

Az új típusú, gyorsan ható, nem-monoaminerg antidepresszívumok farmakológiája

BOHUS BORBÁLA LAURA^{1,2}, KONCZ SZABOLCS^{3,4}, GONDA XÉNIA^{2,3,4,5,6}

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

² Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

³ Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet

⁴ Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Gyógyszerkutatás-fejlesztési Központ

⁵ Semmelweis Egyetem, Klinikai Pszichológia Tanszék

⁶ NAP3.0 Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport

Major depresszió kezelésében a gyógyszeres terápia molekuláris célpontja hosszú évtizedeken keresztül a monoamin-rendszer volt, elsősorban a szerotonin-transzporter (SERT) és a noradrenalin-transzporter (NAT). Az újabb antidepresszívumok szelektivitásuknak köszönhetően jobb mellékhatásprofilal rendelkeznek, mint az első generációs szerek, azonban a monoaminerg támadáspont, és az ezzel kapcsolatos nehézségek és kihívások megmaradtak, elsősorban az a probléma, hogy egyes neurokémiai hatásaik azonnal jelentkeznek, az antidepresszív hatás kialakulásához azonban hetekre van szükség. Az elmúlt évtized intenzív kutatásainak eredményeként ma már négy olyan engedélyezett antidepresszívum elérhető, melyek molekuláris célpontja nem a monoamin-rendszer valamelyik résztvevője; nem szerotonerg és nem noradrenerg, hanem glutamáterg, illetve GABAerg hatásmechanizmusú. Előnyeik közé tartozik a hatás kialakulásához szükséges idő rövide, mivel nem hetek, hanem órák-napok alatt fejtik ki antidepresszív hatásukat; jobb mellékhatásprofilal rendelkeznek; és kezelési lehetőséget nyújtanak terápiarezisztens betegek számára is. Terápiarezisztens depresszió kezelésére két glutamáterg hatásmechanizmusú gyógyszer kapott már engedélyt, az esketamin és a dextrometorphan-bupropion kombináció (AXS-05). Posztpartum depresszió kezelésére engedélyezett GABAerg hatásmechanizmusú gyógyszerek a brexanolon és a zuranolon. Ezen ígéretes molekulák és eredmények mutatják az utat az újfajta antidepresszívumokat célzó jövőbeli kutatások számára.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2025; 27(1): 37–50)

Kulcsszavak: depresszió, antidepresszívum, glutamát, gyorsan ható antidepresszívum, nem monoaminerg antidepresszívum

BEVEZETÉS

A major depresszió kezelésében a gyógyszeres terápia molekuláris célpontja hosszú évtizedeken keresztül a monoamin-rendszer volt, elsősorban a szerotonin-transzporter (SERT) és a noradrenalin-transzporter (NAT). Az újabb antidepresszívumok szelektivitásuknak köszönhetően jobb mellékhatásprofilal rendelkeznek, mint az első generációs szerek, azonban a monoaminerg támadáspont, és az ezzel kapcsolatos nehézségek és kihívások megmaradtak. Alkalmazásukkal elsősorban az a probléma, hogy egyes neurokémiai hatásaik azonnal jelentkeznek, az antidepresszív hatás kialakulásához azonban hetekre van szükség (Racagni & Popoli, 2008).

Az elmúlt két évtizedben előtérbe kerültek alternatív hatásmechanizmusú szerek, melyek a glutamáterg, GABAerg, vagy akár az opioid jelátvitelre hatnak. Ezek az antidepresszívumok rövidebb idő alatt fejtik ki terápiás hatásukat, mint a monoaminerg szerek, jobb mellékhatásprofilal rendelkeznek, és kezelési lehetőséget nyújtanak terápiarezisztens betegek számára is (Wilkinson & Sanacora, 2019).

Terápiarezisztens depresszió kezelésére két glutamáterg hatásmechanizmusú gyógyszer kapott eddig engedélyt, az esketamin és a dextrometorphan-bupropion kombináció (AXS-05). Az esketamin hente kétszer adminisztrálható intranazálisan, azonnali hatása órák, lassabban kialakuló hatása napok alatt jelentkezik. A dextrometorphan-bupropion naponta szedhető tablettaként, a depressziós tünetek javulása néhány nap alatt várható (McIntyre & Jain, 2024; Salahudeen et al., 2020).

A posztpartum depresszió kezelésére engedélyezett GABAerg hatásmechanizmusú gyógyszerek a brexanolon és a zuranolon. A brexanolon egyszeri infúzió, hatása néhány órán belül jelentkezik. A zuranolon naponta egyszeri tablettát tizennégy napon keresztül, hatása fenntartott marad (Carlini et al., 2023). A továbbiakban a depresszió etiopatológiájának klasszikus elmélete mellett bemutatjuk az új szerek fejlesztésének alapjául szolgáló elméleteket, valamint az engedélyezett glutamát- és GABAerg támadáspontú szerek mellett áttekintjük azokat a molekulákat és készítményeket, melyek eljutottak a klinikai vizsgálatokig (1. táblázat).

