (HAMD-21) i 17 (HAMD-17) pitanja, no kraća verzija češće se rabi. Prema konačnom zbroju bodova u HAMD-17 ocjenskoj ljestvici depresivna epizoda klasificira se kao laka (od 8 do 18 bodova), srednje teška (18 do 25 bodova) ili kao teška (kada ukupan zbroj bodova prelazi 25) (161, 162). MADRS ocjenska ljestvica je ljestvica osjetljiva na promjenu, često se koristi u farmakološkim studijama, odnosno njome se prati učinak antidepresivne terapije (163). Smatra se da u praćenju odgovora na farmakoterapiju ima određenu prednost prema HAMD ljestvici te da bolje obuhvaća atipične simptome

depresije, dok su HAMD ljestvicom obuhvaćeniji vegetativni simptomi. Ljestvica sadrži 10 čestica u kojima se prisutnost svakoga simptoma ocjenjuje brojevima do maksimalno šest. Prema konačnom zbroju bodova depresija se klasificira kao laka (od 7 do 19 bodova), kao srednje teška (od 20 do 34) ili kao teška (iznad 35 bodova) (164 – 166).

### 4.2.3. Procjena kognitivnih simptoma

Za procjenu kognitivnih simptoma koristila se grupa testova: test verbalne fluentnosti, test numeričkog pamćenja iz Wechslerova testa inteligencije te subtest šifriranja (psihomotorne brzine) iz Wechslerova testa. Kognitivno testiranje provodio je klinički psiholog.

Test verbalne fluentnosti ili F-A-S test inicijalno je bio uključen kao subtest upitnika za afaziju neurosenzornog centra (167). Provodi se tako što sudionik mora navesti što veći broj riječi unutar određenoga vremenskog intervala koje započinju navedenim slovima (fonemska fluentnost). Obično se, kao što je to bio slučaj i u ovom istraživanju, uzima interval od jedne minute. Izgovorene se riječi potom zbrajaju u rezultat. Najčešće se zbrajaju riječi izgovorene sa sva tri početna slova zajedno, a tako je učinjeno i u našem istraživanju. Testovi verbalne fluentnosti koriste se za procjenu izvršnih funkcija. Verbalna, a posebno fonemska fluentnost zahtijeva da su izvršne funkcije održane, da je moguće započinjanje i održavanje zadatka kao i organiziranje informacija na način da ih povlačimo iz memorije (168).

Test numeričkog pamćenja dio je Wechslerova testa inteligencije (169). Sudioniku se pročita niz brojeva koji on treba ponoviti, i to unaprijed i unatrag. Broj znamenaka se povećava svakim idućim nizom. Ponavljanje niza unaprijed mjeri pažnju (170), a ponavljanje niza unatrag radnu memoriju (171). Rezultati prikazuju broj znamenaka u posljednjem nizu unaprijed koji je sudionik uspješno ponovio, broj znamenaka u posljednjem nizu unatrag koji je uspješno ponovio te njihov ukupan zbroj.

Subtest šifriranja također je dio Wechslerova testa inteligencije (169). Provodi se tako što se sudioniku da papir na kojemu su navedeni brojevi od 1 do 9 s pripadajućim simbolima. U nastavku su napisani samo brojevi, a sudionik treba pojedinom broju pridružiti određeni simbol prema ranije zadanom ključu. Obično je zadatak potrebno obaviti u određenom vremenskom intervalu, 90 do 120 sekundi. Naši sudionici zadatak su obavljali unutar 120 sekundi. Broj točno pridruženih simbola brojevima ujedno čini i konačan rezultat. To je možda najčešće korišten test u neuropsihologiji zbog minimalna utjecaja obrazovanja, jezika i kulture na rezultat. Iako

je osjetljiv na kognitivnu disfunkciju, nije specifičan za određenu domenu kognicije. Osjetljiv je na promjene u radnoj memoriji, brzini procesuiranja i izvršnoj funkciji (172).

## 4.3. Eksperimentalni dio istraživanja

### 4.3.1. Obrada uzoraka krvi

Bolesnicima je uzeta krv (~8 ml) u vakuumske epruvete s 2 ml antikoagulansa koji sadrži limunsku kiselinu, natrijev citrat i dekstrozu (ACD, engl. *Acid Citrat Dextrose*).

Krv je uzimana u prijepodnevnim satima nakon čega su uzorci bili dostavljeni i obrađeni unutar nekoliko sati (obično do 4 sata) na Institutu *Ruđer Bošković* u Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju.

Uzorci krvi centrifugiraju se na 1100 x g u trajanju od 3 minute čime nastane supernatant, tj. plazma s trombocitima. Nakon toga slijedi ponovno centrifugiranje supernatanta na 5087 x g u trajanju od 15 minuta. Provedenim postupkom nastaje talog sa sedimentiranim trombocitima koji se ispire fiziološkom otopinom i ponovno centrifugira. Sedimentirani trombociti potom bivaju pohranjeni u frižider na -20 °C sve do postupka određivanja koncentracije trombocitnog serotonina.

### 4.3.2. Određivanje koncentracije BDNF-a u plazmi

Za određivanje koncentracije BDNF-a u plazmi korišten je komercijalno dostupan ELISA komplet tvrtke R&D Systems, Inc. (SAD i Kanada). Komplet sadrži rekombinantni BDNF eksprimiran u Sf21 stanicama i protutijela koja ga prepoznaju. Protein koji se mjeri veže se na monoklonalno protutijelo koje je imobilizirano na mikropločicu. Na taj se spoj potom dodaje drugo monoklonalno protutijelo konjugirano s enzimom. Slijedi niz ispiranja kojima se uklanja višak protutijela. Nakon toga doda se boja, a intenzitet boje govori nam o koncentraciji proteina koji je vezan na početku.

Korišteni su komercijalno dostupni ELISA kompleti tvrtke R&D Systems, Inc. (SAD i Kanada) - Quantikine® ELISA Human BDNF Immunoassay koji sadrže potrebne kemikalije: polistirensku mikropločicu s 96 jažica presvučenih mišjim monoklonalnim protutijelom koje veže BDNF; BDNF standard: liofilizirani rekombinantni humani protein BDNF; BDNF

konjugat: mišje monoklonalno protutijelo koje veže BDNF konjugirano s peroksidazom iz hrena; razrjeđivač kompleta RD1S (engl. Assay Diluent RD1S): puferirana proteinska baza; kalibrirajuća otopina za razrjeđivanje RD6P: životinjski serum; pufer za ispiranje: 25x koncentriran; reagens za bojenje A; stabilizirani vodikov peroksid; reagens za bojenje B: stabilizirani kromogen tetrametilbenzidin i otopina za zaustavljanje reakcije: 2N sumporna kiselina te adhezivne folije za prekrivanje mikroploča.

Prije određivanja koncentracije BDNF-a uzorci su centrifugirani 10 min na 10 000 g (4 °C) u svrhu uklanjanja eventualnih ostataka trombocita, potom su četiri puta prorijeđeni kalibrirajućom otopinom za razrjeđivanje RD6P koja je dio ELISA kompleta. Mikroploče presvučene monoklonalnim protutijelom koje na sebe veže BDNF služe za određivanje koncentracije. U jažicu se doda 100 µl razrjeđivača kompleta RD1S nakon čega se doda 50 µl uzoraka plazme ili 50 µl prethodno pripremljenih razrjeđenja BDNF standarda. Dobivena je serija standarda razrjeđenja različitih koncentracija BDNF proteina.

Uzorci plazme i standardi stavljaju se u jažice u duplikatima, a u dvije se doda i negativna kontrola, tj. 50 µl kalibrirajuće otopine za razrjeđivanje RD6P. Mikroploča se potom prekriva folijom nakon čega odstoji na sobnoj temperaturi dva sata. U svaku jažicu dodaje se po 100 µl BDNF konjugata, odnosno drugo monoklonalno protutijelo koje specifično prepoznaje BDNF i na koje je vezana peroksidaza iz hrena. Slijedi inkubacija od sat vremena na sobnoj temperaturi nakon čega se naprave tri ispiranja s po 400 µl razrijeđena pufera za svaku jažicu. Time se ispire višak monoklonalnog protutijela nakon čega slijedi sušenje dekantiranjem. Supstratna otopina nastala miješanjem reagensa A i B dodaje se u svaku jažicu. Mikroploča se inkubira u mraku idućih 30 minuta nakon čega se dodaje otopina za zaustavljanje reakcije te se unutar 30 min izmjeri apsorbancija uzoraka na ELISA čitaču (Thermo Labsystems Multiskan EX Microplate Reader, SAD) pri 450 nm, uz korekciju pri 570 nm. Naknadno je pomoću poznate koncentracije BDNF standarda, određena koncentracija BDNF-a u pojedinim jažicama.

### 4.3.3. Određivanje koncentracije trombocitnog serotonina

Koncentracija trombocitnog serotonina određena je spektrofluorimetrijski pomoću Varian Cary Eclipse spektrofluorimetra. Koncentracija trombocitnog serotonina korigirana je za vrijednost koncentracije ukupnih proteina u uzorku koja se određuje metodom prema Lowryju (173).

Potrebne kemikalije i otopine

- 10 % $ZnSO_4$
- 1 N NaOH
- 0,1 % L-cistein u 1M HCl
- 0.05 % ortoftalaldehid (OPT) u 10M HCl
- 1,13 mM matična otopina 5-HT koja sadrži 23,5 mg serotonina otopljenog u 50 ml 0,1 N HCl

Talogu trombocita doda se 1,5 ml deionizirane vode (re$H_2O$), talog se potom podigne i izmiješa na vorteks mješalici, a nakon toga trombociti se razbijaju soniciranjem (20 kHz, amplituda 8 x 10-3 mm tijekom 60 s). Takvi trombociti, uzorci standarda i slijepe probe (deionizirana voda) analiziraju se u duplikatima. Otapanjem 23,5 mg serotonina u 50 ml 0,1 M HCl nastane otopina serotonina. 100 µl takve početne otopine serotonina i 9,9 ml re$H_2O$ čine prvi standard. Drugi standard nastane razrjeđenjem 2,5 ml prvog standarda sa 7,5 ml re$H_2O$, treći razrjeđenjem 4 ml drugog standarda s 4 ml re$H_2O$, četvrti razrjeđenjem 3 ml trećeg standarda s 3 ml re$H_2O$, a peti razrjeđenjem 2 ml četvrtog standarda s 2 ml re$H_2O$. Na taj način dobije se pet standarda različitih koncentracija (2000 ng ml-1, 500 ng ml-1, 250 ng ml-1, 125 ng ml-1 i 63 ng ml-1). U plastične epruvete doda se 1,2 ml sonikata. Nakon toga se u sve epruvete, uključujući i standarde i slijepe probe, doda 1 ml 5 % otopine $ZnSO_4$. Svaki se uzorak nakon toga miješa i doda se 0,5 ml 1 mol dm-3 NaOH. Vorteks mješalicom sve se promiješa i ostavi 5 minuta da odstoji. Nakon stajanja slijedi centrifugiranje u trajanju od 15 minuta na 5087 x g na +4 °C. Prebaci se 2 ml supernatanta u set staklenih epruveta i doda se po 0,2 ml otopine L-cisteina i 1 ml otopine OPT-a. Epruvete se zatim kuhaju u kipućoj vodi 10 minuta. Pri zagrijavanju dolazi do reakcije serotonina i OPT-a pri čemu nastaje stabilni fluorofor. Da bismo spriječili oksidaciju serotonina doda se L-cistein. Koncentracija serotonina izračunava se prema standardima poznate koncentracije serotonina nakon oduzimanja vrijednosti fluorescencije slijepe probe i izražava se u nmol po mg trombocitnih proteina. Na taj se način pojačava prirodna fluorescencija serotonina, koja se mjeri spektrofotofluorimetrijskom metodom na spektrofotofluorimetru Varian Cary Eclipse pri valnim duljinama od 345 nm (ekscitacija) i 485 nm (emisija).

4.3.4. Određivanje aktivnosti trombocitne MAO-B

Aktivnost trombocitne MAO-B određivana je spektrofotofluorometrijski. Kinuramin je korišten kao supstrat.

Korištene kemikalije

- 0,736 mM kinuramin (Sigma Aldrich, SAD)
- 2 mM 4-hidroksikinolin (Sigma Aldrich, SAD)
- kiseli fosfatni pufer (0,5 M $NaH_2PO_4$ x $H_2O$) (Kemika, Hrvatska)
- lužnati fosfatni pufer (0,5 M $NaH_2PO_4$ x $H_2O$) (Kemika, Hrvatska)
- 1 M NaOH (Kemika, Hrvatska)

Trombociti, prethodno inkubirani u fosfatnom puferu, inkubirani su kinuraminom. Reakcija je prekinuta dodatkom NaOH. Deaminacijom kinuramina nastaje 4-hidroksikinolin (4-OH-kinolin) koji fluorescira. Intenzitet fluorescencije izmjeren je pomoću spektrofotofluorimetrijske metode (174). Standardi i prazne probe procesirane su istovjetno kao i uzorci u duplikatu.

Trombocitni se talog odmrzne na sobnoj temperaturi nakon čega se soniciranjem razaraju trombociti (20 kHz, amplituda 8 x 10-3 mm tijekom 60 s). Prazna proba i standardi koriste se za određivanje aktivnosti trombocitne MAO-B. Razgradni produkt kinuramina je 4-hidroksikinolin pa se kao standardi koriste 5 nM, 2,5 nM, 1,25 nM, 0,562 nM i 0,313 nM vodena otopina 4-hidroksikinolina. Sonicirani talog trombocita koristi se kao prazna proba. U staklenu epruvetu dodaje se 100 µl soniciranog taloga trombocita (uzorak i prazna proba) ili 100 µl standarda svake koncentracije. Nakon toga dodaje se 800 µl (uzorci i prazne probe) odnosno 900 µl (standardi) fosfatnog pufera (kiseli fosfatni pufer kojem je lužnatim fosfatnim puferom pH podešen na 7,4) te se sve izmiješa. U epruvete s uzorcima dodaje se potom 100 µl kinuramina. Sve epruvete stavljaju se na inkubaciju u vodenu kupelj na 37 °C tijekom sat vremena. Nakon inkubacije razgradnja kinuramina zaustavlja se dodatkom 2 ml hladne 1M otopine NaOH. U epruvete s praznim probama dodaje se 100 µl kinuramina. Intenzitet fluorescencije u uzorcima, standardima i praznim probama mjeri se na spektrofotofluorimetru Varian Cary Eclipse (Agilent technologies, SAD) uz ekscitaciju pri 310 nm i emisiju pri 380

nm. Aktivnost trombocitne MAO-B izračunava se prema fluorescenciji poznatih koncentracija 4-hidroksikinolina u standardima, a izražava se kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. Zato je potrebno provesti i određivanje koncentracije ukupnih proteina u istom tom uzroku koje se određuje metodom prema Lowryju (173).

### 4.3.5. Određivanje koncentracije trombocitnih proteina

Potrebne otopine

- 2 % $Na_2CO_3$
- 1 % $CuSO_4$
- ABC smjesa (2 % $Na_2CO_3$, 1 %... u omjeru 10 : 1 : 1)
- ABC smjesa priprema se iz otopina 1 + 2 + 3, u omjeru 50 : 0,5 : 0,5
- Folin reagens; komercijalno nabavljena otopina razrjeđuje se destiliranom vodom u omjeru 1 : 1 neposredno prije upotrebe
- Standardi se pripremaju iz matične otopine koja sadrži 50 mg goveđeg serumskog albumina (BSA) otopljena u 10 ml 0,1 M HCl

Koncentracija ukupnih trombocitnih proteina određena je metodom prema Lowryju (173) i svi se uzorci određuju u triplikatima. Prije samog postupka, pripremi se ABC smjesa te standardi različitih koncentracija. Otopina goveđeg serumskog proteina (BSA) služi kao standard. Matična otopina BSA dobije se otapanjem 5 mg BSA u 1 ml 0,1 mol dm-3 HCl. Standardi se pripreme razrjeđivanjem matične otopine BSA pomoću 0,1 mol dm-3 HCl. Prvi standard čini 200 µl matične otopine BSA i 200 µl 0,1 mol dm-3 HCl. Drugi standard nastane razrjeđenjem 200 µl prvog standarda s 200 µl 0,1 mol dm-3 HCl, a treći ponovnim razrjeđenjem drugog standarda. Na taj način dobiju se tri standarda različitih koncentracija (2,50 mg ml-1, 1,25 mg ml-1, 0,63 mg ml-1). U praznu probu doda se 10 µl 0,1 mol dm-3 HCl. Miješanjem 140 ml 2 % otopine $Na_2CO_3$, 1,4 ml 2 % otopine K-Na tartarata i 1,4 ml 1 % otopine $CuSO_4$ nastane ABC otopina. Trombociti razbijeni soniciranjem koriste se kao uzorci (20 kHz, amplituda 8 x 10-3 mm tijekom 60 s). Kao prazna proba koristi se 0,1 mol dm-3 HCl. U svaku epruvetu stavi se 10 µl uzorka, standarda ili 0,1 mol dm-3 HCl, i doda se 2 ml ABC smjese. Smjesa odstoji 10

minuta pa se u nju doda 0,2 ml Folin-Ciocalteau reagensa koji je razrijeđen vodom u omjeru 1 : 1. Koncentracija proteina u trombocitima mjeri se spektrofotometrijski, i to kao apsorbancija pri valnoj duljini od 700 nm nakon 30 minuta.

### 4.4. Statistička obrada podataka

Analiza veličine učinka, dovoljnog broja uzoraka i snage statističkog testa prije istraživanja (*a priori*) utvrđena je pomoću G**power* 3.1.6. testa.

Za statističku obradu rezultata korišten je statistički program Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Za sve korištene analize, razina značajnosti α postavljena je na 0,05, a svi korišteni testovi bili su dvosmjerni. Kolmogorov-Smirnovljev test rabljen je za utvrđivanje normalnosti razdiobe pojedinih parametara (demografskih, kliničkih, laboratorijskih). S obzirom na odstupanje veličine ispitivanih parametara od normalne razdiobe, klinički i demografski parametri te koncentracija trombocitnog serotonina, proteina BDNF u plazmi te aktivnost trombocitne MAO-B prikazani su kao medijan i interkvartilni raspon između 25. i 75. percentile.

Za usporedbu vrijednosti različitih istraživanih parametara, s obzirom na odstupanje od normalne razdiobe, rabljeni su odgovarajući neparametrijski statistički testovi. Kod usporedbe dviju nezavisnih grupa podataka korišten je Mann-Whitneyjev U test, a u slučaju usporedbe dviju zavisnih grupa korišten je Wilcoxonov test rangova zavisnih uzoraka (Wilcoxonov test). U slučaju usporedbe triju zavisnih grupa rabljena je Friedmanova dvosmjerna analiza varijance rangova (Friedmanov test).

Povezanost broja bodova na pojedinim psihometrijskim skalama i koncentracije trombocitnog serotonina, proteina BDNF u plazmi te aktivnosti trombocitne MAO-B određena je izračunavanjem Spearmanova koeficijenta korelacije (rs) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka. Distribucija kategoričkih podataka uspoređena je među pojedinim skupinama Hi-kvadrat testom.

# 5. REZULTATI

## 5.1. Demografski podatci

U istraživanje je bio uključen ukupno 121 bolesnik s dijagnozom depresivnog poremećaja ili dijagnozom prve depresivne epizode. Ukupno je bilo uključeno 148 sudionika od kojih je 121 završilo istraživanje. Od toga je 61 sudionik bio liječen vortioksetinom (44,3 % muškaraca), a 60 escitalopramom (23,3 % muškaraca).

Od 27 sudionika koja nisu završila istraživanje, najveći broj, njih 20 nije se pojavilo na zakazanoj kontroli zbog nepoznatih razloga ili su javili da zbog određenih osobnih razloga na nju ne mogu doći. Od tih 20 sudionika, 15 ih je bilo raspoređeno u skupinu sudionika koja je uzimala escitalopram, a 5 u skupinu koja je uzimala vortioksetin. Dva sudionika su nakon uključenja u studiju povukli pristanak za daljnje istraživanje (jedna sudionica nije pristala na vađenje krvi, a druga na rješavanje kognitivnih testova). Obje su bile raspoređene u skupinu koja će dobivati vortioksetin. Kod 2 sudionika došlo je do značajna pogoršanja simptoma nakon uvođenja terapije zbog čega se pokazala potreba za uvođenjem dodatne terapije. Oba sudionika bila su raspoređena u skupinu koja je uzimala escitalopram. Dva sudionika prijavila su nuspojave na lijek, jedan od njih uzimao je vortioksetin, a žalio se na mučninu i povraćanje, a drugi koji je uzimao escitalopram žalio se na palpitacije.

Tablica 5. i Tablica 6. prikazuju demografske i kliničke podatke sudionika koji su podijeljeni prema terapijskom pristupu na bolesnike koji su raspoređeni na terapiju vortioksetinom ili escitalopramom. Tablica 5. prikazuje usporedbu kvalitativnih demografskih i kliničkih varijabli između dviju skupina sudionika. Kvalitativne varijable analizirane su Hi-kvadrat testom.

Tablica 5. pokazuje da između istraživanih skupina ne postoji značajna razlika s obzirom na bračni status ($p = 0,616$), radni status ($p = 0,885$), stupanj obrazovanja ($p = 0,791$), postojanje somatskih komorbiditeta ($p = 0,174$) te pušački status ($p = 0,752$). Međutim, dvije skupine sudionika razlikuju se značajno prema udjelu muškaraca i žena ($p = 0,015$) zbog veće zastupljenosti žena u skupini bolesnika na terapiji escitalopramom (Tablica 5.). Također, vidljiva je i značajna razlika u zastupljenosti sudionika s prvom epizodom depresije ($p = 0,009$) te sudionika s pozitivnom obiteljskom anamnezom ($p = 0,017$) između ispitivanih skupina (Tablica 5.). Naime, u skupini bolesnika liječenih escitalopramom prisutno je značajno više sudionika s prvom epizodom depresije te veći udio sudionika s pozitivnom obiteljskom anamnezom (Tablica 5.).

Tablica 5. Pojava i učestalost kvalitativnih demografskih i kliničkih podataka kod sudionika podijeljenih na bolesnike koji su liječeni vortioksetinom i one koji su liječeni escitalopramom. Svi su podatci prikazani kao N (%).

| | | **Sudionici podijeljeni prema terapiji** | | **Hi-kvadrat test** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Vortioksetin** N=61 | **Escitalopram** N=60 | **$X^2$** | **df** | **p** |
| **Spol** | Muškarci | 27 (44,3) | 14 (23,3) | 5,91 | 1 | 0,015 |
| | Žene | 34 (55,7) | 46 (76,7) | | | |
| **Bračni status** | Neoženjeni/neudane | 20 (32,8) | 15 (25,0) | 1,80 | 3 | 0,616 |
| | Oženjeni/udane | 33 (54,1) | 33 (55,0) | | | |
| | Razvedeni | 5 (8,2) | 6 (10,0) | | | |
| | Udovci/udovice | 3 (4,9) | 6 (10,0) | | | |
| **Radni status** | Nezaposlen/a | 12 (19,7) | 11 (18,3) | 0,24 | 2 | 0,885 |
| | Zaposlen/a | 35 (57,4) | 37 (61,7) | | | |
| | Umirovljen/a | 14 (22,9) | 12 (20,0) | | | |
| **Obrazovanje** | NKV | 6 (9,8) | 6 (10,0) | 1,70 | 4 | 0,791 |
| | SSS | 38 (62,3) | 36 (60,0) | | | |
| | VŠS | 3 (4,9) | 5 (8,3) | | | |
| | VSS | 14 (23,0) | 12 (20,0) | | | |
| | dr. sc. | 0 (0,0) | 1 (1,7) | | | |
| **Epizoda depresije** | Prva | 33 (54,1) | 46 (76,7) | 6,80 | 1 | 0,009 |
| | Ponavljana | 28 (45,9) | 14 (23,3) | | | |
| **Obiteljska anamneza** | Negativna | 48 (80,0) | 36 (60,0) | 5,71 | 1 | 0,017 |
| | Pozitivna | 12 (20,0) | 24 (40,0) | | | |
| **Somatski komorbiditeti** | Bez komorbiditeta | 36 (59,0) | 28 (46,7) | 1,85 | 1 | 0,174 |
| | S komorbiditetima | 25 (41,0) | 32 (53,3) | | | |
| **Pušenje** | Nepušači | 39 (63,9) | 40 (66,7) | 0,10 | 1 | 0,752 |
| | Pušači | 22 (36,1) | 20 (33,3) | | | |

df, stupnjevi slobode; dr. sc., akademski stupanj doktora znanosti; N, broj sudionika; NKV, nekvalificirani radnik; SSS, srednja stručna sprema; VSS, visoka stručna sprema; VŠS; viša stručna sprema

Tablica 6. prikazuje usporedbu kvantitativnih demografskih i kliničkih varijabli između dviju skupina sudionika (bolesnika koji su liječeni vortioksetinom i onih koji su liječeni escitalopramom). Broj bodova na pojedinim ljestvicama odnosi se na razdoblje prije početka terapije vortioksetinom ili escitalopramom. Normalna distribucija svih kvantitativnih demografskih i kliničkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. S obzirom na odstupanja od normalne distribucije, za analizu su korišteni neparametrijski statistički testovi. Usporedba pojedinih kvantitativnih demografskih i kliničkih parametara između ispitivanih skupina napravljena je pomoću Mann-Whitneyjeva U testa.