A DEPRESSZIÓ PATOMECHANIZMUSÁVAL KAPCSOLATOS ELMÉLETEK

A depresszió monoamin hipotézise

A depresszió monoamin hipotézisének alapja az a farmakológiai megfigyelés volt, hogy a triciklusos antidepresszívumok gátolják a monoaminok visszavételét, ezáltal növelve koncentrációjukat az agyban. A kezdeti hipotézis szerint a monoaminok szintjének emelkedése, ennek a hipotézisnek egy későbbi módosítása szerint pedig a monoaminreceptorok szenzitivitásának változása okozza az antidepresszív hatást, azonban közvetlen bizonyítékokkal ezt nem sikerült alátámasztani, és nem ad magyarázatot az antidepresszív hatás kialakulását megelőző látenciára sem (Racagni & Popoli, 2008).

A glutamáterg elmélet, a BDNF-jelátvitel, és a szinaptikus plaszticitás szerepe a depresszió patomechanizmusában

Az 1990-es évek elején preklinikai (rágcsálókval végzett) vizsgálatokban számos NMDAR-antagonista mutatott antidepresszívum-szerű hatást. Krónikus stressznek kitett rágcsálókban dendritatrófia jelentkezett; ennek kialakulását mind az NMDA receptorok gátlása, mind a glutamátfelszabadulás gátlása mérsékelte (Abdallah et al., 2018). Agyi képalkotó vizsgálatok és szövettani eredmények egybehangzó eredményei alapján depresszióban strukturális és funkcionális változások mennek végbe az agyban: a prefrontális kéreg és a hippokampusz mérete és denzitása csökken. Ezzel együtt az is ismert, hogy az akut stressz segíti a szinapszisok túlélését, azonban a tartós stressz neuron- és gliasejtatrófiát idéz elő, a szinapszisok száma elsősorban a glutamáterg szinapszisokban gazdag területeken, a prefrontális kéregben és a hippokampuszban csökken (Duman et al., 2016). Ezeknek a változásoknak hátterében a stressz következtében hosszú időn keresztül fennálló jelentős extracelluláris glutamintöbblet-okozta excitotoxicitást feltételeznek, melynek folyamatában feltehetően szerepet játszik a BDNF expressziójának változása is (Abdallah et al., 2016).

Az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) olyan fehérje, amely preszinaptikusan tárolódik és aktivitásfüggően szabadul fel. Elsődleges receptora a tropomiozin receptor-tirozin-kináz B (TrkB), ami dimerizációt követően autofoszforylációval dokkolási felszínt biztosít az extracelluláris szignál által regulált kináz (ERK) és a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) útvonalak aktiválásához. Ezen jelátviteli útvona-

1. táblázat A depresszió kezelésére engedélyezett, vagy klinikai vizsgálatokban vizsgált glutamáterg, opioid, és GABAerg szerek

Hatóanyag neve (alternatív megnevezés/ek/)	Valószínűsíthető elsődleges hatásmechanizmus	Aktuális állapot (sikertelen: beleértve azokat is, melyek lezárult vizsgálatának eredményét több mint három év elteltével sem közzölték)
Esketamin	NMDAR-antagonista	Fázis IV FDA-engedély: 2019 EMA-engedély: 2019 NNGYK-engedély: 2024
Arketamin (PCN-101)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
(2S-6S)-HNK és (2R-6R)-HNK	NMDAR-antagonista	Fázis II (folyamatban)
Dextrometorphan-bupropion (AXS-05)	NMDAR-antagonista	Fázis IV FDA-engedély: 2022
Dextrometorphan-kinidin (AVP786)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
Lanicemin (AZD6765)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
Traxoprodil (CP101,606)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
Eliprodil (EVT-101, ENS-101)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
Onfasprodil (MIJ821)	NMDAR-antagonista	Fázis II (az eredményeket 2023 óta nem közzölték)
Rislenemdaz (CERC-301, MK-0657)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
AV-101 (4-klorokinurenin)	NMDAR-antagonista	Fázis II (sikertelen)
Esmetadon (Rel-1017, d-metadon)	NMDAR-antagonista	Fázis III (folyamatban)
Memantin	gyenge NMDAR-antagonista	Fázis IV (sikertelen)
Riluzol	NMDAR-antagonista, kainát-antagonista, GABA _A -PAM	Fázis II (sikertelen)
Ketamin-D-cikloszerin-lurasidon (NRX-100/101)	NMDAR-antagonista, NMDAR-PAM, 5-HT _{2A} -antagonista	Fázis II (sikertelen)
D-cikloszerin	NMDAR-PAM/antagonista	Fázis II (sikertelen)
Rapastinel (GLYX13)	NMDAR-PAM	Fázis III (sikertelen)
Apimostinel (NRX1074, AGN241660)	NMDAR-PAM	Fázis II (sikertelen)
Zelquistinel (GATE-251, AGN241751)	NMDAR-PAM	Fázis II (sikertelen)
Tulrampator (CX1632, S47445)	AMPA-PAM	Fázis II (sikertelen)
TAK-653 (NBI-1065845)	AMPA-PAM	Fázis II (sikertelen)
Basimglurant (RG-7090, RO4917523)	mGlu5-NAM	Fázis II (sikertelen)
Decoglurant (RG-1578, RO4995819)	mGlu2-NAM, mGlu3-NAM	Fázis II (sikertelen)
BCI-838	mGlu2-antagonista, mGlu3-antagonista	Fázis II (sikertelen)
TS-161	mGlu2-antagonista, mGlu3-antagonista	Fázis II (az eredményeket 2024 óta nem közzölték)
Buprenorphin	MOR-parciális agonista, KOR-antagonista	Fázis III (sikertelen)
Buprenorphin és samidorphan (BUP/SAM, ALKS-5461)	MOR-parciális agonista, KOR-antagonista, MOR-antagonista	Fázis III (változó eredmények, az FDA elutasította)
Aticaprant (CERC-501, LY-2456302, JNJ-67953964)	KOR-antagonista	Fázis III (folyamatban)
AZD2327	DOR-agonista	Fázis II (sikertelen)
LY2940094 (BTRX-246040)	NOP-antagonista	Fázis II (folyamatban)
Brexanolon (allopreganonon, SAGE-547)	GABA _A -PAM	Fázis IV FDA-engedély: 2019
Zuranolon (SAGE-217)	GABA _A -PAM	Fázis IV FDA-engedély: 2023
Ganaxolon	GABA _A -PAM	Fázis II (sikertelen)
Sepranolon (izopregnanolon)	GABA _A -PAM	Fázis II (folyamatban)
NORA-520	GABA _A -PAM	Fázis II (folyamatban)
LYT-300	GABA _A -PAM	Fázis II (az eredményeket 2023 óta nem közzölték)
BRIL-296	GABA _A -PAM	Fázis II (az eredményeket 2024 óta nem közzölték)