Tablica 6. Usporedba kvantitativnih demografskih i kliničkih podataka kod sudionika podijeljenih na bolesnike koji su liječeni vortioksetinom i one koji su liječeni escitalopramom. Svi su podatci prikazani kao medijan (25. – 75. percentil).

| | | Sudionici podijeljeni prema terapiji | | Mann-Whitneyev U test | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Vortioksetin N=61 | Escitalopram N=60 | U | p |
| **Dob (godine)** | | 52,0 (34,0-57,0) | 45,5 (33,5-54,5) | 1562,0 | 0,164 |
| **Trajanje depresije (mjeseci)** | | 0,0 (0,0-72,0) | 0,0 (0,0-0,0) | 1397,5 | 0,019 |
| **Broj depresivnih epizoda** | | 0,0 (0,0-2,0) | 0,0 (0,0-0,0) | 1372,0 | 0,017 |
| **Broj pokušaja suicida** | | 0,0 (0,0-0,0) | 0,0 (0,0-0,0) | 1803,0 | 0,693 |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 23,0 (20,0-28,0) | 21,0 (19,0-24,0) | 1388,5 | 0,022 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 27,0 (25,0-32,0) | 24,0 (21,0-29,0) | 1299,5 | 0,006 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | 25,0 (20,0-32,0) | 28,0 (19,5-34,0) | 1902,5 | 0,707 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje brojeva - unaprijed** | 7,0 (6,0-9,0) | 8,0 (7,0-9,0) | 2061,0 | 0,219 |
| | **Numeričko pamćenje brojeva - unazad** | 5,0 (3,0-6,0) | 6,0 (4,0-6,0) | 2085,5 | 0,178 |
| | **Numeričko pamćenje brojeva - zbroj** | 8,0 (7,0-9,0) | 8,0 (7,0-9,0) | 2095,0 | 0,167 |
| | **Test zamjene slova brojevima (šifriranje)** | 50,0 (42,0-65,0) | 55,5 (45,0-66,0) | 2083,5 | 0,189 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

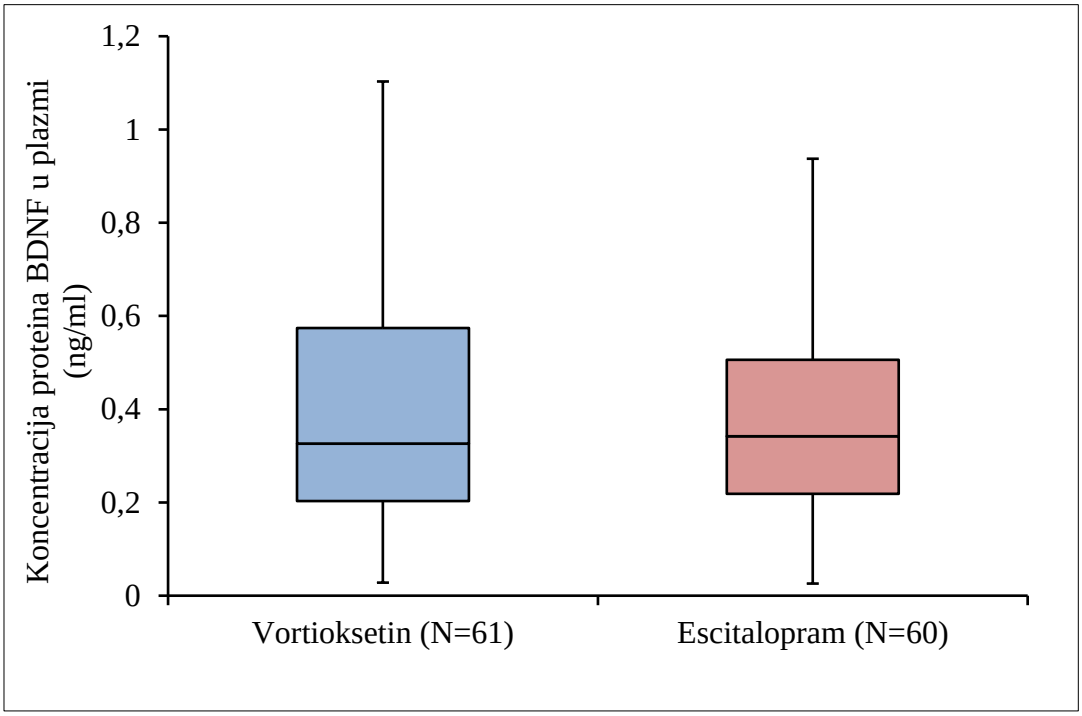
Rezultati pokazuju da se skupine sudionika ne razlikuju značajno prema dobi (p = 0,164), prema broju pokušaja suicida (p = 0,693), ni prema kognitivnim sposobnostima, odnosno prema broju bodova na Testu verbalne fluentnosti i podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije (Tablica 6.). Međutim, skupine bolesnika razlikuju se značajno prema duljini trajanja depresivnog poremećaja (p = 0,019), prema broju depresivnih epizoda (p = 0,017) te prema težini simptoma određenih ljestvicama HAMD-17 (p = 0,022) i MADRS (p = 0,006). Rezultati upućuju na to da skupina sudionika koja je bila predodređena za liječenje vortioksetinom ima ozbiljnije simptome depresije te dulje trajanje simptoma od skupine koja će primiti escitalopram (Tablica 6.).

## 5.2. Učinak terapije antidepresivima na koncentraciju proteina BDNF u plazmi

Koncentracija proteina BDNF u plazmi određena je komercijalno dostupnim ELISA kompletom. Ovisno o količini proteina BDNF u pojedinom uzorku došlo je do nastanka žutog obojenja koje je proporcionalno količini vezanog BDNF-a iz plazme. Konačna koncentracija proteina BDNF izražena je u ng/ml. Normalna razdioba vrijednosti koncentracije proteina BDNF u plazmi testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. S obzirom na odstupanja od normalne razdiobe, u svim analizama koristili su se neparametrijskim testovima za statističku obradu podataka.

### 5.2.1. Početna koncentracija proteina BDNF u plazmi sudionika s dijagnozom depresije

Usporedba početne koncentracije proteina BDNF između dviju skupina sudionika upućuje da nema značajne razlike (U = 1839,0; p = 0,963) u koncentraciji proteina BDNF u plazmi bolesnika koji su nasumično odabrani za terapiju vortioksetinom u odnosu na bolesnike koji će biti liječeni escitalopramom (Slika 5.).




Slika 5. Usporedba početne koncentracije proteina BDNF u plazmi među skupinama sudionika koji će biti liječeni vortioksetinom i sudionika koji će primati escitalopram.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Vodoravne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Da bismo istražili može li se koncentracija perifernog proteina BDNF koristiti kao marker težine depresivnih simptoma i/ili kognitivnih simptoma, analizirana je povezanost broja bodova na pojedinim psihometrijskim ljestvicama s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi kod svih sudionika zajedno (N = 121). Za analizu je korišten Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka (Tablica 7.). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije između broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS, koje se koriste za procjene težine simptoma depresije (Tablica 7.). Međutim, rezultati pokazuju značajnu negativnu korelaciju između početne koncentracije proteina BDNF u plazmi i broja bodova na ljestvicama koje se koriste za analizu razine kognitivnog oštećenja (Tablica 7.). Značajna negativna korelacija potvrđena je u slučaju broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije, Subtest šifriranja ($p = 0,002$), Numeričko pamćenje – unazad ($p = 0,013$) i Numeričko pamćenje – zbroj ($p = 0,015$), (Tablica 7.). U slučaju podljestvice Numeričko pamćenje – unaprijed korelacija s koncentracijom proteina BDNF u plazmi nije značajna, međutim, vidljiv je sličan trend kao kod ostalih podljestvica (Numeričko pamćenje – unaprijed i Numeričko pamćenje – zbroj).

Osim povezanosti s težinom depresivnih i kognitivnih simptoma, analizirana je i potencijalna povezanost pojedinih kliničkih (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskih (dob, spol, pušenje) parametara s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi da bi se isključio njihov mogući utjecaj na koncentraciju proteina BDNF prije početka terapije (Tablica 7.).

Tablica 7. Povezanost kliničkih i demografskih parametara s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi kod svih sudionika s dijagnozom depresije (N = 121).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Dob (godine)** | | 0,169 | 0,064 |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,162 | 0,076 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 0,134 | 0,143 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,029 | 0,753 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,160 | 0,080 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | -0,225 | 0,013 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,220 | 0,015 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | -0,285 | 0,002 |
| **Klinički i demografski parametri** | | **Mann-Whitney U test** | |
| | | **U** | **p** |
| **Epizoda depresije** | | 1796,5 | 0,454 |
| **Obiteljska anamneza** | | 1514,5 | 0,989 |
| **Spol** | | 1627,5 | 0,945 |
| **Pušenje** | | 1630,0 | 0,875 |

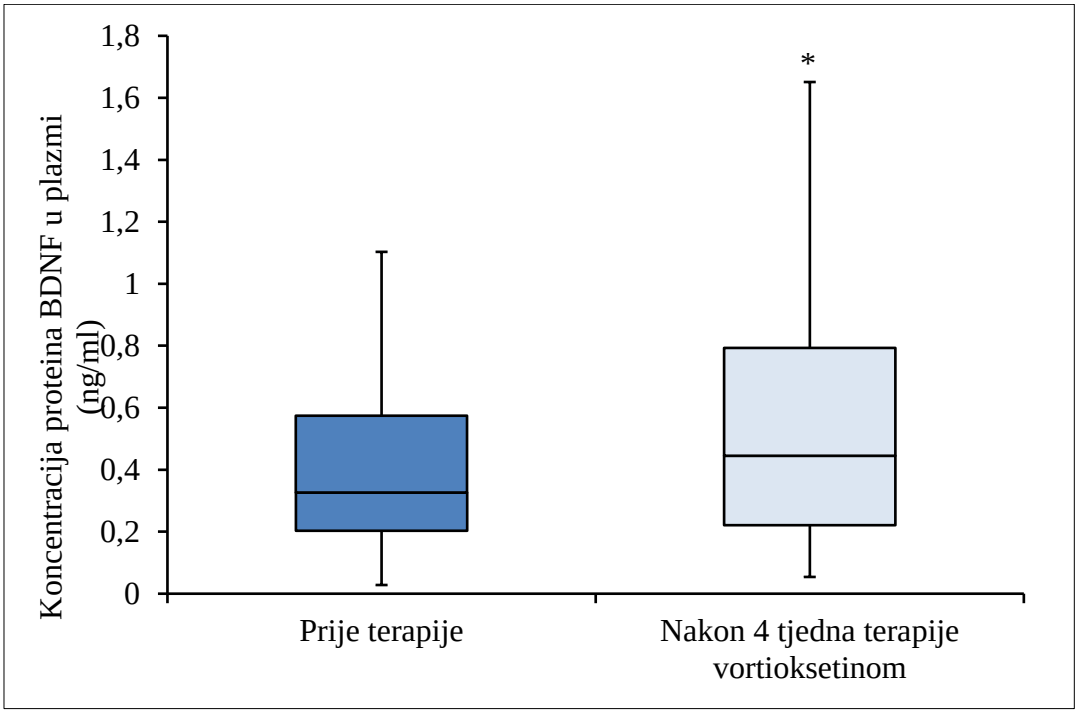
HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Osim povezanosti s kognitivnim funkcijama, odnosno brojem bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije, rezultati upućuju na nedostatak povezanosti početnih razina proteina BDNF u plazmi s pojedinim kliničkim i demografskim parametrima (Tablica 7.). Zbog navedenog, u daljnjim izračunima nije bilo potrebe za korekcijom koncentracije proteina BDNF s obzirom na dob, spol (muškarci vs. žene), pušenje (nepušači vs. pušači), epizodu depresije (prva vs. ponavljajuća) te prisustvo pozitivne obiteljske anamneze.

5.2.2. Koncentracija proteina BDNF u plazmi i terapija vortioksetinom

5.2.2.1. Koncentracija proteina BDNF u plazmi kod sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije vortioksetinom

Koncentracija proteina BDNF u plazmi mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije i nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (Slika 6.). Usporedba koncentracije proteina BDNF prije početka terapije (0,326; 0,203 – 0,574) i nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (0,445; 0,221 – 0,793) napravljena je pomoću Wilcoxonova testa. Rezultati upućuju na značajan porast koncentracije proteina BDNF u plazmi (W = 1275,5; p = 0,018) nakon četiri tjedna terapije (Slika 6.) u odnosu na koncentraciju proteina BDNF prije terapije.




Slika 6. Usporedba koncentracije proteina BDNF u plazmi prije početka terapije te nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti;

* $p < 0,05$ vs. koncentracija proteina BDNF prije terapije (*post-hoc* test)

5.2.2.2. Koncentracija proteina BDNF i odgovor na terapiju vortioksetinom

Da bi se istražila potencijalna povezanost koncentracije proteina BDNF u plazmi s odgovorom na terapiju vortioksetinom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine: na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju (imali su pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (imali su pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dvaju skupina korištena je ANCOVA s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi kao kovarijablom za korekciju rezultata.

Rezultati su pokazali da nema značajne ($F = 0,00$; $df = 1,58$; $p = 0,987$) razlike u promjeni koncentracije proteina BDNF u plazmi pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (pad < 50 % na ljestvici HAMD-17). Isto je pokazano ($U = 378,0$; $p = 0,724$; Mann-Whitneyjev U-test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (39,6 %; -26,0-139,8 %) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (25,3 %; -25,5-69,5 %).

Ako su sudionici podijeljeni na isti način s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, dobiveni su slični rezultati. Odnosno, iz rezultata je vidljivo da nema značajne ($F = 0,89$; $df = 1,58$; $p = 0,351$) razlike u promjeni koncentracije proteina BDNF u plazmi pacijenata koji su imali dobar dogovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (pad < 50 % na ljestvici MADRS). Isto je pokazano ($U = 353,0$; $p = 0,474$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (47,5 %; -26,0 – 143,8 %) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (23,7 %; -25,5 – 68,4 %).

5.2.2.3. Povezanost koncentracije proteina BDNF u plazmi s depresivnim i s kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji vortioksetinom

Da bismo provjerili postoji li korelacija između koncentracije proteina BDNF u plazmi i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 8.).

Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna terapije.

Tablica 8. Korelacija omjera promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (N = 61).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,007 | 0,954 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | 0,008 | 0,952 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,003 | 0,982 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,225 | 0,081 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 0,028 | 0,829 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,082 | 0,528 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 0,071 | 0,584 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Iz rezultata je vidljivo da ne postoji značajna povezanost između omjera promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom (Tablica 8.).

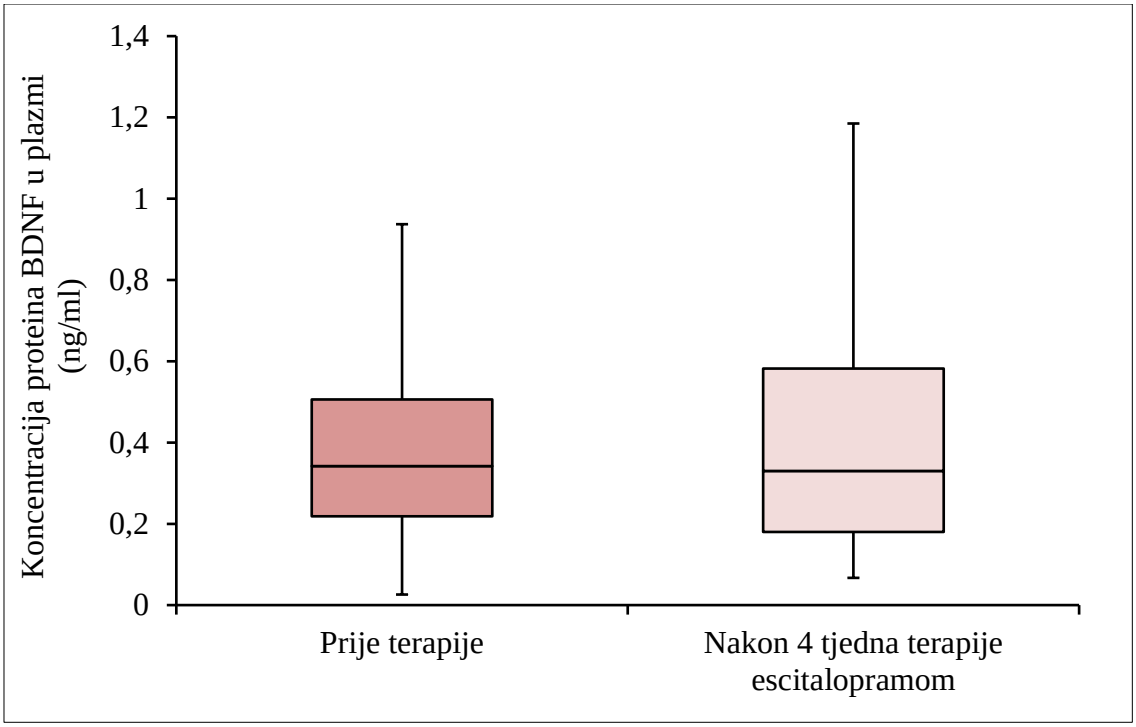
Korelacija između početne koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom, pokazala je da viša razina proteina BDNF u plazmi prije terapije pozitivno korelira s povećanjem broja bodova na Testu verbalne fluentnosti ($r_s$ = 0,325; p = 0,011) i s povećanjem broja bodova na podljestvici Wechslerove ljestvice inteligencije koja se odnosi na Numeričko pamćenje brojeva – unaprijed ($r_s$ = 0,326; p = 0,010).

U slučaju ostalih kognitivnih ljestvica nije bilo značajne korelacije između omjera promjene u broju bodova i početne koncentracije proteina BDNF u plazmi (Numeričko pamćenje brojeva – unazad: $r_s$ = 0,086, p = 0,508; Numeričko pamćenje brojeva – zbroj: $r_s$ = 0,213, p = 0,100; Test zamjene slova brojevima: $r_s$ = 0,149, p = 0,252). Također, nije pronađena ni značajna korelacija između početne koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom (HAMD-17: $r_s$ = -0,177; p = 0,173; MADRS: $r_s$ = -0,079; p = 0,543).

### 5.2.3. Koncentracija proteina BDNF u plazmi i terapija escitalopramom

#### 5.2.3.1. Koncentracija proteina BDNF u plazmi sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije escitalopramom

Koncentracija proteina BDNF u plazmi mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije i nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (Slika 9.). Usporedba vrijednosti proteina BDNF u plazmi prije početka terapije (0,342; 0,219 – 0,506) i nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (0,330; 0,180 – 0,582) napravljena je pomoću Wilcoxonova testa. Rezultati pokazuju da terapija escitalopramom ne dovodi do značajna povećanja koncentracije proteina BDNF u plazmi (W = 795,5; p = 0,379) nakon četiri tjedna terapije (Slika 9.) u odnosu na koncentraciju BDNF-a prije uvođenja escitaloprama.




Slika 7. Usporedba koncentracije proteina BDNF u plazmi prije početka terapije te nakon četiri tjedna terapije escitalopramom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

5.2.3.2. Koncentracija proteina BDNF u plazmi i odgovor na terapiju escitalopramom

Da bi se istražila potencijalna povezanost koncentracije proteina BDNF u plazmi s odgovorom na terapiju escitalopramom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine, na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju (imali su pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (imali su pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dvaju skupina korištena je ANCOVA s početnom koncentracijom proteina BDNF u plazmi kao kovarijablom za korekciju rezultata.

Rezultati su pokazali da nema značajne razlike u promjeni koncentracije proteina BDNF u plazmi pacijenata koji su imali dobar dogovor na terapiju (imali su pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD-7) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici HAMD-17) ($F = 0,05$; $df = 1,57$; $p = 0,818$). Isto je pokazano ($U = 420,0$; $p =$

0,856; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-7,7 %; -36,3 – 30,7 %) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-5,2 %; -37,5 – 43,7 %).

Kada se sudionici podijele na isti način s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, iz rezultata je vidljivo da nema značajne razlike u promjeni koncentracije proteina BDNF u plazmi pacijenata koji su imali dobar dogovor na terapiju (pad $\geq$ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici MADRS) ($F = 0,49$; $df = 1,57$; $p = 0,488$). Isto je pokazano ($U = 382,0$; $p = 0,405$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-4,6 %; -29,7 – 34,2 %) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-13,3 %; -37,5 – 24,3 %).

5.2.3.3. Povezanost koncentracije proteina BDNF u plazmi s depresivnim i kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji escitalopramom

Da bismo provjerili, postoji li korelacija između koncentracije proteina BDNF u plazmi i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 9.). Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u koncentraciji proteina BDNF u plazmi nakon četiri tjedna terapije.

Tablica 9. Korelacija omjera promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (N = 60).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,024 | 0,853 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | -0,019 | 0,883 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,077 | 0,556 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,035 | 0,788 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 0,050 | 0,702 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | 0,052 | 0,695 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 0,171 | 0,190 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Rezultati pokazuju da ne postoji značajna povezanost između omjera promjene koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom (Tablica 9.).

Korelacija između početne koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom, koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom, pokazala je da razina proteina BDNF u plazmi prije terapije ne može predvidjeti odgovor pojedinca na terapiju u smislu poboljšanja depresivnih ili kognitivnih simptoma.

U slučaju kognitivnih ljestvica nije bilo značajne korelacije između omjera promjene u broju bodova i početne koncentracije proteina BDNF u plazmi (Test verbalne fluentnosti: $r_s = 0,081$, $p = 0,537$; Numeričko pamćenje brojeva – unaprijed: $r_s = -0,178$; $p = 0,174$; Numeričko pamćenje brojeva – unazad: $r_s = -0,130$; $p = 0,321$; Numeričko pamćenje brojeva – zbroj: $r_s = -0,179$; $p = 0,171$; Test zamjene slova brojevima: $r_s = -0,045$; $p = 0,732$). Također, nije pronađena ni značajna korelacija između početne koncentracije proteina BDNF u plazmi i omjera promjene depresivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom (HAMD-17: $r_s = -0,023$; $p = 0,862$; MADRS: $r_s = -0,022$; $p = 0,865$).

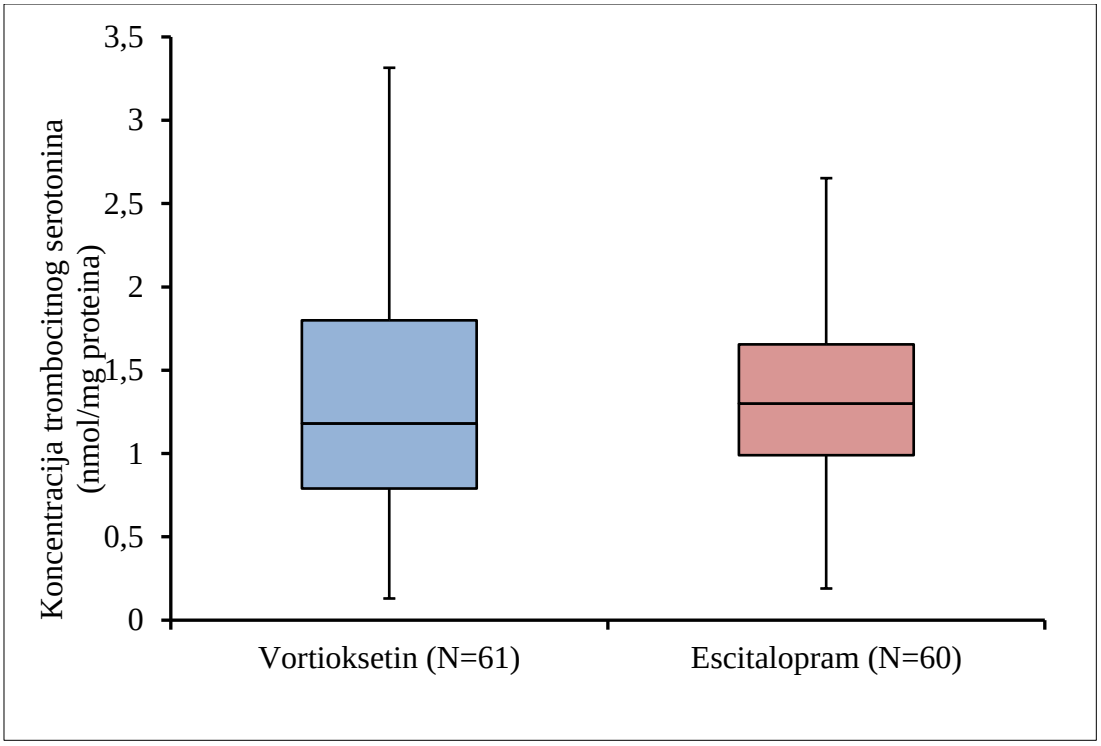
## 5.3. Učinak terapije antidepresivima na koncentraciju trombocitnog serotonina

Koncentracija trombocitnog serotonina određena je spektrofluorimetrijski. Dobiveni podatci su normalizirani s obzirom na koncentraciju ukupnih proteina u trombocitima zbog mogućnosti utjecaja različitog broja trombocita u uzorcima na dobivene rezultate. Konačna koncentracija trombocitnog serotonina izražena je kao koncentracija serotonina podijeljena s ukupnom koncentracijom proteina u uzorku (nmol/mg proteina). Normalna razdioba vrijednosti koncentracije trombocitnog serotonina u uzorcima testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. S obzirom na odstupanja od normalne razdiobe podataka, u svim analizama korišteni su neparametrijski testovi za statističku obradu podataka.

### 5.3.1. Početna koncentracija trombocitnog serotonina kod sudionika s dijagnozom depresije

Usporedba početne koncentracije trombocitnog serotonina između dvaju skupina sudionika upućuje da nema značajne razlike ($U = 1972,5$; $p = 0,460$; Mann-Whitneyjev U test) u koncentraciji serotonina u trombocitima između sudionika koji će biti liječeni vortioksetinom i sudionika koji će primati escitalopram (Slika 8.).

Da bismo istražili može li se trombocitni serotonin koristiti kao marker težine depresivnih simptoma i/ili kognitivnih simptoma analizirana je povezanost broja bodova na pojedinim psihometrijskim ljestvicama s početnom koncentracijom trombocitnog serotonina kod svih sudionika zajedno ($N = 121$). Za analizu je korišten Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka (Tablica 7.). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije između broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS koje se koriste za procjene težine simptoma depresije te ljestvicama koje se koriste za analizu razine kognitivnog oštećenja s početnom koncentracijom trombocitnog serotonina (Tablica 7.).




Slika 8. Usporedba početne koncentracije trombocitnog serotonina između skupine sudionika koja će biti liječena vortioksetinom i sudionika koji će primati escitalopram.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije pružaju se od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Osim povezanosti s težinom depresivnih i kognitivnih simptoma, analizirana je i potencijalna povezanost pojedinih kliničkih (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskih (dob, spol, pušenje) parametara s početnom koncentracijom serotonina da bi se isključio njihov mogući utjecaj na koncentraciju serotonina u trombocitima prije početka terapije (Tablica 10.).

Tablica 10. Povezanost kliničkih i demografskih parametara s početnom koncentracijom trombocitnog serotonina kod sudionika s dijagnozom depresije (N = 121).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Dob (godine)** | | -0,117 | 0,200 |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | -0,164 | 0,072 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | -0,121 | 0,188 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,163 | 0,074 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | 0,074 | 0,418 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 0,031 | 0,737 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | 0,054 | 0,556 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 0,020 | 0,825 |
| **Klinički i demografski parametri** | | **Mann-Whitney U test** | |
| | | **U** | **p** |
| **Epizoda depresije** | | 1316,5 | 0,062 |
| **Obiteljska anamneza** | | 1524,0 | 0,945 |
| **Spol** | | 1875,5 | 0,197 |
| **Pušenje** | | 1660,0 | 0,996 |

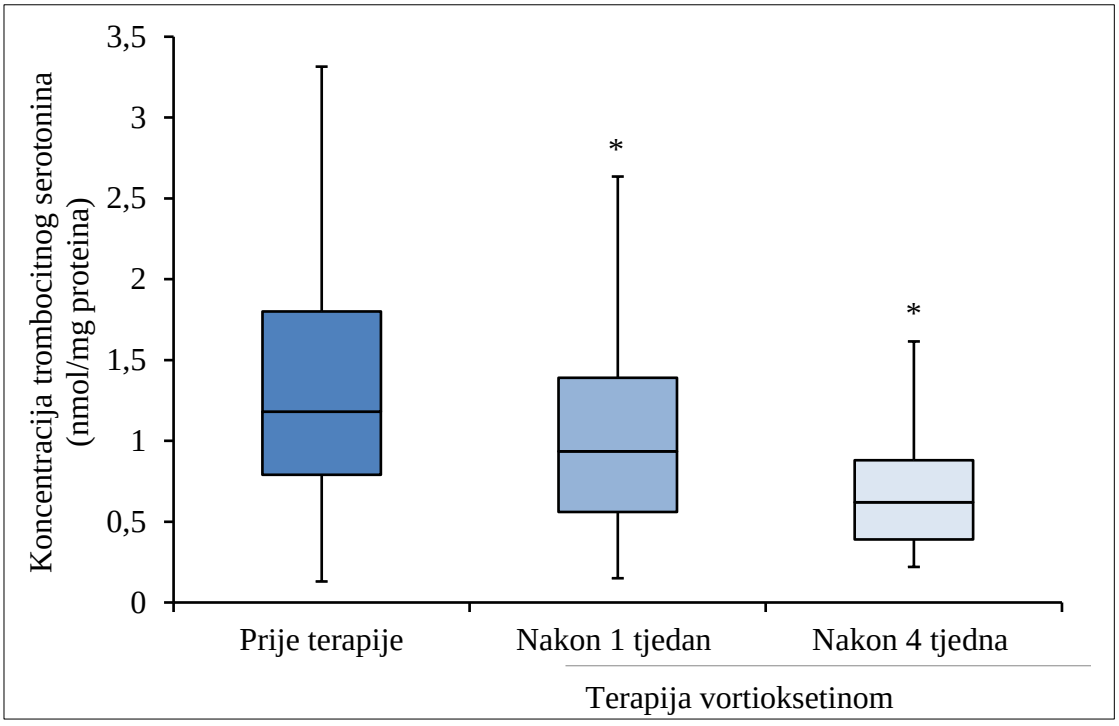
HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Rezultati upućuju na nedostatak povezanosti početnih koncentracija trombocitnog serotonina s pojedinim kliničkim i demografskim parametrima (Tablica 10.). Zbog navedenog, u daljnjim izračunima nije bilo potrebe za korekcijom koncentracije trombocitnog serotonina s obzirom na dob, spol (muškarci vs. žene), pušenje (nepušači vs. pušači), epizodu depresije (prva vs. ponavljajuća) te prisutnosti pozitivne obiteljske anamneze.

5.3.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i terapija vortioksetinom

5.3.2.1. Koncentracija trombocitnog serotonina kod sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije vortioksetinom

Koncentracija trombocitnog serotonina mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije, nakon tjedan dana terapije te nakon četiri tjedna terapije (Slika 9.). Usporedba vrijednosti trombocitnog serotonina u trima točkama mjerenja napravljena je pomoću Friedmanova testa, a rezultati upućuju na značajan pad koncentracije trombocitnog serotonina tijekom terapije vortioksetinom ($\chi 2$ = 41,04; df = 2; p < 0,001). Pad u odnosu na početnu koncentraciju trombocitnog serotonina (1,18; 0,79 – 1,80) vidljiv je već nakon tjedan dana terapije (0,94; 0,56 – 1,39; p = 0,009), a još je izraženiji nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (0,62; 0,39 – 0,88; p < 0,001).




Slika 9. Usporedba koncentracije trombocitnog serotonina prije početka terapije te nakon tjedan dana i četiri tjedna terapije vortioksetinom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti;

* p < 0,05 vs. koncentracija serotonina prije terapije vortioksetinom (*post-hoc* test)

5.3.2.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i odgovor na terapiju vortioksetinom

Da bi se istražila potencijalna povezanost koncentracije trombocitnog serotonina s odgovorom na terapiju vortioksetinom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine, na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (i koji su imali pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (i koji su imali pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dvaju skupina korištena je ANCOVA s početnom koncentracijom trombocitnog serotonina kao kovarijablom za korekciju rezultata.

Rezultati su pokazali da nema značajne razlike u promjeni koncentracije serotonina u trombocitima pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (pad < 50 % na ljestvici HAMD) ($F = 0,84$; $df = 1,57$; $p = 0,362$). Slično je pokazano ($U = 378,0$; $p = 0,623$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-48,3 %; -(56,8 – 16,4 %) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (-47,1 %; -(63,4 –31,8 %).

Ako su sudionici podijeljeni na isti način (one s dobrim i one bez odgovora na terapiju) s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, dobiveni su slični rezultati. Naime, iz rezultata je vidljivo da nema značajne razlike ($F = 0.89$; $df = 1,58$; $p = 0,351$) u promjeni koncentracije serotonina u trombocitima u pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (pad < 50 % na ljestvici MADRS). Slični su rezultati dobiveni ($U = 378,0$; $p = 0,623$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-47,2 %; [-52,4 – 16,4 %]) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (-47,3 %; -[67,7 – 31,8 %]).

5.3.2.3. Povezanost koncentracije trombocitnog serotonina s depresivnim i kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji vortioksetinom

Da bi se provjerilo, postoji li korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 11.). Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom.

Tablica 11. Korelacija omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (N = 61).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,077 | 0,555 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | 0,106 | 0,416 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | 0,076 | 0,559 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,127 | 0,331 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | -0,037 | 0,778 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,110 | 0,401 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | -0,225 | 0,081 |

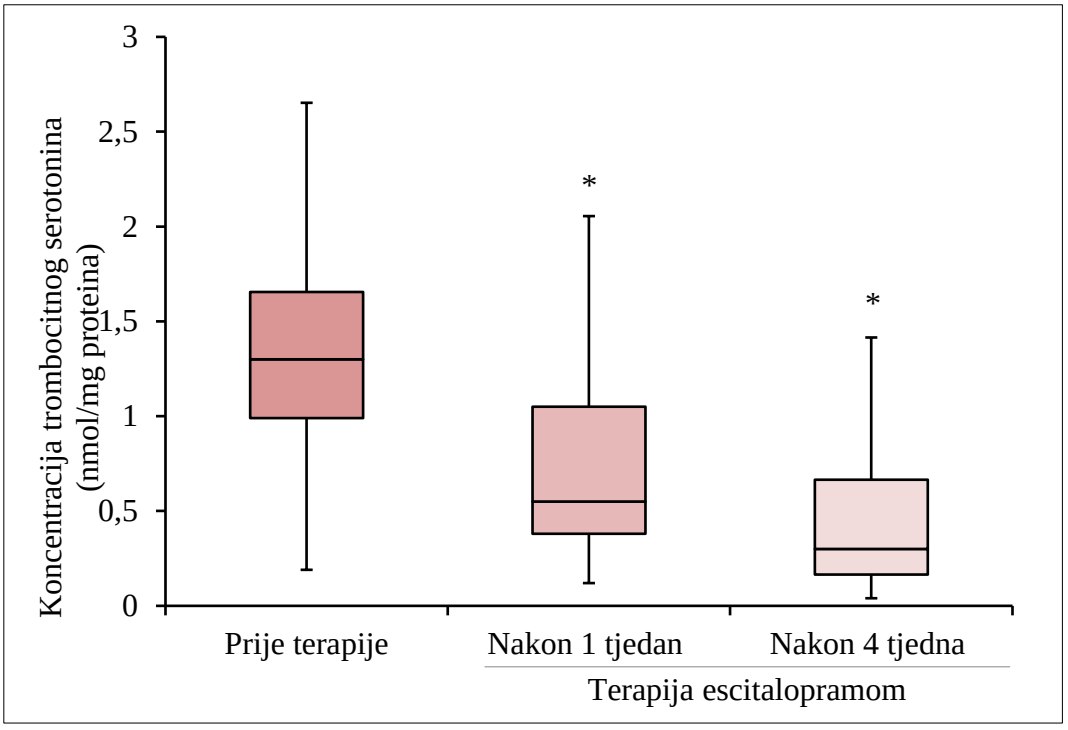
HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Iz rezultata je vidljivo da ne postoji značajna povezanost između omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom (Tablica 11.).

5.3.3. Koncentracija trombocitnog serotonina i terapija escitalopramom

5.3.3.1. Koncentracija trombocitnog serotonina kod sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije escitalopramom

Koncentracija trombocitnog serotonina mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije, tjedan dana nakon terapije te nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (Slika 10.). Usporedba vrijednosti trombocitnog serotonina u trima točkama mjerenja napravljena je pomoću Friedmanova testa, a rezultati upućuju na značajan pad koncentracije trombocitnog serotonina tijekom terapije escitalopramom ($\chi 2 = 63{,}74$; df = 2; $p < 0{,}001$). Pad u odnosu na početnu koncentraciju trombocitnog serotonina (1,30; 0,99 – 1,66) vidljiv je i značajan već nakon tjedan dana terapije (0,55; 0,38 – 1,05; $p < 0{,}001$), a još je izraženiji i značajniji nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (0,30; 0,17 – 0,67; $p < 0{,}001$).




Slika 10. Usporedba koncentracije trombocitnog serotonina prije početka terapije te nakon tjedan dana i nakon četiri tjedna terapije escitalopramom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne linije se pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti;

* $p < 0{,}001$ vs. koncentracija serotonina prije terapije escitalopramom (*post-hoc* test).

#### 5.3.3.2. Koncentracija trombocitnog serotonina i odgovor na terapiju escitalopramom

Da bi se istražila potencijalna povezanost razine trombocitnog serotonina s odgovorom na terapiju escitalopramom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine, na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dvaju skupina korištena je ANCOVA s početnom koncentracijom trombocitnog serotonina kao kovarijablom za korekciju rezultata.

Rezultati su pokazali da nema značajne (F = 0,05; df = 1,57; p = 0,818) razlike u promjeni koncentracije serotonina u trombocitima u pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici HAMD-17). Međutim, kada se omjer promjene koncentracije serotonina nakon četiri tjedna terapije escitalopramom usporedi između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-56,8 %; -[82,1 – 25,9%]) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-81,5%; -[89,5 – 63,0%]), rezultat upućuje na značajnu razliku u promjeni koncentracije trombocitnog serotonina između sudionika koji su imali dobar odgovor na terapiju i onih koji nisu (U = 271,5; p = 0,015; Mann-Whitneyjev U test). Navedena značajna razlika proizlazi iz puno većeg omjera promjene (pada) u koncentraciji serotonina kod bolesnika koji su dobro reagirali na terapiju escitalopramom nakon četiri tjedna.

Kada su sudionici podijeljeni na isti način s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, iz rezultata je vidljivo da nema značajne (F = 2,62; df = 1,57; p = 0,111) razlike u promjeni koncentraciji serotonina u trombocitima pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici MADRS). Isto je pokazano (U = 337,5; p = 0,134; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupine koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-64,9 %; -[84,2 – 34,8 %]) i skupine sudionika s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-80,9 %; -[89,5 – 47,9 %]). Međutim, vidljiv je trend značajnijeg pada u koncentraciji trombocitnog serotonina kod sudionika koji su imali dobar odgovor nakon četiri tjedna terapije escitalopramom prema sudionicima koji nisu pokazali dobar odgovor na escitalopram.

5.3.3.3. Povezanost koncentracije trombocitnog serotonina s depresivnim i s kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji escitalopramom

Da bi se provjerilo postoji li korelacija između koncentracije trombocitnog serotonina i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 12.). Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u koncentraciji trombocitnog serotonina nakon četiri tjedna terapije.

Tablica 12. Korelacija omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (N = 60).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | |
|---|---|---|---|
| | | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,322 | 0,012 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | 0,333 | 0,009 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,214 | 0,101 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | 0,163 | 0,213 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | -0,054 | 0,682 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,026 | 0,846 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | -0,254 | 0,050 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

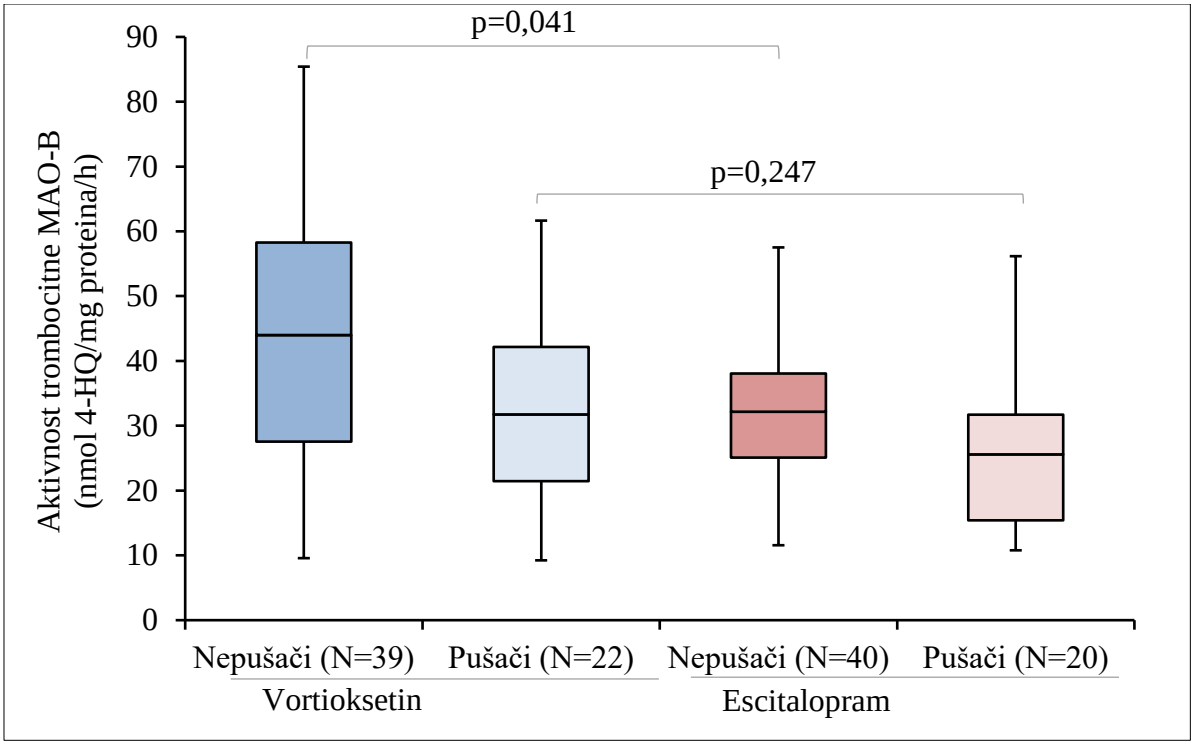
Iz rezultata je vidljivo da postoji značajna povezanost između omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina i omjera promjene depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice HAMD-17 (p = 0,012) i MADRS (p = 0,009). U slučaju korelacije omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina s promjenom izraženosti kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom (Tablica 12.), vidljiva je značajna negativna korelacija s promjenom broja bodova na subtestu šifriranja (p = 0,050).

## 5.4. Učinak terapije antidepresivima na aktivnost trombocitne MAO-B

Aktivnost trombocitne MAO-B određena je spektrofluorimetrijski. Dobiveni podatci su normalizirani s obzirom na koncentraciju ukupnih proteina u trombocitima zbog mogućnosti utjecaja različita broja trombocita u uzorcima na dobivene rezultate. Konačna aktivnost trombocitne MAO-B izražena je kao koncentracija nastalog produkta (4-hidroksikinolin, 4-HQ) podijeljena s ukupnom koncentracijom proteina u uzorku (nmol 4-HQ/mg proteina/h). Normalna razdioba aktivnosti trombocitne MAO-B u uzorcima testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. S obzirom na odstupanja od normalne razdiobe podataka, u svim analizama rabljeni su neparametrijski testovi za statističku obradu podataka.

### 5.4.1. Početna aktivnost trombocitne MAO-B kod sudionika s dijagnozom depresije

Usporedba početne aktivnosti trombocitne MAO-B između dviju skupina sudionika analizirana je zasebno za nepušače i za pušače zbog poznatog djelovanja pušenja na inhibiciju aktivnosti enzima MAO-B. Usporedba upućuje na to da postoji značajna razlika ($U = 572,0$; $p = 0,041$; Mann-Whitneyjev U test) u aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača koji su nasumično odabrani za terapiju vortioksetinom u odnosu na bolesnike koji će biti liječeni escitalopramom (Slika 4.). Međutim, ista razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B (Slika 11.) nije vidljiva kod pušača ($U = 174,0$; $p = 0,247$; Mann-Whitneyjev U test).




Slika 11. Usporedba početne aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine sudionika koja će biti liječena vortioksetinom i sudionika koji će primati escitalopram.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Da bismo istražili može li se aktivnost trombocitne MAO-B koristiti kao marker težine depresivnih simptoma i/ili kognitivnih simptoma, analizirana je povezanost broja bodova na pojedinim psihometrijskim ljestvicama s početnom aktivnosti trombocitne MAO-B kod svih sudionika zajedno (N = 121), podijeljenih prema pušačkom statusu. Za analizu je korišten Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) jer je postojalo odstupanje od normalne razdiobe podataka (Tablica 10.). Rezultati pokazuju da nema značajne korelacije broja bodova na ljestvicama HAMD-17 i MADRS, koje se koriste za procjene težine simptoma depresije, te ljestvicama koje se koriste za analizu razine kognitivnog oštećenja s početnom razinom aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača i pušača (Tablica 13.).

Tablica 13. Povezanost kliničkih i demografskih parametara s početnom razinom aktivnosti trombocitne MAO-B kod sudionika s dijagnozom depresije podijeljenih prema pušačkom statusu (N = 121).

| Klinički i demografski parametri | | Spearmanov koeficijent korelacije | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Nepušači (N=79) | | Pušači (N=42) | |
| | | $r_s$ | p | $r_s$ | p |
| **Dob (godine)** | | 0,171 | 0,132 | -0,059 | 0,711 |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,144 | 0,205 | -0,281 | 0,071 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 0,098 | 0,389 | -0,288 | 0,064 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,144 | 0,206 | -0,132 | 0,405 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,122 | 0,326 | -0,287 | 0,065 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | -0,177 | 0,119 | 0,088 | 0,579 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,174 | 0,124 | -0,073 | 0,646 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | -0,127 | 0,266 | 0,137 | 0,386 |
| **Klinički i demografski parametri** | | **Mann-Whitney U test** | | | |
| | | **Nepušači (N=79)** | | **Pušači (N=42)** | |
| | | **U** | **p** | **U** | **p** |
| **Epizoda depresije** | | 841,5 | 0,079 | 215,0 | 0,949 |
| **Obiteljska anamneza** | | 584,0 | 0,595 | 207,0 | 0,629 |
| **Spol** | | 669,5 | 0,642 | 266,0 | 0,230 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Osim povezanosti s težinom depresivnih i kognitivnih simptoma, analizirana je i potencijalna povezanost pojedinih kliničkih (prva/ponavljana epizoda depresije, pozitivna/negativna obiteljska anamneza) i demografskih (dob, spol) parametara s početnom aktivnosti MAO-B, zasebno za nepušače i pušače da bi se isključio njihov mogući utjecaj na aktivnost tog enzima u trombocitima prije početka terapije (Tablica 13.).

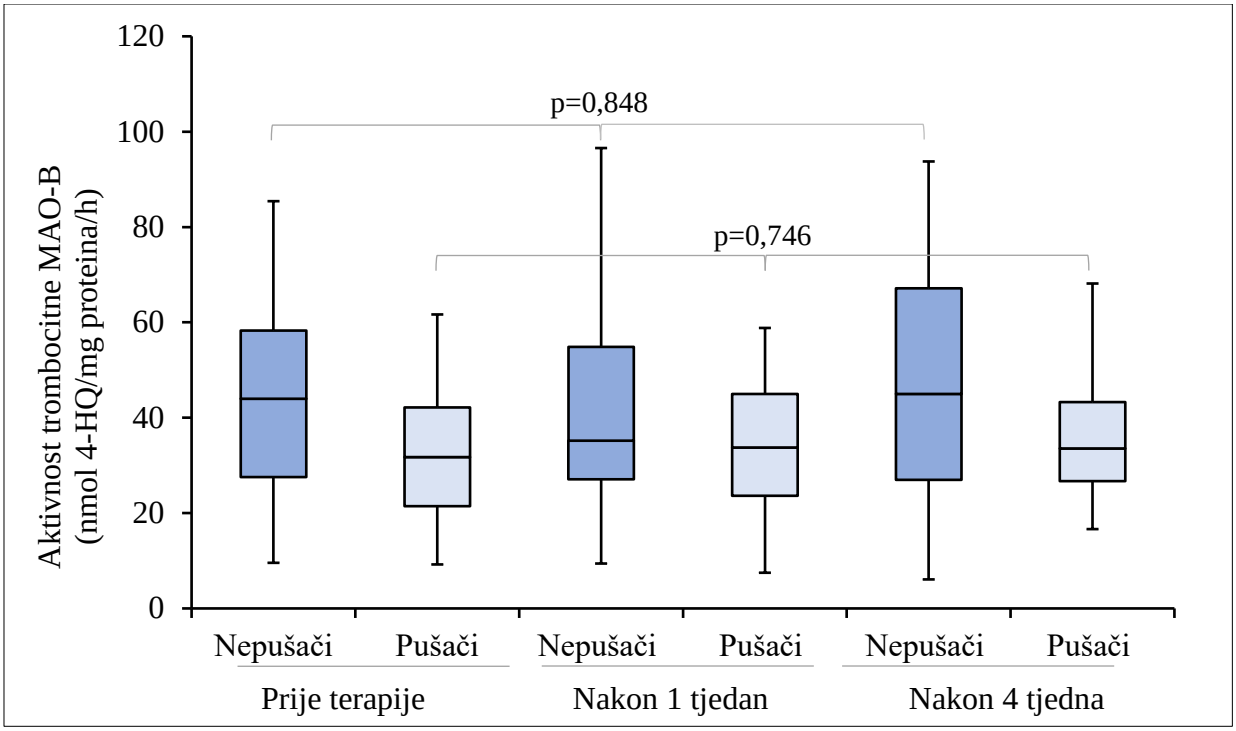
Rezultati upućuju na nedostatak povezanosti početne aktivnosti trombocitne MAO-B s pojedinim kliničkim i demografskim parametrima (Tablica 13). Zbog navedenog, u daljnjim izračunima nije bilo potrebe za korekcijom aktivnosti trombocitne MAO-B s obzirom na dob, spol (muškarci vs. žene), epizodu depresije (prva vs. ponavljajuća) te prisustvo pozitivne obiteljske anamneze.

### 5.4.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i terapija vortioksetinom

#### 5.4.2.1. Aktivnost trombocitne MAO-B kod sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije vortioksetinom

Aktivnost trombocitne MAO-B mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije, nakon tjedan dana terapije te nakon četiri tjedna terapije (Slika 12.). Usporedba razine aktivnosti trombocitne MAO-B u trima točkama mjerenja napravljena je pomoću Friedmanova testa.

Rezultati upućuju na to da nema značajne promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača ($\chi 2 = 0,33$; df = 2; p = 0,848) i kod pušača ($\chi 2 = 0,59$; df = 2; p = 0,746) nakon tjedan dana te nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (Slika 12.) u odnosu na aktivnost trombocitne MAO-B izmjerene prije početka terapije.




Slika 12. Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača i pušača prije početka terapije te nakon tjedan dana i četiri tjedna terapije vortioksetinom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

### 5.4.2.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i odgovor na terapiju vortioksetinom

Da bi se istražila potencijalna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s odgovorom na terapiju vortioksetinom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine, na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (i imali pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (i imali pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dviju skupina korištena je ANCOVA s početnom aktivnosti trombocitne MAO-B i pušačkim statusom kao kovarijablama za korekciju rezultata. Rezultati su pokazali da nema ($F = 0,56$; $df = 1,56$; $p = 0,458$) značajne razlike u promjeni aktivnosti trombocitne MAO-B kod pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (i imali pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (i imali pad < 50 % na ljestvici HAMD-17). Isto je pokazano (U =

167,0; p = 0,828; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine nepušača koja nije imala dobar odgovor na terapiju (0,2 %; [-17,5 – 38,5 %]) i skupine nepušača s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (-0,32 %; [-30,8 – 59,4 %]). U slučaju pušača, također nije pronađena značajna razlika (U = 64,0; p = 0,261; Mann-Whitneyjev U test) u omjeru promjene aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine sudionika koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-19,4 %; -29,3 – 26,0%) i skupine s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (20,7%; -21,6 – 92,0%).

Kada su sudionici podijeljeni na isti način, s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, dobiveni su istovjetni rezultati. Odnosno, iz rezultata je vidljivo da nema (F = 0,00; df = 1,56; p = 0,949) značajne razlike u promjeni aktivnosti trombocitne MAO-B između pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju vortioksetinom (pad < 50 % na ljestvici MADRS). Isto je pokazano (U = 150,0; p = 0,715; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine nepušača koja nije imala dobar odgovor na terapiju (0,2 %; -10,7 – 24,6 %) i skupine nepušača s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (-0,32 %; -34,3 – 48,9 %). U slučaju pušača, također nije pronađena značajna razlika (U = 59,0; p = 0,680; Mann-Whitneyjev U test) u omjeru promjene aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine sudionika koja nije imala dobar odgovor na terapiju (-9,6 %; -29,2 – 66,0 %) i skupine s dobrim odgovorom na terapiju vortioksetinom (15,3 %; -21,6 – 48,3 %).

#### 5.4.2.3. Povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s depresivnim i kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji vortioksetinom

Da bi se provjerilo postoji li korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 14.). Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B nakon četiri tjedna terapije.

Tablica 14. Korelacija omjera promjene aktivnosti trombocitne MAO-B s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom (N = 61).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijenta korelacije** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Nepušači** | | **Pušači** | |
| | | **$r_s$** | **p** | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,071 | 0,667 | -0,230 | 0,304 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | 0,089 | 0,589 | -0,188 | 0,403 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,110 | 0,505 | 0,108 | 0,633 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | -0,060 | 0,718 | 0,043 | 0,851 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 0,109 | 0,507 | -0,202 | 0,367 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,003 | 0,985 | -0,261 | 0,241 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 0,001 | 0,995 | 0,284 | 0,200 |

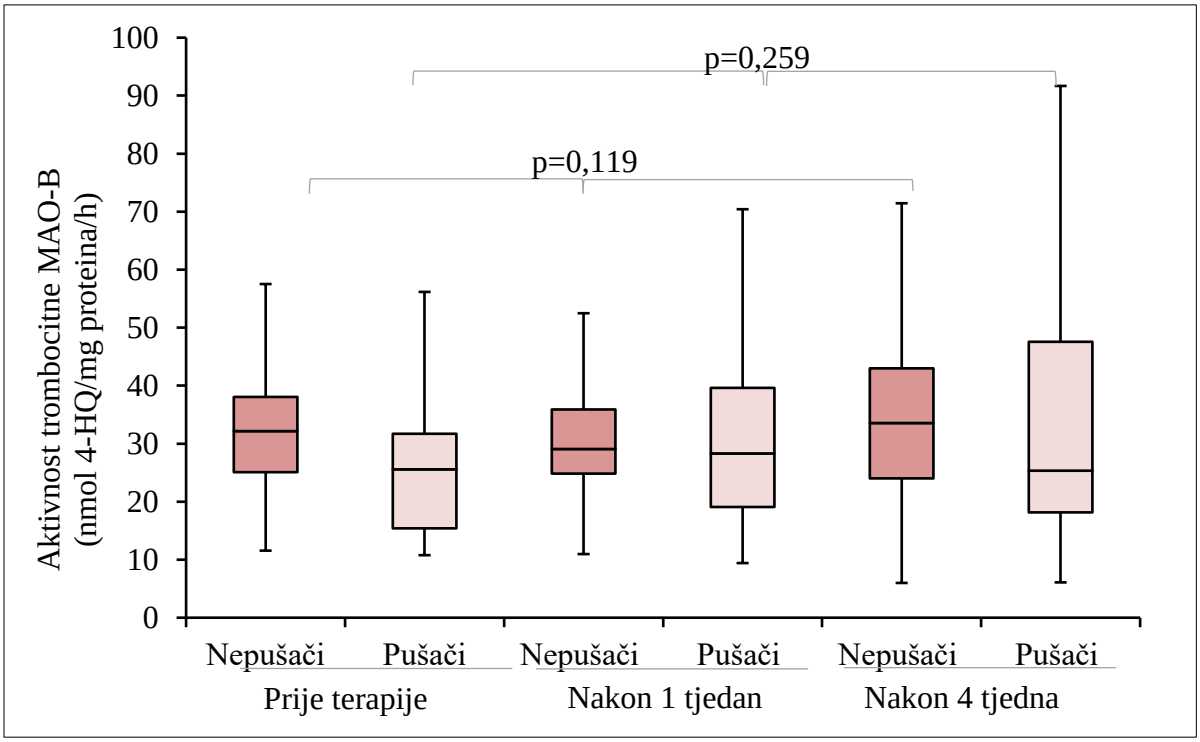
HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Iz rezultata je vidljivo da ne postoji značajna povezanost između omjera promjene aktivnosti trombocitne MAO-B i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju vortioksetinom (Tablica 14.).