lak számos hatása közé tartozik a sejtek növekedése, differenciációja, túlélése, és a szinaptikus plaszticitás szabályozása is. A szinaptikus plaszticitás az idegsejtek környezeti változásokhoz való alkalmazkodásának folyamata (Hess et al., 2022).

Ezek alapján felmerült, hogy a BDNF-jelátvitel zavara a depresszió patofiziológiájának részét képezi. Számos vizsgálat foglalkozott a BDNF szerepével az antidepresszív kezelésekben. Állatok krónikus SSRI- és SSNRI kezelése, és a gyógyszeres terápiához hasonlóan a krónikus elektrokonvulzív terápia is növeli a hippocampusban a BDNF mRNS expresszióját. Módosított génállományú állatokkal végzett vizsgálatok eredményei alapján az antidepresszívum-szerű hatások kialakulásához fontos az intakt BDNF-jelátvitel (Hess et al., 2022).

Az opioid rendszer szerepe a depresszió patomechanizmusában

Az opioid rendszeren ható szereket a monoamin-oxidáz inhibitorok és triciklusos antidepresszívumok alkalmazása előtt nem csak fájdalomcsillapításra, hanem depresszió kezelésére is alkalmazták. Az 1980-as években klinikai vizsgálatokat végeztek β -endorfin, morfin, metadon és kodein antidepresszív hatásáról major depresszióban és bipoláris affektív zavarban; jellemzően szignifikáns eredmény nélkül. Egyedül a buprenorfin esetében feltételeztek egy potenciális antidepresszív hatást, ami miatt az elmúlt évtizedben klinikai vizsgálatokat végeztek buprenorfin monoterápiával, és buprenorfin-samidorphan kombinációs terápiával (Jelen et al., 2022).

Preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a hangulattal összefüggő jutalmazási, motivációs, és társas viselkedés szabályzásához a μ - (MOR), δ - (DOR), κ - (KOR) és nociceptin- (NOP) opioid receptorok különféleképpen járulnak hozzá; farmakológiai vizsgálatok eredményei alapján az feltételezhető, hogy a MOR/DOR agonizmusnak és a KOR/NOR antagonizmusnak lehet antidepresszív hatása. Humán vizsgálatokban az amigdala, inszula, hippocampus, ventrális striátum és cinguláris kéreg területén a MOR-diszreguláció zavart okoz a hangulatszabályzásban és az érzelmek feldolgozásában, ami hozzájárulhat a hangulatváltozásokhoz, a szociális interakciók diszfunkcionális feldolgozásához és a szociális anhedóniához, melyek karakterisztikusan megfigyelhetők depresszióban. Ezzel párhuzamban egyre több bizonyíték van arra, hogy a μ -opioid receptoroknak szerepe van a placebohatás kialakulásának mechanizmusában a megerősítések és a jutalmazás folyamatán keresztül (Jelen et al., 2022).

A GABAerg neurotranszmisszió és a neurosteroidok szerepe a hangulatszabályzásban

A posztpartum depresszió (PPD) peripartum megjelenő major depressziós epizód, ami az anyák mintegy ötödét érinti; a betegek azonban a gyakori előfordulás ellenére gyakran nem kapnak sem diagnózist, sem megfelelő kezelést. A neurosteroidok lehetséges szerepe a PPD patomechanizmusában illetve kezelésében azért merült fel, mert megfigyelték, hogy PPD-ben a depressziós tünetek megjelenésével együtt jár a neurosteroidok mennyiségének csökkenése. Jelenleg az elfogadott álláspont szerint a PPD kialakulásának hátterében az áll, hogy a terhesség alatt jelentősen megemelkedett neurosteroid-koncentráció peripartum rapidan csökken, azonban ezt nem követi az upregulálódott GABA_A receptorok expressziójának csökkenése (Reddy et al., 2023).

MAJOR DEPRESSZIÓ KEZELÉSÉRE ENGEDÉLYEZETT GLUTAMÁTERG ANTIDEPRESSZÍVUMOK

Esketamin

Az FDA 2019 márciusában, az EMA 2019 decemberében engedélyezte az intranazális adminisztrációjú esketamint felnőtt, terápiarezisztens (az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizód legalább két, különböző monoaminerg antidepresszívummal adekvát ideig végzett kezelésre nem reagáló) major depresszióban szenvedő betegek adjuváns (szelektív szerotonin visszavétel gátlóval (SSRI) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlóval (SSNRI) kombinált) kezelésére. Az FDA 2020 augusztusában akut öngyilkossági gondolatokkal küzdő, nem feltétlenül terápiarezisztens major depresszióban szenvedő betegek részére is jóváhagyta (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA), 2019; 2020). Javasolt terápiás alkalmazásnak indukciós és fenntartó fázisa van. Az indukciós fázisban hetente kétszer 56 vagy 84 mg javasolt négy hétig, majd a következő fázisban fenntartásként hetente egyszer 56 vagy 84 mg, ismét négy hétig, majd ezek után, ha még mindig szükséges, akkor kéthetente vagy hetente 56 vagy 84 mg adása javasolt (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA), 2019). 2025 januárjában az FDA terápiarezisztens major depresszió kezelésére az intranazális esketamint monoterápiában is engedélyezte (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA), 2025).

A fázis II, majd fázis III klinikai vizsgálatainak eredményei azt mutatták, hogy az intranazális esketamin kezelés (adjuvánsként egy orális monoaminerg antidepressívummal) szignifikánsan hatásosabb volt terápiarezisztens depresszió kezelésében, mint a placebo (plusz orális monoaminerg antidepressívum); gyorsabban csökkentette a depresszió tüneteit, és meghosszabbította a következő depressziós periódusig eltelt időt (Salahudeen et al., 2020). A fellépő mellékhatások között disszociáció, szédülés és émelygés volt gyakori, súlyos mellékhatás nem jelentkezett. A hosszútávú (92 hétig tartó) kezelés ugyanolyan biztonságosnak bizonyult, mint a rövidtávú kezelés (NCT02493868).

Mindezek mellett fontos megjegyezni, hogy lehetséges abúzuspotenciálja miatt jelenleg kizárólag klinikai körülmények között adminisztrálható. Magyarországon az NNGYK (korábban: OGYÉI) fokozottan ellenőrzött szerként P2 kategóriába sorolta; az orvos a vény felírásával egyidejűleg az 43/2005. (X. 15.) EüM rendelet 1. számú melléklete szerinti formanyomtatványt, „értéstit” kell kitöltenie, mellyel a beteg a gyógyszerértéskönyvből az „orvos kezéhez” viszi a gyógyszert (66/2012. (IV. 2.) Korm. rendelet; NNGYK gyógyszeradatbázis).

Dextrometorphan-bupropion (AXS-05)

Az AXS-05 nyújtott hatóanyagleadású, 45 mg dextrometorphan-hidrobromidot és 105 mg bupropion-hidrokloridot tartalmazó tabletta formájában kapott 2022-ben FDA-engedélyt major depresszió kezelésére (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA), 2022). EMA és NNGYK engedélye jelenleg (2025 elején) még nincs.

A dextrometorphan nemkompetitív NMDAR-antagonista és szigma-1 receptor agonista. A bupropionnak noradrenalin- és dopaminvisszavételgátlóként (300 mg/nap céldózisban) monoterápiában is van engedélye major depresszió kezelésére. Monoaminerg hatása mellett a bupropion CYP2D6 enzim-gátlóként is hozzájárul az AXS-05 hatásához azzal, hogy lassítja a dextrometorphan egyébként gyors metabolizmusát, ezzel magasabb (közel hússzoros) maximális plazmakoncentrációt biztosítva. A CYP2D6 enzim gátlása a magas dextrometorphan plazmakoncentráció mellett a mellékhatásprofil javulásához is hozzájárul azáltal, hogy az anyavegyületnél jelentősebb disszociációt okozó elsődleges metabolit, a dextrophan plazmaszintjét csökkenti. Az AXS-05 antidepresszív hatásmechanizmusában feltételezhetően a dextrometorphan NMDAR-antagonista hatásának van központi szerepe,

amihez hozzájárulhat a bupropion noradrenalin- és dopaminvisszavételgátló hatása is (McIntyre & Jain, 2024).

A bupropion monoterápia mellett placeboval adjuvált csoporttal összehasonlítva végzett hathetes fázis II vizsgálatban (NCT03595579) az AXS-05 a második héttől kezdődően szignifikánsan jelentősebb antidepresszív hatást mutatott, mint a bupropion monoterápia, ami a hatodik hét végéig fenntartott maradt. Fázis III hathetes kettősvak placebokontrollált randomizált kontrollált vizsgálatban (NCT04019704) az AXS-05 már az első héttől szignifikánsan javította a depressziós tüneteket, a hatodik hét végére szignifikánsan jobb volt a terápiás válasz és remisszió aránya, mint a placebocsoporté. Egy másik hathetes fázis III kettősvak bupropion monoterápia-kontrollált randomizált vizsgálatban (NCT02741791) a depresszióskálán mért pontszámok a második hétig szignifikánsan jobbak voltak az AXS-05 terápiával kezelt csoportban, mint bupropion monoterápia mellett, a hatodik hét végén azonban az eltérés már nem volt szignifikáns.