5.4.3. Aktivnost trombocitne MAO-B i terapija escitalopramom

5.4.3.1. Aktivnost trombocitne MAO-B kod sudionika s dijagnozom depresije nakon terapije escitalopramom

Aktivnost trombocitne MAO-B mjerena je kod svih sudionika prije početka terapije, nakon tjedan dana terapije te nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (Slika 13.). Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B u trima točkama mjerenja napravljena je pomoću Friedmanova testa, zasebno kod nepušača i pušača.




Slika 13. Usporedba aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača i pušača prije početka terapije te nakon tjedan dana i četiri tjedna terapije escitalopramom.

Središnji pravokutnik predstavlja vrijednosti od donjeg do gornjeg kvartila (od 25. do 75. percentila), a središnja linija predstavlja medijan. Horizontalne se linije pružaju od minimalne do maksimalne vrijednosti.

Rezultati upućuju na to da nema značajne promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B kod nepušača ($\chi 2 = 4,26$; df = 2; p = 0,119) i kod pušača ($\chi 2 = 2,70$; df = 2; p = 0,259) nakon tjedan dana te nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (Slika 13.).

#### 5.4.3.2. Aktivnost trombocitne MAO-B i odgovor na terapiju escitalopramom

Da bi se istražila potencijalna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s odgovorom na terapiju escitalopramom, sudionici su podijeljeni u dvije skupine, na sudionike koji su imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Za usporedbu dvije skupine korištena je ANCOVA s početnom aktivnosti trombocitne MAO-B i pušačkim statusom kao kovarijablama za korekciju rezultata. Rezultati su pokazali da nema ($F = 0,05$; $df = 1,56$; $p = 0,817$) značajne razlike u promjeni aktivnosti trombocitne MAO-B kod pacijenata koji su imali dobar odgovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici HAMD-17). Isto je pokazano ($U = 202,0$; $p = 0,925$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine nepušača koja nije imala dobar odgovor na terapiju (10,2 %; -30,4 – 33,2%) i skupine nepušača s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-0,2%; -16,0 – 60,0 %). U slučaju pušača, također nije pronađena značajna razlika ($U = 28,0$; $p = 0,274$; Mann-Whitneyjev U test) u omjeru promjene aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine sudionika koja nije imala dobar odgovor na terapiju (60,1%; -13,8 – 64,9%) i skupine s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (-5,7%; -30,2 – 22,4%).

Kada su sudionici podijeljeni na isti način s obzirom na broj bodova na ljestvici MADRS, dobiveni su istovjetni rezultati. Odnosno, iz rezultata je vidljivo da nema ($F = 0,04$; $df = 1,56$; $p = 0,840$) značajne razlike u promjeni razine aktivnosti trombocitne MAO-B između pacijenata koji su imali dobar dogovor na terapiju (pad ≥ 50 % na ljestvici MADRS) u odnosu na one koji nisu imali dobar odgovor na terapiju escitalopramom (pad < 50 % na ljestvici MADRS). Isto je pokazano ($U = 194,0$; $p = 0,978$; Mann-Whitneyjev U test) i usporedbom omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine nepušača koja nije imala dobar odgovor na terapiju (10,2 %; -14,7 – 33,2%) i skupine nepušača s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (3,6%; -16,9 – 52,6%). U slučaju pušača, također nije pronađena značajna razlika ($U = 52,0$; $p = 0,792$; Mann-Whitneyjev U test) u omjeru promjene aktivnosti trombocitne MAO-B između skupine sudionika koja nije imala dobar odgovor na terapiju (21,1 %; -46,0 – 64,6 %) i skupine s dobrim odgovorom na terapiju escitalopramom (0,8 %; -15,8 – 63,4 %).

5.4.3.3. Povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s depresivnim i kognitivnim simptomima u bolesnika na terapiji escitalopramom

Da bi se provjerilo postoji li korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B i izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod sudionika koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom, korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ($r_s$) (Tablica 15.). Analizirana je korelacija između omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i omjera promjene u aktivnosti trombocitne MAO-B nakon četiri tjedna terapije.

Tablica 15. Korelacija omjera promjene aktivnosti trombocitne MAO-B s omjerom promjene izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon četiri tjedna terapije escitalopramom (N = 60).

| **Klinički i demografski parametri** | | **Spearmanov koeficijent korelacije** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Nepušači** | | **Pušači** | |
| | | **$r_s$** | **p** | **$r_s$** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17** | | 0,008 | 0,961 | 0,020 | 0,932 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS** | | -0,065 | 0,691 | 0,022 | 0,927 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | -0,225 | 0,162 | 0,235 | 0,319 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje -unaprijed** | 0,014 | 0,934 | 0,129 | 0,588 |
| | **Numeričko pamćenje -unazad** | -0,229 | 0,155 | 0,144 | 0,545 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | -0,129 | 0,426 | 0,100 | 0,675 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | -0,028 | 0,863 | -0,341 | 0,141 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Iz rezultata je vidljivo da ne postoji statistički značajna povezanost između omjera promjene aktivnosti trombocitne MAO-B i omjera promjene depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s depresijom koji su četiri tjedna primali terapiju escitalopramom (Tablica 15.).

## 5.5. Učinak vortioksetina i escitaloprama na kognitivne i depresivne simptome u depresivnih bolesnika

Da bi se utvrdilo postoji li razlika u djelovanju dvaju korištenih lijekova, vortioksetina i escitaloprama, na depresivne i kognitivne simptome uspoređen je broj bodova na pojedinim ljestvicama u bolesnika prije početka terapije i nakon terapije. Kognitivni simptomi evaluirani su prije početka terapije i nakon četiri tjedna terapije, dok su depresivni simptomi evaluirani prije početka terapije, nakon jednog tjedna i nakon četiri tjedna terapije. Tablica 16. i Tablica 17. prikazuju navedene rezultate.

U slučaju usporedbe broja bodova na ljestvici HAMD-17 i MADRS korišten je Friedmanov test (Friedmanova dvosmjerna analiza varijance rangova), a u slučaju kognitivnih ljestvica Wilcoxonov test (Wilcoxon test rangova zavisnih uzoraka).

Tablica 16. prikazuje da je terapija vortioksetinom uspješna u reduciranju depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice HAMD-17 i MADRS nakon četiri tjedna terapije ($p < 0,001$), a povoljan učinak vidljiv je i nakon samo tjedan dana liječenja ($p < 0,001$) u odnosu na bodove prije početka terapije. Terapija vortioksetinom u trajanju od četiri tjedna ima i povoljno djelovanje na kognitivne simptome, odnosno, dovodi do značajna poboljšanja kognitivnih funkcija (Tablica 16.). Naime, terapija vortioksetinom u trajanju od četiri tjedna djelovala je pozitivno na broj bodova ostvarenih na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije ($p \leq 0,001$) te na broj bodova ostvarenih na Testu verbalne fluentnosti ($p < 0,001$).

Tablica 16. Učinak terapije vortioksetinom na kognitivne i depresivne simptome kod bolesnika s dijagnozom depresije. Svi podatci prikazani su kao medijan (25. – 75. percentil).

| | | Vortioksetin N=61 | | | Statistički test |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Prije terapije | Nakon 1 tjedan | Nakon 4 tjedna | |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 23,0 (20,0-28,0) | 17,0 (15,0-22,0) | 10,0 (5,0-14,0) | $X^2$=95,22 df=2 p<0.001 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 27,0 (25,0-32,0) | 23,0 (16,0-27,0) | 11,0 (5,0-17,0) | $X^2$=85,33 df=2 p<0.001 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | 25,0 (20,0-32,0) | - | 32,0 (24,0-39,0) | Z=1553,5 p<0.001 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | 7,0 (6,0-9,0) | - | 8,0 (7,0-9,0) | Z=307,0 p<0.001 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 5,0 (3,0-6,0) | - | 6,0 (4,0-7,0) | Z=598,5 P=0.001 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | 12,0 (9,0-15,0) | - | 14,0 (11,0-15,0) | Z=861,5 p<0.001 |
| | **Test zamjene slova brojevima (šifriranje)** | 50,0 (42,0-65,0) | - | 59,0 (50,0-72,0) | Z=1551,5 p<0.001 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Tablica 17. prikazuje da je terapija escitalopramom uspješna u reduciranju depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice HAMD-17 i MADRS nakon četiri tjedna terapije ($p < 0,001$), a povoljan je učinak vidljiv i nakon samo tjedan dana liječenja ($p < 0,001$). Terapija escitalopramom u trajanju od četiri tjedna ima i povoljno djelovanje na kognitivne simptome (Tablica 17.), odnosno, dovodi do značajna poboljšanja kognitivnih funkcija koje su procijenjene Testom verbalne fluentnosti ($p < 0,001$), subtestom šifriranja (psihomotorne brzine) ($p < 0,001$), Testom numeričkog pamćenja – zbroj ($p = 0,012$) i Testom numeričkog pamćenja – unazad ($p = 0,042$) prema kognitivnim funkcijama prije početka terapije. Međutim, u Testu numeričkog pamćenja unaprijed, terapija escitalopramom nije dovela do poboljšanja broja bodova (Tablica 17.) za razliku od terapije vortioksetinom koja je dovela do poboljšanja broja bodova u svim korištenim testovima (Tablica 16.).

Tablica 17. Učinak terapije escitalopramom na kognitivne i depresivne simptome kod bolesnika s dijagnozom depresije. Svi su podatci prikazani kao medijan (25. – 75. percentil).

| | | Escitalopram N=60 | | | Statistički test |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Prije terapije | Nakon 1 tjedan | Nakon 4 tjedna | |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 21,0 (19,0-24,0) | 18,0 (14,5-20,5) | 8,5 (5,0-16,0) | $X^2$=88,35 df=2 p<0.001 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 24,0 (21,0-29,0) | 20,0 (17,0-26,0) | 10,0 (4,5-19,5) | $X^2$=84,72 df=2 p<0.001 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | 28,0 (19,5-34,0) | - | 29,0 (22,5-37,0) | Z=1338,5 p<0.001 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | 8,0 (7,0-9,0) | - | 8,0 (7,0-9,0) | Z=251,5 p=0.108 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 6,0 (4,0-6,0) | - | 6,0 (4,0-7,0) | Z=531,5 p=0,042 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | 13,0 (11,0-15,0) | - | 14,0 (11,5-16,0) | Z=677,0 p=0,012 |
| | **Test zamjene slova brojevima (šifriranje)** | 55,5 (45,0-66,0) | - | 61,0 (48,0-73,5) | Z=1428,0 p<0.001 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Usporedba broja bodova na ljestvicama koje su korištene za procjenu ozbiljnosti depresivnih simptoma te ljestvica koje su korištene za praćenje kognitivnih simptoma između dviju skupina bolesnika nakon četiri tjedna terapije odgovarajućim antidepresivom, upućuje na to da oba lijeka podjednako ublažavaju depresivne simptome i poboljšavaju kognitivne funkcije (Tablica 18.).

Tablica 18. Usporedba izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma kod bolesnika s dijagnozom depresije nakon četiri tjedna terapije vortioksetinom ili escitalopramom. Svi podatci prikazani su kao medijan (25. – 75. percentil).

| | | **Sudionici podijeljeni prema terapiji** | | **Mann-Whitney U test** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Vortioksetin** N=61 | **Escitalopram** N=60 | **U** | **p** |
| **Broj bodova na ljestvici HAMD-17** | | 10,0 (5,0-14,0) | 8,5 (5,0-16,0) | 1806,5 | 0,903 |
| **Broj bodova na ljestvici MADRS** | | 11,0 (5,0-17,0) | 10,0 (4,5-19,5) | 1737,5 | 0,631 |
| **Broj bodova na Testu verbalne fluentnosti** | | 32,0 (24,0-39,0) | 29,0 (22,5-37,0) | 1623,5 | 0,284 |
| **Broj bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije** | **Numeričko pamćenje -unaprijed** | 8,0 (7,0-9,0) | 8,0 (7,0-9,0) | 2001,0 | 0,356 |
| | **Numeričko pamćenje -unazad** | 6,0 (4,0-7,0) | 6,0 (4,0-7,0) | 1896,0 | 0,729 |
| | **Numeričko pamćenje - zbroj** | 14,0 (11,0-15,0) | 14,0 (11,5-16,0) | 1955,5 | 0,513 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 59,0 (50,0-72,0) | 61,0 (48,0-73,5) | 1913,0 | 0,667 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery-Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

Učinak dvaju ispitivanih antidepresiva na depresivne i kognitivne simptome nakon četiri tjedna terapije dodatno je istražen usporedbom omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama (Tablica 19.). Rezultati pokazuju da oba antidepresiva imaju podjednak učinak na simptome depresije procijenjene pomoću ljestvica HAMD-17 i MADRS (Tablica 19.). Međutim, pozitivan učinak na kognitivne simptome izraženiji je kod sudionika na terapiji vortioksetinom, što prikazuju Tablica 16. i Tablica 17. Značajna razlika u učinku na kognitivne simptome vidljiva je u slučaju podljestvica Weschlerove ljestvice inteligencije (Tablica 19.), numeričko pamćenje – unaprijed ($p = 0,043$) i subtesta šifriranja ($p = 0,012$).

Tablica 19. Usporedba učinka vortioksetina i escitaloprama na kognitivne i depresivne simptome (omjer promjene broja bodova na ljestvicama) nakon četiri tjedna terapije kod bolesnika s dijagnozom depresije. Svi podatci prikazani su kao medijan (25. – 75. percentil).

| | | **Sudionici podijeljeni prema terapiji** | | **Mann-Whitneyev U test** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **Vortioksetin** N=61 | **Escitalopram** N=60 | **U** | **p** |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici HAMD-17 (%)** | | -60,0 -(79,2-38,9) | -59,5 -(73,7-30,7) | 1957,0 | 0,510 |
| **Omjer promjene broja bodova na ljestvici MADRS (%)** | | -63,2 -(75,0-36,0) | -61,3 -(82,6-23,6) | 1843,5 | 0,944 |
| **Omjer promjene broja bodova na Testu verbalne fluentnosti (%)** | | 22,5 (4,1-50,0) | 12,5 (3,6-33,3) | 1483,0 | 0,072 |
| **Omjer promjene broja bodova na podljestvicama Wechslerove ljestvice inteligencije (%)** | **Numeričko pamćenje - unaprijed** | 0,0 (0,0-14,3) | 0,0 (0,0-12,5) | 1475,5 | 0,043 |
| | **Numeričko pamćenje - unazad** | 0,0 (0,0-33,3) | 0,0 (0,0-25,0) | 1722,0 | 0,566 |
| | **Numeričko pamćenje brojeva - zbroj** | 6,7 (0,0-18,2) | 6,7 (0,0-11,1) | 1506,0 | 0,089 |
| | **Subtest šifriranja (psihomotorne brzine)** | 15,8 (6,8-28,6) | 10,5 (1,7-19,0) | 1345,5 | 0,012 |

HAMD-17, Hamiltonova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; MADRS, Montgomery–Åsbergova ocjenska ljestvica za procjenu simptoma depresije; N, broj sudionika

# 6. RASPRAVA

## 6.1. Sažetak glavnih rezultata

Glavni rezultati usporedbe kliničkih i laboratorijskih vrijednosti nakon četiri tjedna liječenja escitalopramom i vortioksetinom su sljedeći:

1) Koncentracija BDNF-a u plazmi bila je povišena nakon terapije vortioksetinom, a nepromijenjena nakon terapije escitalopramom, u odnosu na vrijednosti izravno prije početka liječenja te je utvrđena razlika u učinku na porast koncentracije BDNF-a u plazmi između tih dvaju antidepresiva;

2) Bazalna koncentracija, kao i promjene koncentracije BDNF-a u plazmi tijekom liječenja, nisu bile povezane s terapijskim odgovorom na escitalopram ni na vortioksetin;

3) U osoba liječenih vortioksetinom, viša bazalna koncentracija BDNF-a u plazmi bila je povezana s većim poboljšanjem na testu verbalne fluentnosti i na testu numeričkog pamćenja unaprijed;

4) U osoba liječenih escitalopramom bazalna koncentracija BDNF-a u plazmi, kao i promjena te koncentracije tijekom liječenja, nisu bili povezani s promjenama na testovima kognitivnih funkcija;

5) Vortioksetin i escitalopram doveli su do značajna smanjenja koncentracije trombocitnog serotonina, no terapija escitalopramom dovela je do većeg smanjenja te koncentracije u odnosu na terapiju vortioksetinom;

6) Veće smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina bilo je prediktor dobrog terapijskog odgovora na escitalopram, dok navedeni parametar nije bio povezan s odgovorom na vortioksetin;

7) Aktivnost trombocitne MAO-B nije se promijenila tijekom liječenja escitalopramom ili vortioksetinom te nije bila povezana s učinkom na težinu simptoma depresije ili na kognitivne simptome;

8) Escitalopram i vortioksetin imali su podjednak učinak na poboljšanje simptoma depresije;

9) Escitalopram i vortioksetin doveli su do poboljšanja rezultata na ocjenskim ljestvicama za kognitivne funkcije, ali escitalopram nije doveo do promjene na testu numeričkog pamćenja unaprijed.

## 6.2. Demografski podatci i klinička obilježja skupina sudionika

U istraživanje je ukupno bilo uključeno 148 bolesnika s dijagnozom depresivnog poremećaja ili dijagnozom prve depresivne epizode, od čega ih je 121 završilo istraživanje. Bolesnici su prilikom uključivanja u studiju bili nasumično raspodijeljeni u dvije skupine, jednu koja je bila liječena vortioksetinom i drugu koja je bila liječena escitalopramom. Između ispitivanih skupina ne postoji značajna razlika s obzirom na bračni status, radni status i stupanj obrazovanja. U objema skupinama sudionika najveći broj sudionika bio je zaposlen, slijede ih nezaposleni, umirovljenici pa nezaposleni. Većina ih je oženjena, slijede ih neoženjeni, rastavljeni pa udovci. Sudionici su najčešće imali srednju stručnu spremu, nakon čega slijedi visoka, a najmanje je nekvalificiranih radnika. Takva raspodjela odgovara ranijim demografskim istraživanjima sudionika oboljelih od depresije u Republici Hrvatskoj (175). Budući da je najveći udio bolesnika zaposlen, valja naglasiti nepovoljan utjecaj depresivnog poremećaja na cjelokupno društvo i ekonomiju, a ne samo na pojedince i njihove obitelji. Također, ne postoje razlike između skupina u postojanju komorbiditeta ni u pušačkom statusu. Istraživanja pokazuju da je pušenje učestalije kod oboljelih od depresije nego u općoj populaciji, odnosno da postoji poveznica između trajanja depresivnog poremećaja i razvoja nikotinske ovisnosti, a određena istraživanja upozorila su  i da se kod pušača češće razvije depresivni poremećaj (176, 177). Udio pušača kod bolesnika liječenih vortioksetinom bio je 33,6 %, a kod bolesnika liječenih escitalopramom 31,3 %, što je nešto veći postotak od prosjeka pušača u općoj populaciji Republike Hrvatske gdje taj postotak iznosi 26,6 % (178). Odnos tjelesnih bolesti i depresivnog poremećaja je dvosmjeran. Naime, somatski komorbiditeti učestaliji su u oboljelih od depresivnog poremećaja u usporedbi s općom populacijom, a i kod oboljelih od tjelesnih kroničnih bolesti veća je pojavnost depresivnog poremećaja. U našoj studiji 41 % sudionika liječenih vortioksetinom i 53 % sudionika liječenih escitalopramom imalo je neki somatski komorbiditet. Rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima o učestalosti komorbiditeta kod depresivnih bolesnika (179). U objema skupinama naših sudionika bio je veći udio žena, no razlika je bila izraženija kod skupine liječene escitalopramom, gdje je udio muškaraca iznosio 23,3 %, dok je u skupini liječenoj vortioksetinom iznosio 44,3 %. Rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima vezanima za zastupljenost depresivnog poremećaja po spolu, a koji govore u prilog većoj pojavnosti tog poremećaja kod ženske populacije (180, 181). Također, vidljiva je i značajna razlika u

zastupljenosti sudionika s prvom epizodom depresije te sudionika s pozitivnom obiteljskom anamnezom među ispitivanim skupinama. Naime, u skupini bolesnika liječenih escitalopramom prisutno je značajno više sudionika s prvom epizodom depresije te veći udio sudionika s pozitivnom obiteljskom anamnezom prema skupini liječenoj vortioksetinom.

Skupine sudionika nisu se međusobno razlikovale prema dobi, prema broju pokušaja suicida, ni prema kognitivnim sposobnostima. Skupine su se razlikovale prema duljini trajanja depresivnog poremećaja, broju depresivnih epizoda te prema jačini depresivnih simptoma. Rezultati upućuju na izraženije depresivne simptome, dulje trajanje bolesti i veći broj depresivnih epizoda kod sudionika koji su liječeni vortioksetinom prema skupini liječenoj escitalopramom.

### 6.3. Učinci vortioksetina i escitaloprama na koncentraciju BDNF-a u plazmi

Nismo potvrdili našu hipotezu da će primjena vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika dovesti do podjednaka porasta koncentracije BDNF-a u plazmi. Naime, dok je u bolesnika koji su uzimali vortioksetin došlo do porasta koncentracije BDNF-a u plazmi nakon 4 tjedna uzimanja terapije, kod bolesnika koji su uzimali escitalopram nije uočen porast koncentracije BDNF-a. Takav rezultat potvrdio je saznanja iz naše prethodne pilot studije na manjem brojem sudionika oboljelih od depresije koja je pokazala porast koncentracije BDNF-a u plazmi zbog terapije vortioksetinom u usporedbi sa zdravim sudionicima, što je ujedno bila i prva klinička studija koja je ispitivala učinak vortioksetina na koncentraciju BDNF-a u plazmi, također nakon četiri tjedna uzimanja terapije (96).

Prema dostupnim podatcima iz literature, naše sadašnje istraživanje je prva i do sada jedina klinička studija koja je uspoređivala izravan učinak vortioksetina s drugim antidepresivom (escitalopramom) na koncentraciju perifernog BDNF-a u bolesnika oboljelih od depresivnog poremećaja (182). Naše je istraživanje pokazalo da vortioksetin dovodi do povećanja koncentracije BDNF-a u plazmi nakon četiri tjedna terapije dok escitalopram nema učinka na koncentraciju BDNF-a u plazmi (182). Osim ovog istraživanja objavljena su još samo dva istraživanja učinka vortioksetina na periferne koncentracije BDNF-a, a oba se odnose na koncentracije BDNF-a u serumu. Jedna je studija pokazala porast serumskog BDNF-a kod terapije vortioksetinom nakon godinu dana, ali uz paralelno provođenje kognitivno bihevioralne terapije (183). Međutim, to je istraživanje povučeno u časopisu objavljivanja nakon što je

utvrđeno da jedan od istraživača nije bio primjereno naveden kao suautor te da je odobrenje vortioksetina u vrijeme provođenja istraživanja bilo upitno. Druga je studija utvrdila povećanje koncentracije serumskog BDNF-a kod depresivnih bolesnika liječenih vortioksetinom nakon osam tjedana, no usporedba je učinjena prema zdravim sudionicima (184).

Sva dosadašnja klinička (96, 182, 184), i pretklinička (185 – 188) istraživanja, koja su pratila učinak vortioksetina na koncentraciju BDNF-a, pokazala su da taj lijek dovodi do porasta koncentracije BDNF-a.

Pretklinička istraživanja koja su izravno uspoređivala vortioksetin i fluoksetin utvrdila su da je vortioksetin doveo do porasta koncentracije BDNF-a u hipokampusu štakora (186), kao i štakora izloženih blagom kroničnom stresu (187), a fluoksetin nije imao utjecaj na koncentraciju BDNF-a (186, 187).

Kod podataka o utjecaju escitaloprama na BDNF u različitim kliničkim i pretkliničkim istraživanjima, njegov učinak na BDNF nije bio konzistentan. U našoj studiji pokazali smo da četiri tjedna terapije escitalopramom ne dovodi do promjene koncentracije BDNF-a u plazmi (182). Istraživanja na animalnim modelima pokazala su da kronična primjena escitaloprama ne dovodi do promjene koncentracije BDNF-a u hipokampusu štakora koji su bili podvrgnuti stresu (189), dok je druga studija pokazala sniženje koncentracije BDNF-a u hipokampusu i frontalnom korteksu štakora (190). Međutim, ostala su istraživanja u štakora tretiranih escitalopramom utvrdila veći porast BDNF-a u plazmi (191), kao i ekspresije proteina BDNF-a (192, – 194) i mRNA BDNF-a (191) u hipokampusu. Escitalopram je, također, doveo do povećanja ekspresije gena za BDNF u humanim staničnim linijama (195), kao i povišenja koncentracije BDNF-a u mozgu i serumu štakora s modelom opsesivno kompulzivnog poremećaja, iako su vrijednosti postignute escitalopramom još uvijek bile niže od onih u kontrolnoj skupini štakora (196). Slično, escitalopram je doveo do porasta BDNF-a u hipokampusu animalnog modela Alzheimerove bolesti, no postignuto povećanje koncentracije BDNF-a još uvijek je bilo niže od koncentracije BDNF-a u kontrolnoj skupini životinja (197). Međutim, escitalopram nije imao utjecaj na mRNA BDNF-a u frontalnom korteksu te *girusu dentatusu* i CA3 u štakora, iako u ovom istraživanju štakori nisu prethodno bili podvrgnuti stresu (190). Pretkliničke studije upućuju da učinak escitaloprama ovisi i o vrsti, tj. liniji kolonija štakora. Tako je primjena escitaloprama dovela do sniženja ekspresije mRNA za četiri različita promotora BDNF gena, u liniji štakora koji razvijaju simptome slične depresiji u tzv. *Flinders Sensitive Line* vrsti, dok primjena escitaloprama nije imala učinka u uzgojenim

linijama štakora koje se ne koriste kao animalni modeli depresije, tj. u *Sprague Dawley* i *Flinders Resistant Line* vrstama (198).

Zaključno, dok su sva pretklinička istraživanja s vortioksetinom pokazala porast koncentracije BDNF-a u hipokampusu, rezultati s escitalopramom su nekonzistentni. Budući da je mnogo više istraživanja provedeno s escitalopramom te da se radi o antidepresivu koji je mnogo duže na tržištu od vortioksetina, tu činjenicu treba, međutim, tumačiti s oprezom. Escitalopram je, također, jedan od najpropisivanijih antidepresiva te se nalazi na tržištu od 2002., za razliku od vortioksetina koji je u primjeni na svjetskim tržištima od 2013. godine.

Kod kliničkih studija učinka escitaloprama na koncentraciju BDNF-a u plazmi, u pretraživanju literature pronađena su, osim naše studije (182), tri istraživanja koja su mjerila koncentracije BDNF-a u plazmi u odnosu na escitalopram. Klinička studija koja je pratila učinak escitaloprama na BDNF u plazmi provedena je u starijih bolesnika s blagim neurokognitivnim poremećajem, u kojih je nakon osam tjedana došlo do porasta BDNF-a u plazmi koji, međutim, nije bio klinički značajan (199). U spomenutom su istraživanju bolesnici bili znatno stariji, prosječne dobi više od 70 godina, imali su poznato kognitivno oštećenje, uzorak je bio mali (ukupno 20 bolesnika), a terapija escitalopramom trajala je osam tjedana (199). Drugo istraživanje mjerilo je samo bazalne vrijednosti BDNF-a u plazmi u osoba s paničnim poremećajem te je to navedeno u dijelu diskusije o bazalnim razinama BDNF-a i predviđanju odgovora na terapiju escitalopramom (200). Prema našim saznanjima, treće, te ujedno i jedino dosadašnje istraživanje koje je pratilo učinak escitaloprama na koncentraciju BDNF-a u plazmi u osoba s depresijom nije, slično kao i naše, utvrdilo porast koncentracije BDNF-a nakon tri i deset tjedana liječenja escitalopramom. U tom je istraživanju čak došlo do sniženja BDNF-a u plazmi (iako neznačajnog) u objema točkama praćenja (201).

Ostala istraživanja učinka escitaloprama na periferne vrijednosti BDNF-a određivala su serumske koncentracije BDNF-a. Pri tome escitalopram nije doveo do porasta serumskog BDNF-a nakon pet tjedana ni nakon šest mjeseci liječenja za razliku od sertralina i venlafaksina, iako je ta studija bila ograničena vrlo malim brojem bolesnika (202). U bolesnika s PTSP-om, od kojih je dio imao i depresiju, escitalopram nije imao učinka na serumsku koncentraciju BDNF-a nakon četiri, kao ni nakon osam i dvanaest tjedana liječenja (203). Nadalje, četiri tjedna uzimanja escitaloprama nije imalo učinka na koncentraciju mRNA BDNF-a u punoj krvi u zdravih rođaka osoba koje imaju depresivni poremećaj (204). U drugom je istraživanju primjena escitaloprama povisila serumski BDNF nakon 12, ali ne i nakon osam tjedana liječenja

u bolesnika s depresijom (205). U istraživanju Wolkowicza i suradnika escitalopram je doveo do porasta serumskog BDNF-a nakon osam tjedana terapije (206). U jednoj je studiji zabilježen i pad koncentracije serumskog BDNF-a nakon terapije escitalopramom (81). Zanimljivo, promjene u serumskoj koncentraciji BDNF-a bile su u korelaciji s promjenama BDNF mRNA u leukocitima, a zapažena je i korelacija ekspresije BDNF mRNA u leukocitima s koncentracijom serumskog BDNF-a (205).

Slično kao s escitalopramom, klinička i pretklinička istraživanja učinka drugih antidepresiva na koncentraciju BDNF-a nisu pokazala tako konzistentne rezultate kao s vortioksetinom.

Iako su metaanalize uputile na porast koncentracije perifernog BDNF-a nakon terapije antidepresivima kao skupinom lijekova (84, 93), određene studije nisu pronašle porast koncentracije BDNF-a nakon terapije pojedinim antidepresivima uključujući i escitalopram (81, 202, 207). Metaanaliza koja je uključivala šest studija utvrdila je da antidepresivi ne mijenjaju koncentraciju serumskog BDNF-a, iako su ti rezultati ograničeni malim uzorcima, različitim vremenskim razmacima mjerenja BDNF-a te primjenom različitih antidepresiva (208). Druga, veća i detaljnija, metaanaliza 20 studija utvrdila je da je, iako su periferne koncentracije BDNF-a bile povišene nakon terapije antidepresivima kao skupinom lijekova, samo sertralin doveo do značajna porasta koncentracije BDNF-a u odnosu na početne vrijednosti, dok razlika nije utvrđena za escitalopram, paroksetin i venlafaksin (92). Pri tome je bitno i vrijeme uzimanja uzorka za koncentraciju BDNF-a nakon početka liječenja. Naime, spomenuta metaanaliza utvrdila je porast perifernih razina BDNF-a (većina je studija istraživala serumski, a manji broj koncentraciju BDNF-a u plazmi) samo nakon osam, ali ne i nakon četiri, šest i dvanaest tjedana (92). Kada je napravljena podjela po lijekovima, zaključeno je da escitalopram ne dovodi do porasta BDNF-a u četvrtom, šestom, osmom ni u dvanaestom tjednu (92). Međutim, u našem je istraživanju vortioksetin doveo do porasta BDNF-a u plazmi već nakon četiri tjedna, dok kod escitaloprama nije došlo do promjene, što je za escitalopram u skladu s rezultatima navedene metaanalize (92).

Uz uzimanje u obzir već navedenih mogućih metodoloških razlika u istraživanjima, čini se da vortioksetin ima konzistentniji učinak na povećanje BDNF-a nego ostali antidepresivi, uključujući i escitalopram u našem istraživanju, što se može objasniti specifičnim, ali i jedinstvenim mehanizmom djelovanja vortioksetina. S obzirom na prijašnje studije, izgledno je da antidepresivi, ovisno o svojem receptorskom profilu, imaju različite učinke na koncentraciju perifernog BDNF proteina, a što može biti uzrokom različitog učinka istraživanih dvaju

antidepresiva iz naše studije na koncentraciju BDNF-a. Naime, njegov mehanizam djelovanja obuhvaća jedinstvenu kombinaciju od ranije poznatih molekularnih učinaka antidepresiva: inhibiciju ponovne pohrane serotonina, zajedno s 5-HT1A agonizmom, 5-HT1B parcijalnim agonizmom te antagonizmom na 5-HT3, 5-HT7 i 5-HT1D receptorima. U terapijskim dozama vortioksetin postiže učinak na svim navedenim strukturama (160). Međutim, u prosječnim terapijskim dozama je inhibicija ponovne pohrane serotonina umjerena (oko 50 % kod 5 mg; a 65 % kod 10 mg). Budući da su SIPPS-i neučinkoviti pri takvoj djelomičnoj blokadi SERT-a, vortioksetin, osim putem blokade SERT-a, postiže učinak i djelovanjem na serotoninske receptore. Razina blokade serotoninskog transportera od 80 % postiže se tek pri dozama od 20 mg dnevno. Radi navedene kombinacije učinaka vortioksetin se još naziva i multimodalni antidepresiv (jer obuhvaća dva mehanizma djelovanja: inhibiciju transportera i izravan učinak na receptorima).

To znači da se učinak u terapijskim dozama ne postiže samo blokadom transportera (jednog ili više njih) ili samo blokadom receptora (jednog ili više njih), već kombinacijom svih tih učinaka. Za razliku od SIPPS-a, koji neselektivno povećavaju učinak serotonina na svim njegovim receptorima, vortioksetin taj učinak modulira, odnosno, na nekim receptorima još pojačava učinak zbog agonističkog djelovanja, a na nekim blokira učinak serotonina. Smatra se da do poboljšanja kognitivnih funkcija dovodi, između ostalih djelovanja, i blokada 5-HT3 receptora. Naime, ti se receptori nalaze na GABA interneuronima te kada su stimulirani, ekscitiraju GABA neurone. Posljedica je izlučivanje većih količina GABA-e, koja inhibira ostale neurone djelujući na GABA receptore. Ti se receptori, među ostalima, nalaze i na piramidnim stanicama u hipokampusu, a GABA ih inhibira. Piramidne stanice su glutamatergičke te je njihova ekscitacija bitna za dugotrajnu potencijaciju, koja je ključna za pamćenje. Međutim, serotonin stimulira te receptore te stoga može putem njih smanjiti dugotrajnu potencijaciju (209). Pretkliničko je istraživanje utvrdilo da selektivni antagonist 5-HT3 receptora, 3-metoksi-N-p-tolikvinoksalin-2-karboksamid (QCM-4), dovodi do porasta koncentracije BDNF-a u hipokampusu miša (193).

Pretkliničke studije na štakorima uputile su da postoji dezinhibicijski učinak vortioksetina na piramidalne stanice u hipokampusu uz prateći pojačavajući učinak na sinaptičku plastičnost dok taj učinak nije zabilježen kod escitaloprama. (210). Navedeno je vrlo vjerojatno uzrokovano antagonističkim djelovanjem vortioksetina na 5-HT3 receptore u hipokampusu (210).

Studija na štakorima Pytke i suradnika (2018) pokazala je da simultani antagonizam na 5-HT1A, 5-HT7 i 5-HT3 receptorima dovodi do porasta koncentracije BDNF-a (211). Shin i suradnici (2019) pokazali su u studiji na štakorima da aktivacija 5-HT1B receptora dovodi do povećanja koncentracije BDNF-a (212). U literaturi postoje i nalazi da izravna aktivacija 5-HT1A receptora može dovesti do većeg učinka na koncentraciju BDNF-a, nego neizravna aktivacija escitalopramom. Primjerice, postsinaptički agonist 5-HT1A receptora NLX-101 doveo je do porasta koncentracije BDNF-a u hipokampusu i prefrontalnom korteksu (PFC) miša, dok je escitalopram doveo do porasta BDNF-a samo u hipokampusu (213). Poznato je da kod osoba s depresivnim poremećajem dolazi do promjena u funkcioniranju serotoninskog sustava (6). Na tu povezanost upućuju pretklinička istraživanja. Animalni modeli depresije najčešće uključuju izlaganje kroničnom stresu, nakon čega se promatraju promjene u mozgu. Utvrđeno je da kronični stres dovodi do smanjenja gustoće serotoninskih neurona u jezgrama rafe, što dovodi do smanjene serotoninske inervacije PFC-a (214).

Escitalopram, za razliku od vortioksetina, djelovanje ostvaruje isključivo putem blokade SERT-a te je ujedno i najselektivniji antidepresiv među SIPPS-ima. Moguće je pretpostaviti da su zato SIPPS-i slabije učinkoviti u osoba kod kojih su prisutne različite promjene serotoninskog sustava jer su za njihov učinak prijeko potrebni serotoninski neuroni u kojima djeluju na SERT. Međutim, vortioksetin, za razliku od SIPPS-a, djeluje izravno na serotoninske receptore (130) (158, 159), i zato može, barem teoretski, imati učinka tamo gdje SIPPS-i ne djeluju radi atrofije serotoninskog sustava. U prilog toj tvrdnji govori i činjenica da escitalopram nije imao učinka na ekspresiju BDNF proteina u hipokampusu, iako je istodobno doveo do povećanja koncentracije serotonina u hipokampusu štakora (190). Nadalje, na pretkliničkim modelima je potvrđeno da za antidepresivni učinak escitaloprama nije potrebno povećanje ekspresije BDNF-a u hipokampusu (198). Navedeno je utvrđeno i u nekim kliničkim studijama, odnosno pokazan je antidepresivni učinak escitaloprama unatoč sniženju serumske koncentracije BDNF-a (81).

### 6.3.1. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a nakon terapije antidepresivima s odgovorom na terapiju i prediktivna vrijednost početne koncentracije BDNF-a na odgovor na terapiju antidepresivima

Jedan od ciljeva ovog rada bio je istražiti postoji li povezanost porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a u plazmi s poboljšanjem depresivnih simptoma u depresivnih bolesnika.

Između ispitivanih skupina nije bilo razlike u početnoj koncentraciji BDNF-a, a isto tako nije pronađena povezanost između težine simptoma i početne koncentracije BDNF-a. Pojedine ranije studije zaključile su da je razina periferne koncentracije BDNF-a niža što su depresivni simptomi izraženiji (184), dok druge nisu pronašle takvu korelaciju (215).

U našoj studiji nije pronađena značajna razlika u početnoj koncentraciji BDNF-a u plazmi i omjera promjene depresivnih simptoma kod obiju skupina sudionika nakon četiri tjedna uzimanja terapije. Nekoliko ranijih studija pokazale su rezultate u skladu s našima. Studija Buttenschona i suradnika nije pokazala prediktivnu vrijednost bazalne koncentracije BDNF-a na odgovor terapijom escitalopramom (81). Studija Matrisciana i suradnika (202) nije pokazala prediktivnu vrijednost koncentracije perifernog BDNF-a na ishod terapije escitalopramom, venlafaksinom i sertralinom (202), kao ni studija Carbonija i suradnika (2019), u kojoj su bolesnici uzimali paroksetin i venlafaksin gdje koncentracija perifernog BDNF-a, također, nije pokazala prediktivnu vrijednost na ishod terapije (216). Brunoni i suradnici (2018) također nisu pronašli poveznicu između bazalne koncentracije plazmatskog BDNF-a i terapijskog odgovora na escitalopram, i to nakon tri i deset tjedana terapije (201). Studija Hea i suradnika (2019) koja je uključivala osobe s paničnim poremećajem također nije pokazala korelaciju između bazalnih vrijednosti BDNF-a u plazmi i promjene na ljestvicama za ocjenu težine paničnog poremećaja i anksioznosti nakon osam tjedana liječenja escitalopramom (200).

Naši rezultati su u skladu s metaanalizom koja je utvrdila da ni plazmatske, a ni serumske bazalne koncentracije BDNF-a ne mogu predvidjeti odgovor na antidepresive (217).

Određene su pak studije pokazale prediktivnu vrijednost početne koncentracije perifernog BDNF-a na odgovor na terapiju antidepresivima (94, 206, 218 – 220). Razlike bi mogle proizlaziti iz činjenice da su studije koje su dale oprečne rezultate našima obuhvatile manji broj sudionika te da je vrijeme praćenja ispitanika bilo dulje. Također, studije Kurite (220) i Nasea (219) su naturalističke studije u kojima je korišten veći broj različitih antidepresiva pa radi toga dvije uspoređivane skupine nisu bile jednake. Pojedini bolesnici uzimali su i više antidepresiva, a poneki i dodatnu terapiju primjerice litij i aripiprazol. Za razliku od te studije, u našoj studiji su bolesnici primali monoterapiju escitalopramom ili vortioksetinom.

U našoj studiji, isto tako, nije pronađena poveznica između porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a i uspješnosti odgovora na terapiju kod obaju lijekova, gdje su sudionici bili podijeljeni na one koji su imali dobar odgovor na terapiju (imali su pad broja bodova ≥ 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS) i sudionike koji nisu imali dobar odgovor na terapiju (imali

su pad broja bodova < 50 % na ljestvici HAMD-17/MADRS). Također, nije pronađena razlika u objema skupinama sudionika (onih koji su uzimali escitalopram i onih koji su uzimali vortioksetin) između promjene koncentracije BDNF-a nakon četiri tjedna uzimanja terapije i promjene u broju bodova u ocjenskim ljestvicama za depresiju.

Nekoliko studija već je ranije potvrdilo da nema povezanosti između koncentracije BDNF-a i odgovora na liječenje, primjerice studija Wolkowitza i suradnika u kojoj su sudionici bili liječeni escitalopramom tijekom osam tjedana (206), Buttenschona i suradnika gdje su bili liječeni također escitalopramom, ali tijekom 12 tjedana, Yoshimure i suradnika u kojoj su sudionici bili liječeni paroksetinom, fluvoksaminom i sertralinom tijekom šest tjedana (207), studija Haghighija i suradnika gdje su sudionici tijekom šest tjedana primali citalopram (221) te Mikoteita i suradnika gdje su u istom razdoblju primali duloksetin (218).

Pojedine studije pokazale su oprečne rezultate (222, 223, 224). Moguće je da različiti rezultati proizlaze iz različite antidepresivne terapije koja je primjenjivana, različitog dizajna studije, odnosno duljine praćenja, broja sudionika i uključnih kriterija. Ai i suradnici (222) pronašli su tako poveznicu između porasta koncentracije BDNF-a i odgovora na terapiju lijekova iz skupine SIPPS-a, ali ona je utvrđena tek nakon 12 tjedana praćenja, a ne i nakon četiri i osam tjedana terapije. Zheng i suradnici (223) u svojoj su studiji primjenjivali 6 intravenskih infuzija ketamina. U studiji Deuschela i suradnika (224) koja je uključivala 56 sudionika, što je duplo manji broj sudionika nego u našoj studiji, većina sudionika nije imala period kada nije uzimala antidepresivnu terapiju, već je odmah bila prebačena na terapiju venflafaksinom ili mirtazapinom. Dakle, razlike mogu biti u periodu ispiranja (tzv. *wash out* periodu). Razlike među studijama mogu proizlaziti i iz vrste uzorka. Utvrđeno je primjerice da su samo kod osoba s dobrim odgovorom na terapiju serumske, ali ne i plazmatske razine BDNF-a bile povišene nakon liječenja antidepresivima (217). Određene su pak studije utvrdile da rani porast perifernog BDNF-a tijekom uzimanja antidepresiva može predvidjeti krajnji povoljan ishod liječenja (94, 207, 225).

Jedno je presječno istraživanje utvrdilo da su unutar skupine pacijenata liječenih escitalopramom, oni s remisijom imali više vrijednosti serumskog BDNF-a, no ovo je istraživanje ograničeno činjenicom da početne vrijednosti BDNF-a nisu bile poznate (226).

Dosadašnja su istraživanja perifernih koncentracija BDNF-a najčešće istraživala koncentracije serumskog, a zatim i plazmatskog BDNF-a. Postavlja se pitanje usporedivosti naših rezultata s onim istraživanjima koja su mjerila serumski BDNF, kao i jesu li periferne koncentracije BDNF-a povezane s koncentracijom BDNF-a u mozgu. Jedno je istraživanje utvrdilo da čak 70 do 80 % BDNF-a u plazmi potječe iz hipokampusa i korteksa, barem u miševa (227). S druge strane, većina serumskog BDNF-a potječe iz trombocita te nije uspostavljena točna podudarnost plazmatskog i serumskog BDNF-a (93). Međutim, smatra se da su koncentracije BDNF-a u plazmi podložne bržim promjenama budući da trombociti nakupljaju BDNF tijekom svojeg životnog vijeka (93). Utvrđeno je da postoji korelacija serumskog i plazmatskog BDNF-a u zdravih osoba (228) kao i u osoba sa shizofrenijom koji nisu uzimali lijekove (229). Jedno od rijetkih longitudinalnih istraživanja koje je istodobno mjerilo plazmatsku i serumsku koncentraciju BDNF-a u depresivnih bolesnika, utvrdilo je da je samo plazmatska koncentracija porasla nakon 1,3,6 i 12 mjeseci liječenja iako su obje bile snižene prije početka liječenja (89). Ta saznanja navedenih istraživanja upućuju da bi rezultati bazalnih mjerenja plazmatskog i serumskog BDNF-a mogli biti usporedivi, međutim, učinak iste intervencije na ta dva parametra ne mora biti jednak. Također, izgledno je da se BDNF u plazmi mijenja brže nego serumski. S druge strane, metaanaliza (230) je pokazala da ne postoji korelacija između koncentracije BDNF-a u serumu i plazmi u istih osoba, upućujući na zaključak da su ta dva parametra neovisna jedan o drugom. Na periferiji postoje i drugi izvori BDNF-a osim trombocita: to su epitelne stanice, vaskularne endotelne stanice, mišićne stanice, limfociti i aktivirani makrofazi (230). Smatra se da su periferne koncentracije BDNF-a izravno povezane s onima u mozgu jer BDNF može prolaziti krvno moždanu barijeru u oba smjera, i to putem aktivnog transportnog sustava (87, 231). Pokazano je da je koncentracija BDNF-a u serumu povezana s integritetom cerebralnog korteksa, regije uključene u poremećaje raspoloženja (232). Metaanaliza koja je uključila 489 depresivnih bolesnika i 483 kontrolna sudionika za istraživanje koncentracije BDNF-a u serumu i 161 depresivnog bolesnika i 211 kontrolnih sudionika za istraživanje koncentracije BDNF-a u plazmi utvrdila je značajno sniženje koncentracije BDNF-a u serumu i plazmi u depresivnih sudionika prema koncentraciji u kontrolnim sudionicima (230). Zaključeno je da je sniženje koncentracije perifernog BDNF-a (u plazmi i serumu) u depresiji znak promjena BDNF sustava u mozgu depresivnih bolesnika (230). Razlike u koncentraciji BDNF-a u serumu i plazmi su objašnjene razlikama u pripremi i uzimanju uzoraka, razlikama u centrifugiranju, korištenju različitih antikoagulantnih sredstava

za uzorke plazme, te razlikama u broju trombocita (koji sadrže, vežu, skladište i otpuštaju BDNF) (230, 233).

### 6.3.2. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije BDNF-a nakon terapije antidepresivima s poboljšanjem kognitivnih simptoma i prediktivna vrijednost početne koncentracije BDNF-a na učinak antidepresiva na kognitivne simptome

Jedan od ciljeva ovog rada bio je istražiti postoji li povezanost porasta ili promjene koncentracije BDNF-a u plazmi s poboljšanjem kognitivnih simptoma u depresivnih bolesnika. Studija je pokazala 1) pozitivnu korelaciju bazalnog BDNF-a s promjenom bodova u testu verbalne fluentnosti i testu numeričkog pamćenja (kod niza unaprijed) u skupini bolesnika liječenih vortioksetinom, ali ne i escitalopramom; 2) promjena u koncentraciji BDNF-a u plazmi nije bila povezana s promjenom u kognitivnim ljestvicama u objema skupinama bolesnika.

Naši rezultati drugačiji su od onih Engelmana i suradnika (2020) koji su pronašli korelaciju između koncentracije bazalnog BDNF-a u plazmi i odgovora na terapiju antidepresivima kod poboljšanja pamćenja, ali ne i učenja. Što se tiče promjene u koncentraciji BDNF-a, ona je također bila u pozitivnoj korelaciji s poboljšanjem obiju domena kognicije u ovoj studiji (234). Različitost u rezultatima može biti u tome što je ta studija obuhvatila gotovo dvostruko manje depresivnih bolesnika u usporedbi s našom, te su isprva svi bolesnici bili liječeni escitalopramom, a kasnije su u slučaju nedovoljna odgovora bili prebačeni na terapiju venlafaksinom ili venlafaksinom u kombinaciji s litijem. Studija je trajala znatno dulje u usporedbi s našom, odnosno 56 tjedana (234). Međutim, studija Wagnera i suradnika (2019), koja je procjenjivala prediktivnu vrijednost kognitivnih testova i bazalnog BDNF-a u plazmi, pronašla je da bazalni BDNF ima malu prediktivnu vrijednost na ishod kognitivnih funkcija nakon osam tjedana uzimanja antidepresivne terapije. Također, zaključeno je da kombinacija ostalih parametara koji se uzimaju u obzir, odnosno semantičke verbalne fluentnosti i bazalnog BDNF ili verbalne fluentnosti i ranog poboljšanja depresivnih simptoma, može s većom vjerojatnošću predvidjeti ishod poboljšanja kognitivnih funkcija nego samo koncentracija BDNF-a (235).

Rani porast koncentracije BDNF-a nije pokazao prediktivnu vrijednost na poboljšanje kognitivnih funkcija, a krajnje više vrijednosti BDNF-a korelirale su s krajnjim višim bodovima

u kognitivnim testovima (235). Rezultat je istovjetan našem rezultatu u smislu postojanja prediktivne vrijednosti bazalnog BDNF-a u plazmi na određene kognitivne funkcije (što je u našoj studiji pokazano samo kod bolesnika liječenih vortioksetinom), ali različit kod rezultata korelacije krajnje koncentracije BDNF-a s poboljšanjem kognitivnih funkcija (235). Uzrok tome može biti što je ova studija pratila bolesnike tijekom 8 tjedana uzimanja terapije (235) te su korišteni isti antidepresivi (escitalopram, a kod nedovoljnog odgovora venlafaksin ili venlafaksin u kombinaciji s litijem) kao i u studiji Engelmana i suradnika (2020). Naša krajnja točka praćenja bila je 4 tjedna, a njihova točka promjene 2 tjedna i u te dvije točke rezultati su bili jednaki, odnosno nije pronađena korelacija između promjene BDNF-a i promjene u kognitivnim funkcijama. Nije isključeno da bi naša studija u slučaju duljeg praćenja dala drugačije rezultate. Kolektivno, ti rezultati potiču daljnja istraživanja s 1) praćenjem učinka antidepresiva na kognitivne funkcije koji uključuje razdoblje duže od 4 tjedna, te 2) praćenje kliničkih i biokemijskih parametara u nekoliko različitih vremenskih točaka. S obzirom na to da su više bazalne vrijednosti BDNF-a u plazmi u naših bolesnika bile povezane s boljim učinkom vortioksetina na testu verbalne fluentnosti i testu numeričkog pamćenja (kod niza unaprijed), moguće bi strategije povećanja BDNF-a prije, ili kod početka liječenja vortioksetinom, mogle doprinijeti poboljšanju učinka tog lijeka na kognitivne funkcije u bolesnika koji imaju niže bazalne koncentracije perifernog BDNF-a. Kao moguće intervencije u obzir dolazi fizička aktivnost, za koju je utvrđeno da dovodi do višestrukog porasta BDNF-a (227, 236) ili kognitivno-bihevioralna terapija (183). U svakom slučaju, naši rezultati pokazuju da je koncentracija BDNF-a u plazmi jedan od kandidata za istraživanje prediktora učinka antidepresiva na kognitivne funkcije.

Kliničke studije istraživanja prediktivne uloge periferne koncentracije BDNF-a na promjene kognitivnog funkcioniranja uz određenu intervenciju kod pacijenata s depresijom su malobrojne. Međutim, u literaturi se nalaze istraživanja učinka bazalnih koncentracija BDNF-a na kognitivne ishode u drugim, vrlo različitim kliničkim populacijama. Općenito, ta su istraživanja dala nekonzistentne rezultate.

Slično kao u našim rezultatima, bolesnice s višim bazalnim koncentracijama BDNF-a u plazmi imale su nižu vjerojatnost razvoja perzistirajućeg, subjektivnoga kognitivnog oštećenja zbog kemoterapije (237).