A klinikai vizsgálatokban az AXS-05 jól tolerálható volt; a gyakori mellékhatások között szédülés, hányinger, fejfájás, álmoság, szájszárazság, étvágycsökkenés és szorongás jelentkezett. Hosszútávú hatásossága és tolerálhatósága az egy éves klinikai vizsgálatokban nem tért el a rövidtávú vizsgálatokban tapasztaltaktól (NCT04039022). Az antidepresszív indikáción túl az AXS-05 jelenleg klinikai vizsgálatok alatt van Alzheimer-kórral összefüggésben fellépő agitáltság kezelésére, és dohányzásról való leszokás gyógyszeres támogatására (McIntyre & Jain, 2024).

GLUTAMÁTERG TÁMADÁSPONTÚ, POTENCIÁLIS ANTIDEPRESSZÍVUMKÉNT VIZSGÁLT, EBBEN AZ INDIKÁCIÓBAN ENGEDÉLLEL JELENLEG NEM RENDLEKEZŐ SZEREK

Racém ketamin

A ketamin királis vegyület, két enantiomere van, az esketamin és az arketamin. Disszociatív anesztéziát okoz, az 1960-as évek óta sebészetben használták jellemzően rövidebb beavatkozásokhoz, használata napjainkban valamelyest visszaszorult (Zhang & Hashimoto, 2019). Az 1990-es években felmerült, hogy a depresszió patomechanizmusában szerepe lehet a glutamátrendszernek is, így elkezdtek foglalkozni új, potenciálisan antidepresszív hatással rendelkező gyógyszerjelölt-molekulákkal, amelyek a glutamát rendszeren fejtik ki a hatásukat, köztük az NMDAR-antagonista ketaminnal is (Krystal et al., 2020). 2000-

ben publikálták egy placebokontrollált kettősvak vizsgálat eredményét, melyben szubanesztetikus dózísú ketamin gyorsan (néhány óra alatt) kialakuló, tartós (átlagosan három napig, esetenként egy hétig tartó) antidepresszív hatást mutatott; mellékhatásai (elsősorban érzékelési zavarok) azonban órák alatt elmúltak (Berman et al., 2000). 2006-ban egy randomizált, placebo-kontrollált, kettősvak klinikai vizsgálatban 0,5 mg/ttkg dózísú ketamint adagoltak 18 terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegnek; robosztus és gyors antidepresszív hatás két órán belüli beálltáról számoltak be (Zarate et al., 2006). A ketamin hatásmechanizmusával kapcsolatos részletes vizsgálatok eredménye szerint a ketamin gyorsan aktiválja az mTOR útvonalat, mely a sejtek növekedését, proliferációját, metabolizmusát, fehérjeszintézisét, és autofágiáját szabályozza (Athira K et al., 2020). Antidepresszívumként 2019-ben a racém vegyület (S)-enantiomerjét engedélyezték, a preklinikai vizsgálatok túlnyomó többségét, beleértve a pontos hatásmechanizmus vizsgálatait azonban racém ketaminnal végezték.

A ketamin antidepresszív hatásmechanizmusa

Glutamát jelátvitel

A glutamát jelátvitel szerepét vizsgáló számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálat eredményeit összegezve kijelenthető, hogy a ketamin hatásmechanizmusa komplex. Valószínűsíthető, hogy a ketamin NMDAR-antagonistaként gátolja azokat a GABAerg interneuronokat, amelyeken GluN2B alegységet tartalmazó NMDAR található, ezek GABAerg interneuronok valószínűleg a kéregben és a hippokampuszban helyezkednek el, és parvalbumin nevű, tüzelési frekvenciát serkentő Ca^{2+} -kötő fehérjét tartalmaznak. Ez a dezinhibíció indukálja a glutamaterg neuronokon AMPAR-ok kihelyeződését, erősítve a glutamát jelátvitelt. A jelátviteli út részeként ezen felül feltehetően az mGluR_{2/3}-antagonizmus is hozzájárul a hatások kialakulásához. Közvetlenül illetve közvetve a ketamin több útvonalon is serkenti a sejt túlélését és sejtproliferációért felelős jelátviteli útvonalakat, és növeli szinaptikus fehérjék expresszióját, ezzel javítva a szinaptikus plaszticitást (Hess et al., 2022).

BDNF-jelátvitel

A BDNF-jelátvitellel foglalkozó vizsgálatok eredményeit összegezve valószínűsíthető, hogy a ketamin erősíti a BDNF-jelátvitelhez szükséges AMPAR-jelátvitelt

azáltal, hogy a gátló GABAerg interneuronokat NMDAR-on keresztül gátolja; ezen felül a BDNF-jelátvitel erősítéséhez akár a BDNF receptorához, a TrkB-hez való közvetlen kötődés is hozzájárulhat (Hess et al., 2022).