U studiji Nilssona i suradnika pronađeno je da je kod starijih osoba veći porast BDNF-a nakon vježbanja bio povezan s boljim kognitivnim ishodom, no samo ako je vježbanje prethodilo

kognitivnom treningu (236). Drugim riječima, kognitivni trening je imao bolje rezultate, ako se primijenio nakon porasta BDNF-a u plazmi vježbanjem (236).

Slični rezultati dobiveni su i u mladih osoba gdje su rezultati na testu utiranja puta bili bolji nakon porasta serumskog BDNF-a koji je uslijedio nakon jednokratnog aerobnog treninga u usporedbi s kontrolnom skupinom koja prethodno nije odradila trening (238).

Neka su istraživanja utvrdila, za razliku od naših rezultata, korelacije porasta koncentracija perifernog BDNF-a s poboljšanjem nekih kognitivnih funkcija. Tako je, primjerice, pronađeno da je u osoba sa shizofrenijom porast BDNF-a u plazmi bio u korelaciji s poboljšanjem pažnje (u testu numeričkog pamćenja i subtestu šifriranja) nakon 12 tjedana liječenja olanzapinom (239). Međutim, u ovom istraživanju nije izračunana prediktivna vrijednost bazalnog BDNF-a u poboljšanju kognitivnih funkcija.

U istraživanju koje je obuhvatilo osobe s vaskularnom demencijom porast serumskog BDNF-a bio je u korelaciji s poboljšanjem broja bodova na Mini mental testu (*Mini-mental State Examination* – MMSE) uz terapiju fluoksetinom (240). Praćenje je trajalo 12 tjedana, no prediktivna vrijednost bazalnog BDNF-a također nije prikazana (240).

U istraživanju provedenom među korisnicima domova za starije osobe, u suglasju s našim rezultatima, nije utvrđena povezanost promjena serumske razine BDNF-a i promjene bodova na subtestu šifriranja, kao ni na testu semantičke i verbalne fluentnosti mjerenih Montrealskom kognitivnom ljestvicom (MoCA, engl. The Montreal Cognitive Assesment), nakon tri mjeseca različitih intervencija (fizičke aktivnosti, kognitivnog treninga, ili obojega) (241).

Suprotno našim rezultatima, niske bazalne vrijednosti serumskog BDNF-a bile su povezane s poboljšanjem učinka na testu verbalne fluentnosti u zdravih starijih osoba (242) i na testu radnog pamćenja u osoba s fibromialgijom tretiranih transkranijalnom stimulacijom izravnom strujom i treningom radnog pamćenja (243).

Teško je uspoređivati rezultate učinka jednog parametra, poput koncentracije perifernog BDNF-a u vrlo različitim populacijama, nakon različitih intervencija, kod različitih dijagnoza i bolesti, koje su različito dugo trajale, a čiji su ishodi mjereni različitim ocjenskim ljestvicama. Bez obzira na te metodološke razlike, bazalne periferne koncentracije BDNF-a i/ili njihove promjene tijekom intervencija, predstavljaju jedan od potencijalnih, lako dostupnih pokazatelja povezanih s kognitivnim ishodom u zdravih osoba, starijih osoba s kognitivnim poteškoćama i pacijenata sa shizofrenijom. Naši rezultati, zajedno s drugima iz literature (Wagner i sur, 2019

te Engelmann i sur., 2020), proširuju te spoznaje na pacijente s depresivnim poremećajem, a prvi put uspoređuju prediktivnu vrijednost plazmatskog BDNF-a na rezultate kognitivnih testova u bolesnika liječenih monoterapijom antidepresivima, konkretno vortioksetinom i escitalopramom. S obzirom na veliku važnost kognitivne disfunkcije u depresiji, naši rezultati upućuju na potrebu daljnjih istraživanja povezanosti bazalnih vrijednosti BDNF-a s učinkom na kognitivne simptome.

### 6.4. Učinci vortioksetina i escitaloprama na koncentraciju trombocitnog serotonina

Potvrđena je hipoteza da će primjena vortioksetina dovesti do manjeg pada koncentracije trombocitnog serotonina u odnosu na primjenu escitaloprama. Oba lijeka dovela su do sniženja trombocitnog serotonina već nakon tjedan dana uzimanja terapije, a učinak je bio još izraženiji nakon 4 tjedna uzimanja terapije. U usporedbi s vortioksetinom, escitalopram je doveo do većeg pada koncentracije serotonina u trombocitima. Pad trombocitnog serotonina nakon terapije vortioksetinom pronađen je i u našoj prethodnoj preliminarnoj studiji na manjem broju depresivnih sudionika (96) te u našoj nedavnoj studiji (182) i te su dvije studije jedine koje su odredile ovaj parametar u depresivnih bolesnika. Više studija pokazalo je pad koncentracije trombocitnog serotonina nakon terapije SIPPS-ima (110 – 112, 244). Navedene razlike u učinku na koncentraciju trombocitnog serotonina najvjerojatnije proizlaze iz različitog receptorskog profila tih dvaju lijekova. Naime, escitalopram je jak SERT inhibitor i svoje djelovanje ostvaruje zapravo jedino putem blokade SERT-a. Za njegovo je antidepresivno djelovanje kao i kod ostalih SIIPS-a potrebna minimalna blokada SERT-a od 80 % (245 – 247). Vortioksetin svoje djelovanje ostvaruje i putem ostalih serotoninskih receptora te je moguće da za njegov antidepresivan učinak nije potrebna jednaka okupacija SERT-a kao kod escitaloprama odnosno drugih SIPPS-a.

Studija na animalnom modelu u kojoj je učinjena deplecija triptofana da bi imitirala depresivno stanje i u kojoj su korištene doze paroksetina i vortioksetina koje inhibiraju SERT preko 90 % pokazala je da vortioksetin dovodi do obnove melatonina, serotonina i noradrenalina u štakora dok paroksetin nije pokazao navedene učinke (248). Moguće je stoga da kod jednake okupacije SERT-a učinci tih dvaju lijekova nisu jednaki (248).

Studija provedena na zdravim sudionicima pokazala je da je doza potrebna za blokadu SERT-a od 70 do 80 % od 20-30 mg vortioksetina (249). Maksimalna odobrena doza kasnije se

pokazala ona od 20 mg vortioksetina, a u našoj studiji većina je sudionika uzimala dozu od 10 mg. Slijedom navedenoga moguće je da je za jednak antidepresivan učinak dovoljna manja blokada SERT-a kod vortioksetina u usporedbi s onom dozom koja je potrebna za djelovanje SIPPS-a.

### 6.4.1. Povezanost porasta odnosno promjene koncentracije serotonina nakon terapije antidepresivima s odgovorom na terapiju i poboljšanjem kognitivnih simptoma

Jedan od ciljeva ovog rada bio je istražiti postoji li povezanost porasta odnosno promjene koncentracije serotonina u trombocitima s poboljšanjem depresivnih i kognitivnih simptoma u depresivnih bolesnika. Naime, središnji serotonin je značajno povezan s kognitivnim funkcijama i moduliran različitim 5-HT receptorima koji su smješteni u regijama koje kontroliraju kognitivne procese (250). Smatra se da smanjena serotonergička neurotransmisija negativno utječe na kogniciju (250). Kod bolesnika s Alzheimerovom bolesti koji pokazuju kognitivno oštećenje pronađena je snižena koncentracija trombocitnog serotonina prema zdravim sudionicima (144). Koncentracija trombocitnog serotonina bila je izrazito niža kod sudionica u kasnoj fazi Alzheimerove bolesti prema sudionicama u ranijim fazama ili prema zdravim kontrolnim sudionicama (251). U našoj studiji početna koncentracija serotonina bila je jednaka u objema skupinama sudionika. Razlike se mogu objasniti razlikama u kogniciji jer je kognitivno oštećenje, koje karakterizira Alzheimerovu bolest i koje je bilo povezano sa sniženom koncentracijom trombocitnog serotonina (144, 251) puno jače izraženo u Alzheimerovoj bolesti prema promjenama kognicije koje prate depresiju.

Nije pronađena poveznica između jačine izraženosti depresivnih simptoma s koncentracijom trombocitnog serotonina u naših sudionika. Kod bolesnika koji su uzimali vortioksetin nije pronađena značajna razlika u padu koncentracije trombocitnog serotonina kod onih s dobrim odgovorom na terapiju u usporedbi s onima koji nisu imali adekvatan odgovor. Kod bolesnika koji su uzimali escitalopram uočen je veći pad koncentracije trombocitnog serotonina kod onih koji su imali adekvatan odgovor na terapiju u usporedbi sa sudionicima kod kojih je on izostao. Navedeno je uočeno samo kod smanjenja depresivnih simptoma određenih pomoću HAMD-17, ali ne i MADRS ocjenske ljestvice. Kada se dodatno provjerio omjer promjene koncentracije serotonina s izraženosti depresivnih i kognitivnih simptoma nakon 4 tjedna uzimanja terapije, kod sudionika koji su uzimali escitalopram, uočena je povezanost između

omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina i omjera promjene depresivnih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice HAMD-17 i MADRS, kao i negativna korelacija omjera promjene koncentracije trombocitnog serotonina s promjenom izraženosti kognitivnih simptoma u subtestu šifriranja. Kod sudionika koji su uzimali vortioksetin nije pronađena ta povezanost. Neka od dosadašnjih istraživanja učinaka terapije SIPPS-a na koncentraciju serotonina uputila su na veći pad koncentracije trombocitnog serotonina kod adekvatnog odgovora na terapiju (252 – 254). Oprečne rezultate su, pak, dale studije s paroksetinom (111) i fluoksetinom (110) koje su uočile jednak pad koncentracije serotonina u bolesnika s adekvatnim i neadekvatnim odgovorom na terapiju. Različiti rezultati mogu proizlaziti iz činjenice da je većina studija rađena na malom broju sudionika, odnosno najveći broj sudionika imala je studija Gupte i suradnika, njih 306 i ova naša studija. Također, korištene su različite ocjenske ljestvice za depresiju kao i različiti lijekovi iz skupine SIPPS-a.

### 6.5. Učinci vortioksetina i escitaloprama na aktivnost trombocitne MAO-B

Jedan od ciljeva ovog rada bio je istražiti učinke vortioksetina i escitaloprama na aktivnost trombocitne MAO-B u depresivnih bolesnika, kao i utvrditi povezanost promijenjene aktivnosti trombocitne MAO-B s dobrim ili lošim odgovorom na liječenje nakon primjene vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika. MAO je jedan od enzima koji su najzanimljiviji psihijatrima (255) jer je uključen u oksidativnu deaminaciju brojnih amina. Izoforma MAO-B je u mozgu odraslih osoba zastupljenija nego MAO-A izoforma, odnosno, nalazi se u 2 do 17 puta većim količinama nego MAO-A (256). Aktivnost MAO-B ne može se izmjeriti u mozgu živih osoba (već samo njegova distribucija, odnosno, gustoća), no moguće ju je izmjeriti u trombocitima. Iako različitog podrijetla, trombociti i mozak sadrže jednak enzim MAO-B. Zbog povezanosti gustoće proteina MAO-B u mozgu s aktivnošću MAO-B u trombocitima, trombociti su, u odnosu na MAO-B, prozvani *prozorom u mozak* (255). Ranija istraživanja pokazala su povećanu aktivnost enzima MAO-B u depresivnih bolesnika. Naime, osobe s depresijom imale su oko 26 % veću gustoću MAO-B u PFC nego zdrave osobe, pri čemu su svi sudionici bili nepušači (257). Kao moguć razlog za takve rezultate predložen je učinak povišene razine glukokortikoida na ekspresiju gena *MAOB* (255). S druge strane nije utvrđena razlika u aktivnosti MAO-B u trombocitima između depresivnih i zdravih žena koje nisu bili teški pušači (111), iako su u potonjoj studiji depresivne žene imale povišenu plazmatsku koncentraciju kortizola u plazmi (111).

U našoj studiji nije pronađena značajna razlika u aktivnosti enzima MAO-B u trombocitima prije, nakon tjedan dana ili nakon 4 tjedna uzimanja terapije kod bolesnika liječenih vortioksetinom i escitalopramom. Također, nije bilo značajne povezanosti između omjera promjene aktivnosti trombocitne MAO-B i promjene bodova u ljestvicama za depresivne simptome i testova kognitivnog funkcioniranja u objema skupinama sudionika.

U literaturi je malo podataka o učinku antidepresiva koji nisu MAO inhibitori, na aktivnost enzima MAO-B. *In vitro* studija pokazala je inhibicijski učinak nekih antidepresiva, prije svega fluoksetina, a zatim venlafaksina na aktivnost MAO-B, koji je, međutim, bio mnogostruko slabiji u usporedbi s neselektivnim i ireverzibilnim MAO inhibitorima (258). Zanimljivo je međutim da je u ovom istraživanju većina lijekova, s iznimkom venlafaksina, imala veći potencijal inhibicije MAO-A nego MAO-B aktivnosti (258). Ranije istraživanje utvrdilo je da metabolit fluoksetina (u nešto manjem postotku i fluoksetin) inhibira oko 15 % enzima MAO-B u mozgu štakora, dok je učinak citaloprama bio zanemariv (259). Međutim, upitno je ima li takav stupanj zauzetosti MAO-B enzima fluoksetinom ikakav klinički značaj, budući da selegilin u terapijskim dozama dovodi do okupiranosti MAO-B u mozgu osoba oboljelih od Alzheimerove demencije od 77 do 92 % (260). Nadalje, potreban je oprez kod tumačenja rezultata *in vitro* studija. Naime, dok je u istraživanju Fisara i suradnika (258) utvrđeno da imipramin ima najmanje deseterostruko manji učinak na MAO-B nego fluoksetin ili venlafaksin, u drugom je istraživanju taj lijek ipak pokazao učinak smanjenja aktivnosti MAO-B u mozgu miša (261).

Ranije provedene kliničke studije pokazale su smanjenu aktivnost MAO-B enzima kod uzimanja terapije lamotriginom u razdoblju od 6 tjedana i to neovisno o pušenju (262). Snižena aktivnost MAO-B enzima u trombocitima je zapažena u osoba s depresijom nakon terapije od 24 tjedna sa sertralinom, ali ne i nakon terapije od 4 tjedna sa sertralinom.(110). U skladu s navedenim, provedene studije s fluvoksaminom (263), tianeptinom (111, 264) i paroksetinom (111) nisu potvrdile navedeni učinak. Navedene razlike u rezultatima stoga mogu proizlaziti iz činjenice da se radilo o različitim psihofarmacima, različitom vremenu praćenja bolesnika te manjem broju sudionika u svim provedenim studijama. Koliko nam je poznato, za sada nije napravljena studija koja je ispitivala učinak vortioksetina na aktivnost trombocitne MAO-B.

Naši rezultati upućuju da vortioksetin, poput drugih antidepresiva koji nisu MAO-B inhibitori, ne utječe na aktivnost tog enzima u trombocitima.

U prijašnjim istraživanjima, bazalne koncentracije trombocitne MAO-B nisu predvidjele učinak lamotrigina (262) ili sertralina (110). Međutim, nakon 24 tjedna terapije sertralinom, osobe s dobrim odgovorom na terapiju i/ili remisijom, imale su nižu aktivnost trombocitne MAO-B u usporedbi s aktivnošću prije početka uzimanja terapije (110). Zanimljivo, rezultati druge studije učinka sertralina na MAO-B pokazali su drugačije rezultate – da je u osoba s lošim odgovorom na sertralin došlo do značajna porasta MAO B u trombocitima od čak 64 % nakon 2 tjedna, dok je u osoba s dobrim odgovorom došlo do porasta koji nije značajan (13 %) (264). Rezultate tih istraživanja teško je generalizirati budući da je bio uključen mali broj sudionika i različito vrijeme praćenja učinka sertralina: u studiji Pivac i sur. (2003) bilo je uključeno samo 15 pacijentica koje nisu pušile više od 10 cigareta dnevno, dok su u studiji Uzbekova i sur. (2006.) bila uključena 22 pacijenta. Međutim, razlike u rezultatima vjerojatno proizlaze i iz činjenice da od 22 pacijenata, koji su dobili sertralin, rezultati nisu analizirani po spolu, a također u ovom radu nisu navedeni niti podatci o pušenju (264), a pušenje značajno utječe na aktivnost MAO-B jer pušači imaju sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima prema nepušačima (265 – 269).

Naši rezultati upućuju da 1) vortioksetin ne utječe na aktivnost MAO-B u trombocitima; te 2) da aktivnost MAO-B u trombocitima nije povezana s antidepresivnim ni prokognitivnim učinkom vortioksetina. Takvi se rezultati uklapaju u spoznaje da antidepresivi, osim neselektivnih MAO inhibitora i selegilina u višim dozama, ne ostvaruju svoj učinak putem MAO, a rezultati našeg istraživanja proširuju te činjenice i na vortioksetin. Nadalje, bazalna aktivnost trombocitne MAO-B nije prediktor učinka vortioksetina. Međutim, s obzirom na nalaze o povećanoj aktivnosti trombocitne MAO-B u Alzheimerovoj bolesti (144) te na ulogu MAO u neurodegenerativnim bolestima (145), kao i na preliminarne rezultate o obećavajućem prokognitivnom učinku vortioksetina u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti (270) te onih s kognitivnim slabljenjem zbog starije životne dobi (271) nije isključeno da aktivnost MAO-B enzima može biti povezana s učinkom vortioksetina u takvim kliničkim populacijama. Naime, naši su bolesnici bili mlađe do srednje životne dobi, većinom zaposleni, bez neuroloških bolesti te se naši rezultati ne mogu generalizirati na starije osobe, ni na one s kognitivnim teškoćama zbog neuroloških bolesti. S obzirom na dosadašnje literaturne podatke, kao i naše rezultate, ne očekujemo učinak vortioksetina na aktivnost MAO-B enzima. Međutim, smatramo da su opravdana istraživanja aktivnosti MAO-B kao prediktora prokognitivnog učinka vortioksetina u bolesnika s neurodegenerativnim bolestima.

## 6.6. Učinci vortioksetina i escitaloprama na depresivne simptome

Potvrđena je naša hipoteza da će primjena vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika dovesti do podjednaka poboljšanja depresivnih simptoma. Naime, ovo istraživanje pokazalo je podjednak učinak obaju antidepresiva na depresivne simptome, odnosno oba su lijeka dovela do značajna smanjenja broja bodova u HAMD-17 I MADRS ocjenskoj ljestvici za depresiju nakon 4 tjedna uzimanja terapije. Ti rezultati u skladu su s prijašnjim istraživanjima, iako u njima nije rađena izravna već neizravna usporedba tih dvaju lijekova (272 – 274). Prema dostupnim podatcima, ovo je bilo prvo istraživanje koje je napravilo izravnu usporedbu učinka vortioksetina i escitaloprama na depresivne simptome kod bolesnika s prvom depresivnom epizodom ili ponavljanom epizodom pri kojoj sudionici nisu uzimali terapiju minimalno mjesec dana. U studijama izravne usporedbe učinaka antidepresiva na depresivne simptome vortioksetin je pokazao jednaku učinkovitost kao i drugi antidepresivi (275 – 277). Jedino je studija Papakostasa i suradnika, koja je istražila izravnu usporedbu vortioksetina i agomelatina, pokazala rezultate o boljoj učinkovitosti vortioksetina nakon 9 i 12 tjedana uzimanja terapije, ali samo kod onih sudionika koji su ranije imali nedovoljno dobar odgovor na terapiju lijekovima iz skupine SIPPS-a, ali ne i SNRI-a (278). Studija Jacobsena i suradnika uspoređivala je, jednako kao i naša studija, učinke vortioksetina i escitaloprama, ali kod bolesnika s dobrim odgovorom na antidepresivnu terapiju koji su kao nuspojavu na lijekove iz skupine SIPPS-a ili SNRI-a razvili seksualnu disfunkciju. U daljnjem praćenju vortioksetin i escitalopram bili su jednako učinkoviti u liječenju depresivnih simptoma (279).

Nadalje, nakon tjedan dana uzimanja terapije kod obaju lijekova zabilježen je trend pada bodova u ocjenskim ljestvicama, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na početnu težinu simptoma. Ovaj rezultat u skladu je s dosadašnjim spoznajama. Naime, istraživanja su pokazala da se nakon tjedan dana od početka liječenja antidepresivima, npr. duloksetinom, uočava trend smanjenja ukupne težine simptoma depresije, koji još ne doseže statističku značajnost (280). Istraživanja s escitalopramom pokazala su postupno poboljšanje, koje je već nakon tjedan dana bilo veće nego uz placebo, značajno se povećalo nakon 4 tjedna, te se nastavilo povećavati do osmog tjedna (281). Međutim, nemaju svi bolesnici sličan odgovor na escitalopram, kao i na ostale antidepresive. Naime, analiza brzine promjene zbroja bodova na ljestvici HAMD pokazala je pet mogućih vremenskih krivulja, od brze remisije do nedostatka bilo kakvog odgovora tijekom 12 tjedana (282).

## 6.7. Učinci vortioksetina i escitaloprama na kognitivne funkcije

U našoj studiji je većim dijelom potvrđena hipoteza da će primjena vortioksetina i escitaloprama u depresivnih bolesnika dovesti do podjednaka poboljšanja kognitivnih simptoma. Naime, oba lijeka pokazala su poboljšanje kognitivnih simptoma nakon 4 tjedna uzimanja terapije te nije pronađena značajna razlika između učinka lijekova na povećanje broja bodova u korištenim ljestvicama za procjenu kognitivnog funkcioniranja odnosno u testu verbalne fluentnosti, testu numeričkog pamćenja iz Wechslerova testa inteligencije te subtestu šifriranja (psihomotorne brzine) iz Wechslerova testa. Kada se u testu numeričkog pamćenja pratio odvojeno niz unaprijed i niz unatrag, samo je vortioksetin pokazao poboljšanje kognitivnih funkcija na testu unaprijed. Učinak je dodatno ispitan usporedbom omjera promjene u broju bodova na pojedinim ljestvicama i u tom slučaju pozitivan učinak na kognitivne simptome izraženiji je kod sudionika na terapiji vortioksetinom prema sudionicima liječenim escitalopramom, a značajna razlika u učinku na kognitivne simptome vidljiva je u testu numeričkog pamćenja – unaprijed i subtesta šifriranja. Dakle, naša je hipoteza potvrđena za sve kognitivne testove koji su primijenjeni, osim za test numeričkog pamćenja – unaprijed gdje escitalopram nije pokazao učinak na kognitivne funkcije.

Od svih antidepresiva, vortioksetin je lijek koji je najviše istražen s obzirom na učinak na kognitivne simptome kod depresije. U različitim studijama korištene su različite ocjenske ljestvice koje mjere pojedine domene kognicije. Ranije studije su, u skladu s našom, pokazale pozitivan učinak vortioksetina na poboljšanje kognitivnih simptoma mjerene subtestom šifriranja (283) kao i to da do poboljšanja kognitivnih simptoma dolazi neovisno o poboljšanju depresivnih simptoma (284). Studija Wroolija i suradnika pokazala je poboljšanje nakon uzimanja escitaloprama u određenim kognitivnim domenama, ali je zabilježeno pogoršanje u testu verbalne fluentnosti čime se rezultati djelomično razlikuju od naših iako se radilo o studiji na svega 17 sudionica isključivo srednje životne dobi (285). Rezultati naše studije, koji upućuju na poboljšanje kognitivnih simptoma u depresiji pri uzimanju antidepresiva, u korelaciji su s metaanalizama Keefea i suradnika (2014) i Rosenblata i suradnika (2015) koje su pokazale da sve skupine antidepresiva imaju pozitivan, ali skroman učinak na pojedine domene kognicije (12, 13). Drugačije rezultate pokazala je metaanaliza Prada i suradnika (2018) koja je zaključila da lijekovi iz skupine SIPPS-a imaju najveći pozitivan učinak na kognitivne funkcije od svih skupina antidepresiva, ali ona nije uzimala u obzir vortioksetin (286). Do sada su objavljena

dva istraživanja koja su striktno uspoređivala vortioksetin i escitalopram. Rezultati Viete i suradnika (2018) uputili su na podjednaku učinkovitost obaju lijekova odnosno slično poboljšanje kognitivnih simptoma na subtestu šifriranja kao i na UPSA-B testu (engl. University of San Diego Performance-based Skills Assessment-Brief) nakon 8 tjedana uzimanja terapije (287). Bolju učinkovitost na poboljšanje kognitivnih simptoma prema escitalopramu vortioksetin je pokazao u studiji Levade i Trojana (288). Moguć razlog za različite rezultate je u tome što je u toj studiji (288) broj sudionika bio više nego dvostruko manji u usporedbi s našom studijom (36 bolesnika završilo je liječenje vortioksetinom, a 20 escitalopramom), a broj bolesnika uključenih u studiju je bio manji i u usporedbi sa studijom Viete i suradnika gdje je 50 bolesnika završilo liječenje vortioksetinom, a 49 escitalopramom (287). Dodatan razlog za različite rezultate može biti taj što su u našoj studiji i studiji Levade i Trojana (288) korišteni drugačiji testovi za procjenu kognitivnih funkcija (istovjetan je bio samo subtest šifriranja). Nadalje, kognitivna procjena je u spomenutom istraživanju učinjena nakon 8 tjedana, a u našoj studiji nakon 4 tjedna terapije, što ne isključuje mogućnost da bi i u našem istraživanju duža primjena vortioksetina pokazala veću razliku u učinku na kognitivne funkcije u odnosu na escitalopram. Međutim, u istraživanju Viete i suradnika (2018) sudionici su uzimali terapiju također tijekom osam tjedana, a razlika u učinku na kognitivne funkcije između vortioksetina i escitaloprama nije utvrđena (287), slično kao i u našoj studiji. Vortioksetin je pokazao prednost u poboljšanju kognitivnih simptoma u odnosu na drugi lijek u studijama Baunea i suradnika (2018) i Mcintyrea i suradnika (2013). Baune i suradnici uspoređivali su vortioksetin i paroksetin u trajanju od 8 tjedana te nije pronađena razlika u učinku između lijekova u subtestu šifriranja, ali jest u ostalim korištenim kognitivnim testovima u korist vortioksetina (289). U usporednoj studiji s duloksetinom, vortioksetin je pokazao prednost u svim korištenim testovima uključujući i subtest šifriranja (8). Kolektivno, rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju da je vortioksetin najmanje jednako učinkovit kao drugi najčešće korišteni antidepresivi, ali i da vortioksetin ima određene prednosti u učinku na kognitivne simptome prema određenim antidepresivima u određenim domenama kognicije. Također, moguće je da se njegova prednost uočava u periodu praćenja koji je dulji od onoga koliko su praćeni sudionici u našoj studiji.

Pretkliničke studije na štakorima zaključile su da vjerojatno drugačiji receptorski profil vortioksetina, poglavito njegovi učinci na 5-HT3 , 5-HT1A i 5-HT7 receptore imaju prokognitivne učinke (130, 160). Takav receptorski profil vjerojatno utječe na nešto veći

prokognitivni potencijal vortioksetina u odnosu na druge antidepresive, koji je utvrđen u našem, i u drugim istraživanjima.