Opioid-rendszer

Az opioid rendszer szerepe is felmerült a ketamin antidepresszív hatásmechanizmusában, ennek okai közé tartozik az, hogy ketamint neuropátiás fájdalom enyhítésére is használnak, melyben a felszálló pályán, illetve a leszálló fájdalomszabályzásban megjelenő NMDAR-upreguláció játszhat szerepet. A ketamin fájdalomcsillapító hatását egerekben felfüggesztette a mű- és delta opioid receptorok antagonizmusa, ami arra utal, hogy a ketamin és az opiátok fájdalomcsillapító hatásmechanizmusa átfedhet. A preklinikai és humán vizsgálat eredményeit összegezve elmondható, hogy az opioid rendszer szerepe a ketamin hatásmechanizmusában nem kellően tisztázott, a preklinikai és humán vizsgálatok eredményei is ellentmondásosak. A humán eredmények ellentmondásosságában szerepe lehet az alacsony elemszámnak, valamint a major depresszió és a szerhasználati zavar magas komorbiditásának is. Valószínűsíthető, hogy a ketamin, és talán a placebohatás kialakulásához is szükség van az opioid rendszer ép működésére (Hess et al., 2022).

Monoamin-rendszer

A ketamin terápiarezisztens major depresszió kezelésében egészen 2025-ig csak monoaminerg antidepresszívum kezeléshez volt adjuválható, melynek kapcsán felvetődött a ketamin és a monoaminerg rendszer közötti interakció lehetősége. Számos preklinikai (szerotonin transzporter-knockout egerekkel) és klinikai vizsgálat (PET-CT-vel) igyekezett megállapítani, hogy a ketamin kötődik-e közvetlenül a szerotonin receptoraihoz vagy transzporteréhez. Ezek eredménye alapján a ketamin közvetlenül nem kötődik a szerotoninreceptorokhoz és a SERT-hez, azonban hatásához szükség van intakt szerotonin-transzportra (Hess et al., 2022).

Arketamin (PCN-101)

A racém ketamin disszociatív mellékhatása, és vele együtt abúzuspotenciálja az NMDAR-hoz köthető. A két enantiomer NMDAR-affinitása különböző; az esketamin NMDAR-affinitása háromszor-négyszer

nagyobb az arketaminénál (Vollenweider et al., 1996). Megtartott hatás melletti jobb mellékhatásprofil reményében az arketamin pszichiátriai betegségek kezelésében való használatának szabadalmát birtokló Hashimoto és kutatócsoportja 2014-től publikálta az arketaminnal, mint potenciális antidepressívummal végzett vizsgálatainak eredményeit (Zhang et al., 2014). Számos preklinikai vizsgálat után 2022-ben azonban az egyetlen placebokontrollált randomizált fázis II klinikai vizsgálatban (NCT05414422) nem bizonyult jobbnak a placebonál (Leal et al., 2023).

(2S,6S)- és (2R,6R)-hidroxinorketamin (HNK)

A ketamin sztereoszelektíven metabolitok széles skálájává metabolizálódik, beleértve a norketaminokat (NK), a hidroxiketaminokat (HK), a dehidronorketaminokat (DHNK) és a hidroxinorketaminokat (HNK). A HNK és egyéb ketaminmetabolitok antidepresszív hatását vizsgáló szakirodalomnak döntő többségét a ketamin metabolitjainak szabadalmát birtokló Zarate-kutatócsoport publikálja. Állatmodellek alapján NMDAR-gátlástól független mechanizmust valószínűsítene a ketaminmetabolitok antidepresszív hatásának hátterében. Feltételezésük szerint a (2R,6R)-HNK-nak a (2S,6S)-HNK-nál erősebb hatása lehet, azonban vizsgálataik eredményei ellentmondásosak. Jelenleg nincsenek megbízható eredmények arról, hogy a ketamin két enantiomerjének metabolitjai valóban rendelkeznek-e szignifikáns antidepresszív hatással olyan koncentrációban, amilyen a szokásos alkalmazásukkor előfordulhat a szervezetben (Zanos et al., 2018). Jelenleg folyamatban van egy fázis II vizsgálat (NCT06511908) (2R,6R)-HNK-nal.

Dextrometorphan-kinidin (AVP786)

Az AVP786 deutériumozott dextrometorphant és kisdózisú kinidint tartalmaz. A dextrometorphan nemszelektív, nemkompetitív NMDAR-antagonista, és $\sigma 1$ receptor-agonista. A dextrometorphan rövid felezési idejét a deutériumozás és a CYP2D6-gátló kinidin is hosszabbítja (Wilkinson & Sanacora, 2019). 2016-ban befejeződött fázis II vizsgálatának (NCT02153502) eredményét nem közölték, azóta új vizsgálat nem kezdődött vele. Megjegyzendő, hogy a dextrometorphan-kinidin kombinációnak van FDA-engedélye pszeudobulbáris affektus (érzelmi inkontinencia) kezelésére, klinikai vizsgálatokat azonban nem végeztek vele sem major depresszió, sem terápiarezisztens depresszió kezelésére (McIntyre & Jain, 2024).

Lanicemin (AZD6765)

A lanicemin NMDAR-antagonista. Kislétszámú fázis IIa vizsgálatok arra utaltak, hogy lehet gyors antidepresszív hatása, bár a ketaminnal ellentétben nem azonnali, hanem napok alatt beálló (Rakesh et al., 2017). 2013-ban befejeződött az utolsó fázis II klinikai vizsgálata, melyben a lanicemin nem mutatott szignifikáns különbséget a placebohoz képest (NCT01482221).

Traxoprodil (CP101,606)

A traxoprodil NMDAR-antagonista, ami szelektív a GluN2B alegységre. Preklinikai vizsgálatokban növelte a szinaptikus plaszticitást a hippocampusban. Kislétszámú placebokontrollált kettős-fázis II vizsgálatok jelentős antidepresszív hatást mutattak a placebohoz képest (Rakesh et al., 2017). Utolsó fázis II vizsgálata (NCT00163059) 2005-ben fejeződött be, eredményét nem közölték. Azóta újabb klinikai vizsgálat nem kezdődött vele.

Ifenprodil (NP-120)

Az ifenprodil allosztérikus NMDAR-modulátor. Az NMDA receptor GluN2B alegységét gátolja azáltal, hogy változatlan pH-n érzékenyebbé teszi a receptort a hidrogénionok negatív szabályzó hatására (Rakesh et al., 2017). Az NMDAR-antagonizmus következtében van pszichotomimetikus hatása, $\alpha 1$ -adrenerg receptor antagonistaként vaszkuláris simaizomrelaxáns. FDA és EMA engedélye nincs, azonban egyes országokban (többek közt Japánban és Franciaországban) cerebrális infarktus vagy intracerebrális vérzés által okozott szédülés kezelésére engedélyezték agyi keringésfokozó hatása miatt (Kotajima-Murakami et al., 2019; Sasaki et al., 2022). Preklinikai vizsgálataiban adjuvánsként potenciórozta az imipramin és a fluoxetin antidepresszívum-szerű hatását (Poleszak et al., 2014). Potenciális antidepresszívumként klinikai vizsgálatokat nem végeztek vele.

Eliprodil (EVT-101, ENS-101)

Az eliprodil szelektív GluN2B antagonista, az ifenprodiltól eltérő helyen kötődik az NMDA receptorhoz. Volt ugyan az eliprodillal egy elkezdett fázis II vizsgálat (NCT01128452) 2011-ben 8 személy részvételével, de idő előtt lezárult, és az eredményeket nem közölték.

Onfasprodil (MIJ821)

Az onfasprodil a GluN2B alegységet tartalmazó NMDA receptorok szelektív, reverzibilis, potens antagonistája. Intravénásan vagy szubkután adminisztrálható. Klinikai vizsgálatokban enyhe, átmeneti és dózisfüggő disszociatív mellékhatást okozott (McIntyre & Jain, 2024). 2021-ben befejeződött vele egy kettősvak klinikai vizsgálat, melyben 40 fő kapott onfasprodilt, 10 fő ketamint és 20 fő placebot (NCT03756129). Az eredményekben a placebo csoportnál szignifikánsan jobb antidepresszív hatást mutatott, a ketaminhoz képest azonban nem. 2023-ban befejeződött placebokontrollált klinikai vizsgálatainak (NCT05454410, NCT04722666) eredményét még nem közölték.

Rislenemdaz (CERC-301, MK-0657)

A rislenemdaz per os adminisztrálható GluN2B-szelektív NMDAR-antagonista (Rakesh et al., 2017). Sem a 2014-ben (NCT01941043), sem a 2016-ban (NCT02459236) befejeződött fázis II vizsgálatának eredményét nem közölték, azóta új klinikai vizsgálat nem indult vele.

AV-101 (4-klorokinurenin)

Az AV-101 (4-klorokinurenin) orális prodrug, ami *in vivo* 7-klorokinurénsavvá alakul. A 7-klorokinurén-sav potens antagonistája az NMDA receptor GluN1 alegységének glicinkötő oldalán (Hashimoto, 2019). 2019-ben befejeződött fázis II vizsgálatok eredményei alapján nem rendelkezik antidepresszív hatással sem monoterápiában (NCT02484456), sem adjuvánsként (NCT03078322).

Esmetadon (Rel-1017, d-metadon)

Az esmetadon a metadon inaktív formájának tekintett (S)-enantiomere, nemkompetitív NMDAR-antagonista, per os adminisztrálható, jelenleg fázis III klinikai vizsgálatai vannak folyamatban. Az esmetadonnak alacsony az NMDAR-affinitása, a ketaminhoz hasonlóan az NMDAR Ca^{2+} -csatornájába kötődik. Fázis I és fázis II klinikai vizsgálatokban az esmetadon nem okozott sem a ketaminra jellemző disszociációt, sem opioid-eufóriát. Tíz napig tartó esmetadon kezelést követően a klinikai vizsgálatok résztvevőinél nem jelentkeztek elvonási tünetek. Két, abúzuspotenciált skálákon becsülő, rekreációs szerhasználók bevonásával végzett randomizált kontrollált vizsgálatban

a terápiás dózis hatszorosának sem volt abúzuspotenciálja, oxikodonhoz és a ketaminhoz viszonyítva is szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb szerpreferencia-pontszámokkal. Egy randomizált, kettősvak, placebokontrollált fázis II vizsgálatban, amelybe MDD-vel diagnosztizált, inadekvát terápiás válaszu betegetek vontak be, az esmetadon biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult. A vizsgálat 7 nap esmetadonterápiából majd 14 nap utánkövetésből állt, és bár a vizsgálat nem a hatásosságot vizsgálta, a 25 mg-os és 50 mg-os dózissal kezelt betegek depressziós tünetei a negyedik naptól javulást mutattak a placebo csoportéhoz képest, és ez a 14 napos utánkövetés végéig fenntartott volt (McIntyre & Jain, 2024).