## 6.8. Snaga studije

Snaga studije jest u tome što je studijom obuhvaćen dovoljno velik broj sudionika te u tome što su uključeni bolesnici s prvom ili ponavljanom epizodom depresije koji nikada nisu uzimali antidepresive ili su bili najmanje mjesec dana bez terapije antidepresivima, a periferni biomarkeri praćeni su prije, nakon tjedan dana i četiri tjedna nakon početka terapije.

## 6.9. Ograničenja istraživanja

Ovo istraživanje napravljeno je na relativno malom uzorku sudionika što smanjuje jačinu dokaza, iako je statistička snaga testa bila dovoljna. U istraživanje su bili uključeni sudionici koji su bili liječeni i bolnički i ambulantno. Kod bolničkih bolesnika strogo je kontrolirano uzimanje terapije od strane medicinskog osoblja što kod ambulantnih bolesnika izostaje pa podatke o redovnom uzimanju propisane terapije dobivamo isključivo na temelju njihova iskaza. Trajanje istraživanja ograničuje generalizaciju rezultata samo na kratkotrajne, akutne učinke antidepresiva. Naime, budući da je za puni učinak antidepresiva potrebno najmanje 8 tjedana (281), ne može se isključiti da bi neki bolesnici koji nisu imali dobar terapijski odgovor nakon 4 tjedna uzimanja terapije isti postigli tijekom kasnijeg praćenja. Primjerice, studija učinjena na depresivnim sudionicima koji su uzimali terapiju escitalopramom ili duloksetinom, uputila je da postoje tri vrste vremenske krivulje u osoba koje će postići remisiju (282). Tako je opisana rana remisija nakon tri tjedna, odgođena remisija nakon šest tjedana te postupna remisija nakon 12 tjedana, dok je ostatak pacijenata imao slab ili nikakav odgovor na terapiju (282). Kod žena generativne dobi, fluktuacije hormona tijekom ciklusa mogu utjecati na koncentraciju BDNF-a u plazmi, a kod žena u postmenopauzi uočena je niža koncentracija BDNF-a u plazmi (96, 290). S obzirom na navedeno ne može se isključiti da su žene bile uključene u raznim fazama ciklusa što je moglo imati utjecaja na koncentraciju BDNF-a u plazmi. Isto tako, prosječna dob bolesnika u istraživanju bila je 52 godine (raspon 18 – 78) u osoba liječenih vortioksetinom te 45,5 godina (raspon 19 – 67) u osoba liječenih escitalopramom, stoga je dio sudionica bio u postmenopauzi što je također moglo utjecati na

koncentraciju BDNF-a, iako između ispitivanih skupina nije bilo značajne razlike u dobi. Također, kod sudionika nije ni na koji način mjerena fizička aktivnost, za koju je utvrđeno da značajno utječe na koncentraciju BDNF-a na periferiji (236). Tako je, primjerice, povećanje fizičke aktivnosti u sklopu antidepresivnog učinka moglo dovesti do dodatnog porasta BDNF-a u plazmi prilikom terapije vortioksetinom, iako je poboljšanje simptoma depresije bilo podjednako u osoba liječenih vortioksetinom i escitalopramom. Slijedom navedenoga moguća je razlika u fizičkoj aktivnosti između dviju ispitivanih skupina i prije samog uključivanja u studiju, iako nije pronađena razlika između bazalnih vrijednosti BDNF-a u plazmi.

Nadalje, ovo je istraživanje pratilo periferne pokazatelje. Iako je većina istraživanja na animalnim modelima utvrdila istodobne promjene perifernih koncentracija BDNF-a i onih u hipokampusu, otvoreno je pitanje jesu li periferne koncentracije BDNF-a u adekvatnoj korelaciji s koncentracijama BDNF-a u mozgu (191, 196). Primjerice, kronični stres doveo je do istodobna pada koncentracije BDNF-a u plazmi, kao i koncentracije BDNF proteina i BDNF mRNA u hipokampusu štakora (191), dok u opsesivno kompulzivnom modelu štakora dolazi do istodobnog pada koncentracije BDNF-a u serumu i koncentracije BDNF-a u ukupnom tkivu mozga štakora (196). Slično je tako i primjena escitaloprama i sertralina dovela do istodobnog porasta BDNF-a u serumu i hipokampusu štakora tretiranih kortikosteronom (291). S druge strane, različite regije mozga mogu se razlikovati s obzirom na učinak pojedinih čimbenika, npr. stresa, na BDNF sustav. Tako je primjerice jedna studija pokazala da kronični stres snižava koncentraciju BDNF-a u hipokampusu, dok istodobno povećava koncentraciju BDNF-a u frontalnom režnju istih životinja (194), a druga da primjena kortikosterona snižava koncentraciju BDNF-a u serumu i prednjem cingularnom korteksu, ali sniženje koncentracije BDNF-a u hipokampusu nije bilo značajno (291).

Postojeće istraživanje nije imalo kontrolnu skupinu. Navedeno bi moglo utjecati na tumačenje rezultata, budući da je moguće da antidepresivi dovode do porasta BDNF-a samo u slučaju da je on niži nego u zdravih osoba. Naša je prijašnja studija na manjem broju sudionika utvrdila da je koncentracija BDNF-a u plazmi depresivnih sudionika niža nego u kontrolnih sudionika (96). Tako je, primjerice, escitalopram u pretkliničkoj studiji doveo do normalizacije bazalno snižene koncentracije BDNF-a u hipokampusu miša podvrgnutog stresu, no nije imao učinka na razinu BDNF-a u hipokampusu kontrolnih miševa koja bazalno nije bila promijenjena (192). Međutim, valja naglasiti da su u našem istraživanju obje skupine imale slične bazalne koncentracije BDNF-a u plazmi. Stoga, bez obzira na nedostatak saznanja jesu li bazalne

koncentracije BDNF-a u plazmi bile snižene, rezultati ove studije upućuju da je vortioksetin povećao, a escitalopram nije mijenjao koncentraciju BDNF-a u plazmi u bolesnika koji su prije početka terapije imali slične vrijednosti tog proteina.

Zaključno, rezultati ove studije upućuju na podjednak učinak tih dvaju antidepresiva na poboljšanje depresivnih i kognitivnih simptoma u sklopu depresije te na različite učinke tih dvaju lijekova na koncentraciju BDNF-a u plazmi i serotonina u trombocitima. Vortioksetin je doveo do porasta koncentracije BDNF-a u plazmi nakon 4 tjedna uzimanja terapije za razliku od escitaloprama, a escitalopram je izazvao značajniji pad koncentracije serotonina u istom razdoblju u usporedbi s vortioksetinom. Oba lijeka nisu utjecala na aktivnosti trombocitne MAO-B.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Nije potvrđena naša hipoteza da će oba antidepresiva dovesti do jednakog povećanja koncentracije BDNF-a u plazmi nakon 4 tjedna uzimanja terapije. Rezultati su, naime, utvrdili povišenje koncentracije BDNF-a u plazmi nakon terapije vortioksetinom, ali ne i nakon terapije escitalopramom.
2. Početna koncentracija BDNF-a u plazmi, kao i njezina promjena tijekom liječenja, nije pokazala prediktivnu ulogu u poboljšanju depresivnih simptoma u slučaju obaju lijekova. U bolesnika liječenih vortioksetinom, viša bazalna koncentracija BDNF-a u plazmi bila je povezana s većim poboljšanjem na testu verbalne fluentnosti i na testu numeričkog pamćenja unaprijed, a u ostalim korištenim testovima za procjenu kognitivnih funkcija nije pronađena nikakva korelacija. U slučaju liječenja escitalopramom nije bilo korelacije s testovima za evaluaciju kognicije.
3. Potvrđena je naša hipoteza vezana za učinak ispitivanih lijekova na koncentraciju trombocitnog serotonina. I vortioksetin i escitalopram doveli su do pada koncentracije trombocitnog serotonina nakon tjedan dana i nakon 4 tjedna uzimanja terapije, no escitalopram je doveo do značajnijeg pada te koncentracije prema padu izazvanom vortioksetinom.
4. Veće smanjenje koncentracije trombocitnog serotonina predvidjelo je dobar odgovor na terapiju escitalopramom. Navedena korelacija uočena je samo kod korištenja HAMD-17, ali ne i MADRS ocjenske ljestvice. Kod terapije vortioksetinom nije uočena ta korelacija.
5. Ni jedan od dvaju korištenih lijekova nije značajno utjecao na aktivnost trombocitne MAO-B, a MAO-B aktivnost nije bila povezana s učinkom lijekova na težinu simptoma depresije ili na kognitivne simptome.
6. Rezultati su potvrdili našu hipotezu da escitalopram i vortioksetin imaju podjednak učinak na poboljšanje simptoma depresije mjerenih ocjenskim ljestvicama MADRS i HAMD-17 nakon tjedan dana i nakon 4 tjedna uzimanja terapije.
7. Većim dijelom potvrđena je i naša hipoteza da će vortioksetin i escitalopram imati podjednak učinak na kognitivne funkcije: oba su lijeka imala pozitivan učinak na kognitivne simptome nakon 4 tjedna liječenja, evaluiranih putem ljestvica za procjenu kognitivnog funkcioniranja, odnosno testom verbalne fluentnosti, testom numeričkog pamćenja iz Wechslerova testa inteligencije te subtestom šifriranja (psihomotorne brzine) iz Wechslerova testa. Vortioksetin je pokazao prednost prema escitalopramu samo u testu numeričkog pamćenja kod niza unaprijed.

## 8. KRATKI SADRŽAJ

Antidepresivi nemaju učinak u svih bolesnika na simptome depresije, uključujući i kognitivne simptome. Za sada ne postoje pouzdani predskazatelji učinka antidepresiva, a jedan od kandidata je moždani neurotrofni čimbenik (BDNF). Njegova je koncentracija snižena u depresivnih bolesnika, dok neki antidepresivi povisuju koncentraciju BDNF-a. Ovo prospektivno, randomizirano, longitudinalno istraživanje uključilo je 121 depresivnog bolesnika, među kojima je 61 bolesnik liječen vortioksetinom, a 60 escitalopramom. Nakon 4 tjedna terapije, unatoč podjednakom poboljšanju simptoma depresije, vortioksetin je izazvao porast koncentracije BDNF-a u plazmi, dok uz terapiju escitalopramom nije zapažena promjena. Oba antidepresiva podjednako su ublažila kognitivnu disfunkciju, osim što escitalopram nije pokazao učinak na testu pažnje. Nadalje, escitalopram je izazvao veći pad koncentracije trombocitnog serotonina u usporedbi s vortioksetinom, pri čemu je veći pad koncentracije serotonina predvidio dobar odgovor na escitalopram. Oba lijeka nisu značajno utjecala na aktivnost trombocitne MAO-B. Rezultati istraživanja upućuju na razlike u biološkom učinku escitaloprama i vortioksetina, koje mogu biti povezane i s kliničkim učinkom. Istraživanje predstavlja doprinos razumijevanju mehanizma djelovanja antidepresiva i naglašava potrebu individualnog pristupa u liječenju.

Ključne riječi: escitalopram, vortioksetin, BDNF, trombocitni serotonin, aktivnost trombocitne MAO-B

## 9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU – SUMMARY

Title: Effects of vortioxetine and escitalopram on plasma brain derived neurotrophic factor level and platelet monoamine oxidase B activity in subjects with depressive disorder.

Author: Anja Dvojković, 2022.

Antidepressants are not effective in all patients in treating depressive symptoms, as well as cognitive dysfunction. So far, there are no established predictors of treatment response, and brain derived neurotrophic factor (BDNF) is potential biomarker candidate. While its concentration has been decreased in depressed patients, some antidepressants increase BDNF levels. This prospective, randomized, longitudinal study included 121 patients with depression: 61 patients were treated with vortioxetine and 60 with escitalopram. After 4 weeks of treatment, despite similar improvement in depressive symptoms, vortioxetine increased plasma BDNF concentration, while escitalopram had no effects. Escitalopram induced larger reduction in platelet serotonin concentration than vortioxetine, whereas greater decrease in serotonin concentration predicted better response to escitalopram. Both antidepressants produced similar improvement of cognitive symptoms, although escitalopram has not affected attention. Both antidepressants have not changed platelet MAO-B activity. Our findings suggest different biological effects of escitalopram and vortioxetine, which may be associated with clinical outcome. This research contributes to better understanding of antidepressant mechanism of action and emphasizes the need for personalized treatment approach.

Keywords: escitalopram, vortioxetine, BDNF, platelet serotonin, platelet MAO-B activity

## 10. POPIS LITERATURE


1. Telles-Correia D, Marques JG. Melancholia before the twentieth century: fear and sorrow or partial insanity? Front Psychol. 2015;6:81.
2. Kanter JW, Busch AM, Weeks CE, Landes SJ. The nature of clinical depression: symptoms, syndromes, and behavior analysis. Behav Anal. 2008;31(1):1–21.
3. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
4. World Health Organization. The global burden of disease 2004 update. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2008 [pristupljeno 16.01.2022.]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789241563710
5. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychitary. 11. izd. Philadelphia: Wolters Kruwer Health Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
6. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4. izd. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
7. Kiloh LG. Pseudo-dementia. Acta Psychiatr Scand. 1961;37(4):336–51.
8. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallaugher LA, Kudlow P, i sur. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety. 2013;30(6):515–27.
9. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, i sur. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? BMC Med. 2016;14:9.
10. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:1249–58.
11. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, i sur. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019;6(10):851–61.
12. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;19(2).
13. Keefe RSE, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2014;75(8):864–76.

14. GBD 2017 Disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–858.

15. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. Br J Psychiatry. 2000;177:486–92.

16. Yan X-Y, Huang S-M, Huang C-Q, Wu W-H, Qin Y. Marital status and risk for late life depression: a meta-analysis of the published literature. J Int Med Res. 2011;39(4):1142–54.

17. Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A, Chatterji S, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, i sur. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). BMC Public Health. 2016;16(1):1098.

18. McMillan KA, Enns MW, Asmundson GJG, Sareen J. The association between income and distress, mental disorders, and suicidal ideation and attempts: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. J Clin Psychiatry. 2010;71(9):1168–75.

19. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2003;157(2):98–112.

20. Chen J, Cross WM, Plummer V, Lam L, Sun M, Qin C, i sur. The risk factors of antenatal depression: A cross-sectional survey. J Clin Nurs. 2019;28(19–20):3599–609.

21. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. Soc Sci Med. 2008;66(6):1334–45.

22. Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. Acta Psychiatr Scand. 2010;121(2):84–93.

23. Huang C-Q, Dong B-R, Lu Z-C, Yue J-R, Liu Q-X. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. Ageing Res Rev. 2010;9(2):131–41.

24. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(7).

25. Dong M, Zeng L-N, Lu L, Li X-H, Ungvari GS, Ng CH, i sur. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. Psychol Med. 2019;49(10):1691–704.

26. World health organization. Depression and other commmon mental disorders, Global health estimates. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2017 [pristupljeno 18.01.2022.]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates

27. Ribeiro Â, Ribeiro JP, von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. Rev Bras Psiquiatr. 2018;40(1):105–9.

28. Stein R. A new look at the theory of Melanie Klein. Int J Psychoanal. 1990;71 ( Pt 3):499–511.

29. Manos RC, Kanter JW, Busch AM. A critical review of assessment strategies to measure the behavioral activation model of depression. Clin Psychol Rev. 2010;30(5):547–61.

30. Gautam M, Tripathi A, Deshmukh D, Gaur M. Cognitive behavioral therapy for depression. Indian J Psychiatry. 2020;62(Suppl 2):S223–9.

31. Lemyre L. Social etiology and remission factors. Sante Ment Que. 1995;20(2):59–76.

32. Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. Depress Anxiety. 1999;9(4):169–74.

33. Klein DN, Arnow BA, Barkin JL, Dowling F, Kocsis JH, Leon AC, i sur. Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. Depress Anxiety. 2009;26(8):701–10.

34. Alegría M, NeMoyer A, Falgàs Bagué I, Wang Y, Alvarez K. Social determinants of mental health: Where we are and where we need to go. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(11):95.

35. O'Sullivan C. The psychosocial determinants of depression: a lifespan perspective. J Nerv Ment Dis. 2004;192(9):585–94.

36. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2002;4(1):7–20.

37. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552–62.

38. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. Front Psychiatry. 2018;9:334.

39. Fratelli C, Siqueira J, Silva C, Ferreira E, Silva I. 5HTTLPR Genetic variant and major depressive disorder: A review. Genes (Basel). 2020;11(11):1260.

40. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. Am J Psychiatry. 2010;167(5):509–27.

41. Border R, Johnson EC, Evans LM, Smolen A, Berley N, Sullivan PF, i sur. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. Am J Psychiatry. 2019;176(5):376–87.

42. Liu Z-L, Wang X-Q, Liu M-F, Ye B-J. Meta-analysis of association between TPH2 single nucleotide poiymorphism and depression. Neurosci Biobehav Rev. 2021;134:104517.

43. Gao J, Pan Z, Jiao Z, Li F, Zhao G, Wei Q, i sur. TPH2 gene polymorphisms and major depression-a meta-analysis. PLoS One. 2012;7(5):e36721.

44. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, i sur. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. Biol Psychiatry. 2005;58(4):307–14.

45. Youssef MM, Underwood MD, Huang Y-Y, Hsiung S-C, Liu Y, Simpson NR, i sur. Association of BDNF Val66Met polymorphism and BDNF with major depression and suicide. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(6):528–38.

46. Lee Y, Lim SW, Kim SY, Chung JW, Kim J, Myung W, i sur. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and chronicity of depression. Psychiatry Investig. 2013;10(1):56–61.

47. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE, McGuffin P, Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2014;12:7.

48. Zhao M, Chen L, Yang J, Han D, Fang D, Qiu X, i sur. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. J Affect Disord. 2018;227:226–35.

49. Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PAM, Janzing JGE, Arias-Vásquez A, Buitelaar JK, i sur. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. Mol Psychiatry. 2010;15(3):260–71.

50. Zou Y-F, Ye D-Q, Feng X-L, Su H, Pan F-M, Liao F-F. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2010;20(8):535–44.

51. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, i sur. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac Psychiatry. 2014;6(3):241–51.

52. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;45:183–94.

53. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, i sur. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(7):675–90.

54. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Mol Psychiatry. 2008;13(11):993–1000.

55. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. Behav Brain Res. 2009;201(2):239–43.

56. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(2):201–17.

57. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? World J psychiatry. 2016;6(3):283–93.

58. Remus JL, Dantzer R. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(9).

59. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. Gen Hosp Psychiatry. 2003;25(1):34–8.

60. Sweep F, Rijnkels C, Hermus A. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by cytokines. Acta Endocrinol (Copenh). 1991;125 Suppl:84–91.

61. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, i sur. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. Biol Psychiatry. 2009;65(4):296–303.

62. Cowen PJ. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. Psychopathol Rev. 2016;a3(1):3–15.

63. Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. J Psychiatr Res. 1962;1:162–71.

64. Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. Neuropsychobiology. 1997;36(1):19–21.

65. Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001;3(1):17–21.

66. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol. 1999;160(1):1–12.

67. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. Horm Behav. 2003;43(1):60–6.

68. Morris MC, Rao U, Garber J. Cortisol responses to psychosocial stress predict depression trajectories: social-evaluative threat and prior depressive episodes as moderators. J Affect Disord. 2012;143(1–3):223–30.

69. Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. Psychosom Med. 2003;65(1):92–9.

70. Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, Zajkowska Z, Nettis MA, Mariani N, i sur. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. Brain Behav Immun. 2020;87:229–37.

71. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Asian J Psychiatr. 2017;27:101–11.

72. Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. J Psychiatr Res. 2001;35(2):83–94.

73. Deuschle M, Hamann B, Meichel C, Krumm B, Lederbogen F, Kniest A, i sur. Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: effects on saliva cortisol concentrations. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(2):201–5.

74. Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Ella R, Eser D, Padberg F, i sur. Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenocortical hyperactivity in depressed patients by mirtazapine. Psychopharmacology (Berl). 2003;166(3):271–5.

75. Sagud M, Pivac N, Mück-Seler D, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A, Korsić M. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. Neuropsychobiology. 2002;45(3):139–43.

76. Muck-Seler D, Pivac N, Mustapic M, Crncevic Z, Jakovljevic M, Sagud M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. Psychiatry Res. 2004;127(3):217–26.

77. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. Biochem Pharmacol. 2015;95(2):81–97.

78. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. Neuron. 2019;102(1):75–90.

79. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. Pharmacopsychiatry. 1996;29(1):2–11.

80. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. J Hist Neurosci. 2012;21(4):366–92.

81. Buttenschøn HN, Foldager L, Elfving B, Poulsen PHP, Uher R, Mors O. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. J Affect Disord. 2015;183:287–94.

82. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. Science. 1995;270(5236):593–8.

83. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. Neural Plast. 2017;2017:7260130.

84. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). Mol Psychiatry. 2014;19(7):791–800.

85. Guilloux J-P, Douillard-Guilloux G, Kota R, Wang X, Gardier AM, Martinowich K, i sur. Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. Mol Psychiatry. 2012;17(11):1130–42.

86. Nunes PV, Nascimento CF, Kim HK, Andreazza AC, Brentani HP, Suemoto CK, i sur. Low brain-derived neurotrophic factor levels in post-mortem brains of older adults with depression and dementia in a large clinicopathological sample. J Affect Disord. 2018;241:176–81.

87. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. Neuropharmacology. 1998 Dec;37(12):1553–61.

88. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, i sur. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 2015;13:289.

89. Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, i sur. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. J Affect Disord. 2008;105(1–3):279–83.

90. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, i sur. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(3):347–53.

91. Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. Brain Res Mol Brain Res. 1996;36(2):280–6.

92. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, i sur. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. PLoS One. 2017; 12(2):e0172270. 91.

93. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. J Affect Disord. 2015;174:432–40.

94. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N, i sur. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(2):415–20.

95. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. Neuropharmacology. 2016;102:72–9.

96. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, Mihaljevic Peles A, i sur. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. Psychopharmacology (Berl). 2016;233(17):3259–67.

97. Cho H-C, Kim J, Kim S, Son YH, Lee N, Jung SH. The concentrations of serum, plasma and platelet BDNF are all increased by treadmill $VO_2$max performance in healthy college men. Neurosci Lett. 2012;519(1):78–83.

98. Gejl AK, Enevold C, Bugge A, Andersen MS, Nielsen CH, Andersen LB. Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy. Sci Rep. 2019;9(1):9655.

99. Zhang Z-H, Wu L-N, Song J-G, Li W-Q. Correlations between cognitive impairment and brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of post-stroke depression rats. Mol Med Rep. 2012;6(4):889–93.

100. Braschi C, Capsoni S, Narducci R, Poli A, Sansevero G, Brandi R, i sur. Intranasal delivery of BDNF rescues memory deficits in AD11 mice and reduces brain microgliosis. Aging Clin Exp Res. 2021;33(5):1223-1238

101. Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Tudor L, Uzun S, Kovacic Petrovic Z, Konjevod M, i sur. Moderating Effects of BDNF Genetic Variants and Smoking on Cognition in PTSD Veterans. Biomolecules. 2021;11(5).

102. Havelka Mestrovic A, Tudor L, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Kovacic Petrovic Z, i sur. The impact of BDNF Val66Met on cognitive skills in veterans with posttraumatic stress disorder. Neurosci Lett. 2020;735:135235.

103. Mikoteit T, Hemmeter U, Eckert A, Brand S, Bischof R, Delini-Stula A, i sur. Improved alertness is associated with early increase in serum brain-derived neurotrophic factor and antidepressant treatment outcome in major depression. Neuropsychobiology. 2015;72(1):16–28.

104. Diniz BS, Reynolds CF, Begley A, Dew MA, Anderson SJ, Lotrich F, i sur. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. J Psychiatr Res. 2014;49:96–101.

105. Satomura E, Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Suzuki T, Arai H. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. J Affect Disord. 2011;135(1–3):332–5.

106. Best J, Nijhout HF, Reed M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. Theor Biol Med Model. 2010;7:34.

107. Guillot TS, Miller GW. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. Mol Neurobiol. 2009;39(2):149–70.

108. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. J Neurochem. 1993;60(6):2319–22.

109. Yubero-Lahoz S, Robledo P, Farré M, de laTorre R. Platelet SERT as a peripheral biomarker of serotonergic neurotransmission in the central nervous system. Curr Med Chem. 2013;20(11):1382–96.

110. Pivac N, Mück-Seler D, Sagud M, Jakovljević M, Mustapić M, Mihaljević-Peles A. Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(5):759–65.

111. Mück-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26(7–8):1235–43.

112. Zhuang X, Xu H, Fang Z, Xu C, Xue C, Hong X. Platelet serotonin and serotonin transporter as peripheral surrogates in depression and anxiety patients. Eur J Pharmacol. 2018;834:213–20.

113. Preskorn SH. The use of biomarkers in psychiatric research: how serotonin transporter occupancy explains the dose-response curves of SSRIs. J Psychiatr Pract. 2012;18(1):38–45.

114. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. Mol Brain. 2017;10(1):28.

115. Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, i sur. The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. Behav Brain Res. 2008;195(1):54–77.

116. Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, Pytka K. Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. Life Sci. 2018;210:106–24.

117. Kaufman J, DeLorenzo C, Choudhury S, Parsey R V. The 5-HT1A receptor in major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2016;26(3):397–410.

118. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. CNS Drugs. 2013;27(9):703–16.

119. Scorza MC, Lladó-Pelfort L, Oller S, Cortés R, Puigdemont D, Portella MJ, i sur. Preclinical and clinical characterization of the selective 5-HT(1A) receptor antagonist DU-125530 for antidepressant treatment. Br J Pharmacol. 2012;167(5):1021–34.

120. Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5-HT1B receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. Curr Drug Targets. 2009;10(11):1118–38.

121. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. Physiol Res. 2011;60(1):15–25.

122. Tiger M, Varnäs K, Okubo Y, Lundberg J. The 5-HT1B receptor - a potential target for antidepressant treatment. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(5):1317–34.

123. Mitchell AS, Dalrymple-Alford JC, Christie MA. Spatial working memory and the brainstem cholinergic innervation to the anterior thalamus. J Neurosci. 2002;22(5):1922–8.

124. Meneses A. Could the 5-HT1B receptor inverse agonism affect learning consolidation? Neurosci Biobehav Rev. 2001;25(2):193–201.

125. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. J Clin Psychiatry. 1999;60(4):256–9.

126. Zhang G, Stackman RW. The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition. Front Pharmacol. 2015;6:225.

127. Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-$HT_3$ and tachykinin $NK_1$ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol. 2012;684(1–3):1–7.

128. Gupta D, Prabhakar V, Radhakrishnan M. 5HT3 receptors: Target for new antidepressant drugs. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:311–25.

129. Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. World J psychiatry. 2012;2(6):114–23.

130. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, i sur. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Pharmacol Exp Ther. 2012;340(3):666–75.

131. Darcet F, Gardier AM, David DJ, Guilloux J-P. Chronic 5-HT4 receptor agonist treatment restores learning and memory deficits in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. Neurosci Lett. 2016;616:197–203.

132. Svenningsson P, Tzavara ET, Qi H, Carruthers R, Witkin JM, Nomikos GG, i sur. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT6 receptor stimulation. J Neurosci. 2007;27(15):4201–9.

133. Carr G V, Schechter LE, Lucki I. Antidepressant and anxiolytic effects of selective 5-HT6 receptor agonists in rats. Psychopharmacology (Berl). 2011;213(2–3):499–507.

134. Mitchell ES, Neumaier JF. 5-HT6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. Pharmacol Ther. 2005;108(3):320–33.

135. Guscott M, Bristow LJ, Hadingham K, Rosahl TW, Beer MS, Stanton JA, i sur. Genetic knockout and pharmacological blockade studies of the 5-HT7 receptor suggest therapeutic potential in depression. Neuropharmacology. 2005;48(4):492–502.

136. Hedlund PB, Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Sutcliffe JG. 5-HT7 receptor inhibition and inactivation induce antidepressantlike behavior and sleep pattern. Biol Psychiatry. 2005;58(10):831–7.

137. Fowler CJ, Ross SB. Selective inhibitors of monoamine oxidase A and B: biochemical, pharmacological, and clinical properties. Med Res Rev. 1984;4(3):323–58.

138. Binda C, Mattevi A, Edmondson DE. Structural properties of human monoamine oxidases A and B. Int Rev Neurobiol. 2011;100:1–11.

139. Donnelly CH, Murphy DL. Substrate- and inhibitor-related characteristics of human platelet monoamine oxidase. Biochem Pharmacol. 1977; 26(9):853-8.

140. Chen K, Wu H -F, Shih JC. The Deduced Amino Acid Sequences of Human Platelet and Frontal Cortex Monoamine Oxidase B Are Identical. J Neurochem. 1993;61(1):187-90.

141. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. Pharmacotherapy. 2015;35(4):433–49.

142. Robinson DS, Gilmor ML, Yang Y, Moonsammy G, Azzaro AJ, Oren DA, i sur. Treatment effects of selegiline transdermal system on symptoms of major depressive disorder: a meta-analysis of short-term, placebo-controlled, efficacy trials. Psychopharmacol Bull. 2007;40(3):15–28.

143. Behl T, Kaur D, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Zengin G, i sur. Role of monoamine oxidase activity in Alzheimer's disease: an insight into the therapeutic potential of inhibitors. Molecules. 2021;26(12).

144. Mimica N, Mück-Seler D, Pivac N, Mustapić M, Dezeljin M, Stipcević T, i sur. Platelet serotonin and monoamine oxidase in Alzheimer's disease with psychotic features. Coll Antropol. 2008;32 Suppl 1:119–22.

145. Di Giovanni G, Svob Strac D, Sole M, Unzeta M, Tipton KF, Mück-Seler D, i sur. Monoaminergic and histaminergic strategies and treatments in brain diseases. Front Neurosci. 2016;10:541.

146. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, i sur. 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.

147. Hjorth S, Bengtsson HJ, Kullberg A, Carlzon D, Peilot H, Auerbach SB. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. J Psychopharmacol. 2000;14(2):177–85.

148. Hervás I, Queiroz CM, Adell A, Artigas F. Role of uptake inhibition and autoreceptor activation in the control of 5-HT release in the frontal cortex and dorsal hippocampus of the rat. Br J Pharmacol. 2000;130(1):160–6.

149. Zhong H, Haddjeri N, Sánchez C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter--a review of current understanding of its mechanism of action. Psychopharmacology (Berl). 2012;219(1):1–13.

150. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence. 2012;6:853–61.

151. Wade AG, Crawford GM, Yellowlees A. Efficacy, safety and tolerability of escitalopram in doses up to 50 mg in Major Depressive Disorder (MDD): an open-label, pilot study. BMC Psychiatry. 2011;11:42.

152. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. Drugs. 1999;57(4):507–33

153. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2019;6(7):601–9.

154. Baker CB, Tweedie R, Duval S, Woods SW. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. Depress Anxiety. 2003;17(1):1–9.

155. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu D V, Alpert JE, i sur. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. J Clin Psychiatry. 2006;67(11):1754–9.

156. Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. Drugs. 2014;74(1):135–45.

157. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. Expert Opin Drug Discov. 2019;14(1):81–9.

158. Katona CL, Katona CP. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:349–54.

159. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, i sur. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Med Chem. 2011;54(9):3206–21.

160. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. Pharmacol Ther. 2015;145:43–57.

161. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56–62.

162. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. J Affect Disord. 2013;150(2):384–8.

163. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382–9.

164. Müller MJ, Himmerich H, Kienzle B, Szegedi A. Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). J Affect Disord. 2003;77(3):255–60.

165. Duarte-Guerra LS, Gorenstein C, Paiva-Medeiros PF, Santo MA, Lotufo Neto F, Wang Y-P. Clinical utility of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale for the detection of depression among bariatric surgery candidates. BMC Psychiatry. 2016;16:119.

166. Hobden B, Schwandt ML, Carey M, Lee MR, Farokhnia M, Bouhlal S, i sur. The validity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in an inpatient sample with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41(6):1220–7.

167. Spreen, O., Benton, A. L. Neurosensory center comprehensive examination for aphasia: Manual of directions. Revised edition. Victoria: Neuropsychology Laboratory, University of Victoria; 1977.

168. Barry D, Bates ME, Labouvie E. FAS and CFL forms of verbal fluency differ in difficulty: a meta-analytic study. Appl Neuropsychol. 2008;15(2):97–106.

169. Wechsler D. WAIS IV-UK. Administration and scoring manual. London: Pearson; 2010.

170. Leung JLM, Lee GTH, Lam YH, Chan RCC, Wu JYM. The use of the Digit Span Test in screening for cognitive impairment in acute medical inpatients. Int Psychogeriatrics. 2011;23(10):1569–74.

171. Scullin MK, Trotti LM, Wilson AG, Greer SA, Bliwise DL. Nocturnal sleep enhances working memory training in Parkinson's disease but not Lewy body dementia. Brain. 2012;135(Pt 9):2789–97.

172. Jaeger J. Digit Symbol Substitution test: the case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. J Clin Psychopharmacol. 2018;38(5):513–9.

173. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. RRJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;(193):265–75.

174. Krajl M. A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. Biochem Pharmacol. 1965 Nov;14(11):1684–6.

175. Milanović SM, Erjavec K, Poljičanin T, Vrabec B, Brečić P. Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. Psychiatr Danub. 2015;27(1):31–7.

176. Lembke A, Johnson K, DeBattista C. Depression and smoking cessation: does the evidence support psychiatric practice? Neuropsychiatr Dis Treat. 2007 Aug;3(4):487–93.

177. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. Nicotine Tob Res. 2017;19(1):3–13.

178. Gallus S, Lugo A, La Vecchia C, Boffetta P, Chaloupka FJ, Colombo P, i sur. Pricing policies and control of tobacco in Europe (PPACTE) project: cross-national comparison of smoking prevalence in 18 European countries. Eur J Cancer Prev. 2014;23(3):177–85.

179. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. BMC Psychiatry. 2020;20(1):142.

180. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. Ann Clin Psychiatry. 2007;19(4):247–55.

181. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. Int Rev Psychiatry. 2010;22(5):429–36.

182. Dvojkovic A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Svob Strac D, i sur. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;105:110016.

183. Yan G, Zhang M, Liu Y, Yin M. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients. Psychogeriatrics. 2019;19(5):475–81.

184. Troyan AS, Levada OA. The diagnostic value of the combination of serum brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 for major depressive disorder diagnosis and treatment efficacy. Front psychiatry. 2020;11:800.

185. Sun B, Lv Y, Xu H, Qi C, Li C, Liu P. Effects of Vortioxetine on depression model rats and expression of BDNF and Trk B in hippocampus. Exp Ther Med. 2020;20(3):2895–902.

186. Chen F, Danladi J, Ardalan M, Elfving B, Müller HK, Wegener G, i sur. A critical role of mitochondria in bdnf-associated synaptic plasticity after one-week vortioxetine treatment. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(6):603–15.

187. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. Brain Res Bull. 2018;142:1–7.

188. Ozbeyli D, Aykac A, Alaca N, Hazar-Yavuz AN, Ozkan N, Sener G. Protective effects of vortioxetine in predator scent stress model of post-traumatic stress disorder in rats: role on neuroplasticity and apoptosis. J Physiol Pharmacol. 2019;70(4).

189. Henn L, Zanta NC, Girardi CEN, Suchecki D. Chronic escitalopram treatment does not alter the effects of neonatal stress on hippocampal BDNF levels, 5-HT1A expression and emotional behaviour of male and female adolescent rats. Mol Neurobiol. 2021;58(3):926–43.

190. Jacobsen JPR, Mørk A. The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. Brain Res. 2004;1024(1–2):183–92.

191. Han Y, Deng X, Zhang Y, Wang X, Zhu X, Mei S, i sur. Antidepressant-like effect of flaxseed in rats exposed to chronic unpredictable stress. Brain Behav Brain Behav. 2020; 10(6):e01626.188.

192. Burstein O, Franko M, Gale E, Handelsman A, Barak S, Motsan S, i sur. Escitalopram and NHT normalized stress-induced anhedonia and molecular neuroadaptations in a mouse model of depression. PLoS One. 2017;12(11):e0188043.

193. Kurhe Y, Mahesh R, Devadoss T. Novel 5-HT3 receptor antagonist QCM-4 attenuates depressive-like phenotype associated with obesity in high-fat-diet-fed mice. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(7):1165–79.

194. Dionisie V, Ciobanu AM, Toma VA, Manea MC, Baldea I, Olteanu D, i sur. Escitalopram targets oxidative stress, Caspase-3, BDNF and MeCP2 in the hippocampus and frontal cortex of a rat model of depression induced by chronic unpredictable mild stress. Int J Mol Sci. 2021;22(14):7483.

195. Chukaew P, Leow A, Saengsawang W, Rasenick MM. Potential depression and antidepressant-response biomarkers in human lymphoblast cell lines from treatment-responsive and treatment-resistant subjects: roles of SSRIs and omega-3 polyunsaturated fatty acids. Mol Psychiatry. 2021;26(6):2402–14.

196. Guo H-R, Huang B-L, Wang Y-L, Zhang Y-Y, Ma Q-G, Lv P-P, i sur. Effect of escitalopram on serum GDNF and BDNF levels and 5-HT level of brain tissue of obsessive-compulsive disorder rats. Cell Mol Neurobiol. 2020;40(6):991–7.

197. Ibrahim WW, Abdelkader NF, Ismail HM, Khattab MM. Escitalopram ameliorates cognitive impairment in d-galactose-injected ovariectomized rats: modulation of JNK, GSK-3β, and ERK signalling pathways. Sci Rep. 2019;9(1):10056.

198. Hansson AC, Rimondini R, Heilig M, Mathé AA, Sommer WH. Dissociation of antidepressant-like activity of escitalopram and nortriptyline on behaviour and hippocampal BDNF expression in female rats. J Psychopharmacol. 2011;25(10):1378–87.

199. Levada OA, Cherednichenko N V, Trailin A V, Troyan AS. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a biomarker for the main types of mild neurocognitive disorders and treatment efficacy: a preliminary study. Dis Markers. 2016;2016:4095723.

200. He Q, Mei Y, Liu Y, Yuan Z, Zhang J, Yan H, i sur. Effects of Cytochrome P450 2C19 genetic polymorphisms on responses to escitalopram and levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. J Clin Psychopharmacol. 2019;39(2):117–23.

201. Brunoni AR, Padberg F, Vieira ELM, Teixeira AL, Carvalho AF, Lotufo PA, i sur. Plasma biomarkers in a placebo-controlled trial comparing tDCS and escitalopram efficacy in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018;86:211–7.

202. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, i sur. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. J Psychiatr Res. 2009;43(3):247–54.

203. Berger W, Mehra A, Lenoci M, Metzler TJ, Otte C, Tarasovsky G, i sur. Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(7):1279–84.

204. Knorr U, Koefoed P, Soendergaard MHG, Vinberg M, Gether U, Gluud C, i sur. No effect of escitalopram versus placebo on brain-derived neurotrophic factor in healthy individuals: a randomised trial. Acta Neuropsychiatr. 2016;28(2):101–9.

205. Cattaneo A, Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Milanesi E, Placentino A, Gennarelli M. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(1):103–8.

206. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, i sur. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(7):1623–30.

207. Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Katsuki A, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, i sur. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor at 4 weeks and response to treatment with SSRIs. Psychiatry Investig. 2014;11(1):84–8.

208. Arumugam V, John VS, Augustine N, Jacob T, Joy SM, Sen S, i sur. The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis. Indian J Pharmacol. 2017;49(3):236–42.

209. Park SM, Williams CL. Contribution of serotonin type 3 receptors in the successful extinction of cued or contextual fear conditioned responses: interactions with GABAergic signaling. Rev Neurosci. 2012;23(5–6):555–69.

210. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR, i sur. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. J Psychopharmacol. 2014;28(10):891–902.

211. Pytka K, Głuch-Lutwin M, Kotańska M, Waszkielewicz A, Kij A, Walczak M. Single administration of HBK-15-a Triple 5-HT1A, 5-HT7, and 5-HT3 receptor antagonist-reverses depressive-like behaviors in mouse model of depression induced by corticosterone. Mol Neurobiol. 2018;55(5):3931–45.

212. Shin HC, Jo BG, Lee C-Y, Lee K-W, Namgung U. Hippocampal activation of 5-HT1B receptors and BDNF production by vagus nerve stimulation in rats under chronic restraint stress. Eur J Neurosci. 2019;50(1):1820–30.

213. Aguiar RP, Soares LM, Meyer E, da Silveira FC, Milani H, Newman-Tancredi A, i sur. Activation of 5-HT1A postsynaptic receptors by NLX-101 results in functional recovery and an increase in neuroplasticity in mice with brain ischemia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2020;99:109832.

214. Natarajan R, Forrester L, Chiaia NL, Yamamoto BK. Chronic-stress-induced behavioral changes associated with subregion-selective serotonin cell death in the dorsal raphe. J Neurosci. 2017;37(26):6214–23.

215. Chen S, Zhang Y, Yuan Y. The Combination of serum BDNF, cortisol and IFN-Gamma can assist the diagnosis of major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:2819–29.

216. Carboni L, McCarthy DJ, Delafont B, Filosi M, Ivanchenko E, Ratti E, i sur. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. Transl Psychiatry. 2019;9(1):182.

217. Shi Y, Luan D, Song R, Zhang Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;41:40–51.

218. Mikoteit T, Beck J, Eckert A, Hemmeter U, Brand S, Bischof R, i sur. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. Psychopharmacology (Berl). 2014;231(15):2955–65.

219. Nase S, Köhler S, Jennebach J, Eckert A, Schweinfurth N, Gallinat J, i sur. Role of serum brain derived neurotrophic factor and central n-acetylaspartate for clinical response under antidepressive pharmacotherapy. Neurosignals. 2016;24(1):1–14.

220. Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study. PLoS One. 2012;7(6):e39212.

221. Haghighi M, Salehi I, Erfani P, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, i sur. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. J Psychiatr Res. 2013;47(7):908–15.

222. Ai M, Wang J, Chen J, Wang W, Xu X, Gan Y, i sur. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and the BDNF Val66Met polymorphism in suicide: a prospective study in patients with depressive disorder. Pharmgenomics Pers Med. 2019;12:97–106.

223. Zheng W, Zhou Y-L, Wang C-Y, Lan X-F, Zhang B, Zhou S-M, i sur. Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression. PeerJ. 2021;9:e10989.

224. Deuschle M, Gilles M, Scharnholz B, Lederbogen F, Lang UE, Hellweg R. Changes of serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during treatment with venlafaxine and mirtazapine: role of medication and response to treatment. Pharmacopsychiatry. 2013;46(2):54–8.

225. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C, i sur. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. Neuropharmacology. 2012;62(1):264–9.

226. Lee B-H, Park Y-M, Um TH, Kim S. Lower serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with failure to achieve remission in patients with major depression after escitalopram treatment. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:1393–8.

227. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen M V, Leick L, Hart E, i sur. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Exp Physiol. 2009;94(10):1062–9.

228. Polyakova M, Schlögl H, Sacher J, Schmidt-Kassow M, Kaiser J, Stumvoll M, i sur. Stability of BDNF in human samples stored up to 6 months and correlations of serum and EDTA-plasma concentrations. Int J Mol Sci. 2017;18(6).

229. Kudlek Mikulic S, Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Bajs Janovic M, Ganoci L, Grubisin J, i sur. Brain-derived neurotrophic factor serum and plasma levels in the treatment of acute schizophrenia with olanzapine or risperidone: 6-week prospective study. Nord J Psychiatry. 2017;71(7):513–20.

230. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, i sur. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. World J Biol Psychiatry. 2010;11(6):763–73.

231. Pan, Kastin. Penetration of neurotrophins and cytokines across the blood-brain/blood-spinal cord barrier. Adv Drug Deliv Rev. 1999;36(2–3):291–8.

232. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. Biol Psychiatry. 2007;62(5):530–5.

233. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, i sur. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. Thromb Haemost. 2002;87(4):728–34.

234. Engelmann J, Wagner S, Wollschläger D, Kaaden S, Schlicht KF, Dreimüller N, i sur. Higher BDNF plasma levels are associated with a normalization of memory dysfunctions during an antidepressant treatment. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020;270(2):183–93.

235. Wagner S, Kayser S, Engelmann J, Schlicht KF, Dreimüller N, Tüscher O, i sur. Plasma brain-derived neurotrophic factor (pBDNF) and executive dysfunctions in patients with major depressive disorder. World J Biol Psychiatry. 2019;20(7):519–30.

236. Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, Lebedev A, Tarassova O, Moberg M, i sur. Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. Sci Rep. 2020;10(1):4395.

237. Yap NY, Tan NYT, Tan CJ, Loh KW-J, Ng RCH, Ho HK, i sur. Associations of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Val66Met polymorphism (rs6265) with long-term cancer-related cognitive impairment in survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020;183(3):683–96.

238. Hwang J, Brothers RM, Castelli DM, Glowacki EM, Chen YT, Salinas MM, i sur. Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. Neurosci Lett. 2016;630:247–53.

239. Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L, i sur. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(4):1191–8.

240. Liu X, Zhang J, Sun D, Fan Y, Zhou H, Fu B. Effects of fluoxetine on brain-derived neurotrophic factor serum concentration and cognition in patients with vascular dementia. Clin Interv Aging. 2014;9:411–8.

241. Rezola-Pardo C, Hervás G, Arrieta H, Hernández-de Diego A, Ruiz-Litago F, Gil SM, i sur. Physical exercise interventions have no effect on serum BDNF concentration in older adults living in long-term nursing homes. Exp Gerontol. 2020;139:111024.

242. Kalbe E, Roheger M, Paluszak K, Meyer J, Becker J, Fink GR, i sur. Effects of a cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: a follow-up 1 year after a randomized controlled trial. Front Aging Neurosci. 2018;10:407.

243. Santos VSDS Dos, Zortea M, Alves RL, Naziazeno CCDS, Saldanha JS, Carvalho S da CR de, i sur. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial. Sci Rep. 2018;8(1):12477.

244. Li X, Fan Y, Xiao S, Peng S, Dong X, Zheng X, i sur. Decreased platelet 5-hydroxytryptamin (5-HT) levels: a response to antidepressants. J Affect Disord. 2015;187:84–90.

245. Lundberg J, Christophersen JS, Petersen KB, Loft H, Halldin C, Farde L. PET measurement of serotonin transporter occupancy: a comparison of escitalopram and citalopram. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10(6):777–85.

246. Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. J Psychiatry Neurosci. 2007;32(2):86–102.

247. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, i sur. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry. 2004;161(5):826–35.

248. Franklin M, Hlavacova N, Li Y, Bermudez I, Csanova A, Sanchez C, i sur. Contrasting effects of vortioxetine and paroxetine on pineal gland biochemistry in a tryptophan-depletion model of depression in female rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017;79(Pt B):499–502.

249. Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HTT and 5-HT(1A) receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(10):1190–8.

250. Švob Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. Transl Neurosci. 2016;7(1):35–49.

251. Muck-Seler D, Presecki P, Mimica N, Mustapic M, Pivac N, Babic A, i sur. Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase type B activity in female patients in early, middle and late phase of Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(7):1226–31.

252. Castrogiovanni P, Blardi P, De Lalla A, Dell'Erba A, Auteri A. Can serotonin and fluoxetine levels in plasma and platelets predict clinical response in depression? Psychopharmacol Bull. 2003;37(2):102–8.

253. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Hall-Flavin D, Bobo W V, i sur. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. Mol Psychiatry. 2016;21(12):1717–25.

254. Holck A, Wolkowitz OM, Mellon SH, Reus VI, Nelson JC, Westrin Å, i sur. Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs. J Affect Disord. 2019;250:65–70.

255. Uzbekov MG. Monoamine oxidase as a potential biomarker of the efficacy of treatment of mental disorders. Biochemistry (Mosc). 2021;86(6):773–83.

256. Bergström M, Westerberg G, Kihlberg T, Långström B. Synthesis of some 11C-labelled MAO-A inhibitors and their in vivo uptake kinetics in rhesus monkey brain. Nucl Med Biol. 1997;24(5):381–8.

257. Moriguchi S, Wilson AA, Miler L, Rusjan PM, Vasdev N, Kish SJ, i sur. Monoamine oxidase B total distribution volume in the prefrontal cortex of major depressive disorder: An [11C]SL25.1188 positron emission tomography study. JAMA Psychiatry. 2019;76(6):634–41.

258. Fisar Z, Hroudová J, Raboch J. Inhibition of monoamine oxidase activity by antidepressants and mood stabilizers. Neuro Endocrinol Lett. 2010;31(5):645–56.

259. Mukherjee J, Yang ZY. Evaluation of monoamine oxidase B inhibition by fluoxetine (Prozac): an in vitro and in vivo study. Eur J Pharmacol. 1997;337(1):111–4.

260. Hirvonen J, Kailajärvi M, Haltia T, Koskimies S, Någren K, Virsu P, i sur. Assessment of MAO-B occupancy in the brain with PET and [11C]-L-deprenyl-D2: a dose-finding study with a novel MAO-B inhibitor, EVT 301. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(5):506–12.

261. Dhingra D, Goyal PK. Inhibition of MAO and GABA: probable mechanisms for antidepressant-like activity of Nardostachys jatamansi DC. in mice. Indian J Exp Biol. 2008;46(4):212–8.

262. Muck-Seler D, Sagud M, Mustapic M, Nedic G, Babic A, Mihaljevic Peles A, i sur. The effect of lamotrigine on platelet monoamine oxidase type B activity in patients with bipolar depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(5):1195–8.

263. Silver H, Youdim MB. MAO-A and MAO-B activities in rat striatum, frontal cortex and liver are unaltered after long-term treatment with fluvoxamine and desipramine. Eur Neuropsychopharmacol. 2000;10(2):125–8.

264. Uzbekov MG, Misionzhnik EY, Maximova NM, Vertogradova OP. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic

antidepressants with different mechanisms of action. Hum Psychopharmacol. 2006;21(2):109–15.

265. Oreland L, Damberg M, Hallman J, Garpenstrand H. Smoking only explains part of the associations between platelet monoamine oxidase activity and personality. J Neural Transm. 2002;109(5–6):963–75.

266. Fowler JS, Logan J, Wang G-J, Volkow ND. Monoamine oxidase and cigarette smoking. Neurotoxicology. 2003;24(1):75–82.

267. Oreland L. Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. Neurotoxicology. 2004;25(1–2):79–89.

268. Pivac N, Knezevic J, Mustapic M, Dezeljin M, Muck-Seler D, Kozaric-Kovacic D, i sur. The lack of association between monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity among men. Life Sci. 2006;79(1):45–9.

269. Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, i sur. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;69:131–46.

270. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D. Treatment effects of vortioxetine on cognitive functions in mild alzheimer's disease patients with depressive symptoms: a 12 month, open-label, observational study. J Prev Alzheimer's Dis. 2019;6(3):192–7.

271. Tan SN, Tan C. Vortioxetine improves cognition in mild cognitive impairment. Int Clin Psychopharmacol. 2021;36(6):279–87.

272. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, i sur. 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 (London, England). 2018;391(10128):1357–66.

273. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. J Affect Disord. 2016;196:225–33.

274. Monden R, Roest AM, van Ravenzwaaij D, Wagenmakers E-J, Morey R, Wardenaar KJ, i sur. The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews. J Affect Disord. 2018;235:393–8.

275. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27(4):215–23.

276. Boulenger J-P, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-

referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2014;29(3):138–49.

277. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;15(5):589–600.

278. Papakostas GI, Nielsen RZ, Dragheim M, Tonnoir B. Efficacy and tolerability of vortioxetine versus agomelatine, categorized by previous treatment, in patients with major depressive disorder switched after an inadequate response. J Psychiatr Res. 2018;101:72–9.

279. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing ssri-induced sexual dysfunction. J Sex Med. 2015;12(10):2036–48.

280. Lisinski A, Hieronymus F, Näslund J, Nilsson S, Eriksson E. Item-based analysis of the effects of duloxetine in depression: a patient-level post hoc study. Neuropsychopharmacology. 2020;45(3):553–60.

281. Wade A, Friis Andersen H. The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. Curr Med Res Opin. 2006;22(11):2101–10.

282. Kelley ME, Dunlop BW, Nemeroff CB, Lori A, Carrillo-Roa T, Binder EB, i sur. Response rate profiles for major depressive disorder: Characterizing early response and longitudinal nonresponse. Depress Anxiety. 2018;35(10):992–1000.

283. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. J Affect Disord. 2021;283:472–9.

284. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2017;78(1):115–21.

285. Wroolie TE, Williams KE, Keller J, Zappert LN, Shelton SD, Kenna HA, i sur. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(4):361–6.

286. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. Neuropsychol Rev. 2018;28(1):32–72.

287. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. J Affect Disord. 2018;227:803–9.

288. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019;250:114–22.

289. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. J Affect Disord. 2018;229:421–8.

290. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, i sur. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. Hum Reprod. 2007;22(4):995–1002.

291. Furuse K, Ukai W, Hashimoto E, Hashiguchi H, Kigawa Y, Ishii T, i sur. Antidepressant activities of escitalopram and blonanserin on prenatal and adolescent combined stress-induced depression model: Possible role of neurotrophic mechanism change in serum and nucleus accumbens. J Affect Disord. 2019;247:97–104.

## 11. KRATKA BIOGRAFIJA

Anja Dvojković rođena je i odrasla u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu i II. opću gimnaziju. Godine 2009. diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine započela je obavljanje tada obveznog jednogodišnjeg pripravničkog staža u Klinici za psihijatriju Vrapče, nakon čijeg završetka 2010. polaže Državni stručni ispit za liječnika pred komisijom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Nakon kraćeg rada u ordinaciji obiteljske medicine, 2012. započela je specijalizaciju iz psihijatrije u Klinici za psihijatriju Vrapče te 2018. polaže specijalistički ispit iz psihijatrije. U istoj Klinici zaposlena je i danas. Doktorski studij *Biomedicina i zdravstvo* upisuje u akademskoj godini 2015/2016. Trenutno je na subspecijalističkom usavršavanju iz psihoterapije i u izobrazbi je iz psihoanalitičke psihoterapije.