Egy fázis III nyílt klinikai vizsgálatban (NCT04855760) egy éves kezelés alatt a betegek 77,2%-a mutatott terápiás választ. Ezzel szemben két kettősvak placebokontrollált fázis III vizsgálatban (NCT05081167, NCT04688164) az esmetadon monoterápiában illetve adjuvánsként sem érte el a várt hatást. 2024-ben és 2025-ben befejeződött fázis III vizsgálatainak (NCT06011577, NCT04855747) eredményét még nem közölték. Jelenleg egy fázis III vizsgálata (NCT06735079) van folyamatban.

Memantin

A memantin gyenge NMDAR-antagonista, Alzheimer-kór kezelésére van indikációja, jelenleg számos klinikai vizsgálat van folyamatban különféle neurológiai és pszichiátriai kórkép tüneteinek kezelésére, többek közt autizmus spektrumzavar, ADHD, Down-szindróma, frontotemporális demencia, encefalopátiák, dohányzás, szerencsejátékfüggőség és kleptománia. A ketaminnal ellentétben a memantin terápiás dózisban nem okoz pszichotomimetikus hatásokat. 2011-ben kettősvak, placebokontrollált vizsgálatban (NCT00344682) a memantin nem volt hatásos MDD-ben, aminek lehetséges oka az antagonizmus eltérő jellege (Hashimoto, 2019).

Riluzol

A riluzol a glutamáterg neurotranszmissziót több úton modulálja: NMDAR-antagonista, kainát-antagonista, GABA_A receptor pozitív allosztérikus modulátor, továbbá Na^{+} -csatorna-blokkoló is (Bellingham, 2011; Debono, 1993). Amiotrófiás laterálszklerózis kezelésére van FDA-engedélye. Kis létszámú nyílt vizsgálatokban javulást jelentettek hangulatzavarokban és szorongásban szenvedő betegeknél, de

placebokontrollált klinikai vizsgálatokban nem sikerült bizonyítani a hatásosságát (Wilkinson & Sanacora, 2019). Egy 2015-ben befejeződött fázis II vizsgálatban (NCT01204918) SSRI illetve SSNRI mellé adjuválva nem volt hatásosabb az adjuvált placebonál. Ehhez hasonlóan egy 2018-ban befejeződött fázis II vizsgálatban (NCT01703039) a szertralin mellé adjuvált riluzol nem volt hatásosabb az adjuvált placebonál. Új vizsgálat ezek után nem indult.

NRX-100/101 (ketamin, D-cikloszerin, lurasidon)

Az NRX-100/101 három hatóanyag kombinációja. A kezelés egyszeri ketamininfúziót követően hat héten át orális kapszula formájában adminisztrált D-cikloszerinből és lurasidonból áll. A D-cikloszerin NMDAR-modulátor, a lurasidon 5-HT_{2A} receptor-antagonista (Wilkinson & Sanacora, 2019). Az NRX-100/101 egy 2019-ben befejeződött fázis II klinikai vizsgálatban (NCT02974010) nem mutatott megfelelő antidepresszív hatást.

D-cikloszerin

A D-cikloszerin a GluN1 alegységhez kötődő dózisfüggő NMDAR-modulátor, kis dózisban parciális agonista, nagy dózisban antagonistaként viselkedik (Rakesh et al., 2017). 2010-ben befejeződött klinikai vizsgálatának (NCT00408031) eredményét nem közölték, azóta nem kezdődött klinikai vizsgálat a D-cikloszerin monoterápia antidepresszív hatásáról.

Rapastinel (GLYX13)

A rapastinel pozitív allosztérikus modulátor (parciális funkcionális agonista) az NMDA receptor glicinkötő oldalán. Intravénásan adminisztrálható amidált tetrapeptid, amit a B6B21 nevű NMDAR elleni monoklonális antitest alapján fejlesztettek ki. A preklinikai vizsgálatok alapján nagyon ígéretes antidepresszívumnak tűnt (J. Moskal & R. Burch, 2017). 1 µM koncentrációnál NMDAR-antagonista hatása megfelelt a ketaminénak (Widman & McMahon, 2018), 0,1 µM koncentrációban azonban - az antidepresszívum-szerű hatását továbbra is megtartva - antagonizmus helyett növelte a NMDAR-mediálta excitátoros posztszinaptikus potenciálokat (EPC) és a hosszútávú potenciáció (LTP) intenzitását. Hatásához a GluN2B-alegység aminosavsorrendjének megőrzöttsége a piramis sejtekben szükséges volt, a GABAerg interneuronokban

azonban nem (Donello et al., 2019). Ez felvetette, hogy antidepresszívum-szerű hatásainak kiváltásához a GluN2B-t tartalmazó NMDAR-oknak inkább a serkentése, mintsem a gátlása járul hozzá, legalábbis a mPFC 5-ös rétegének piramis sejtjeiben (Hess et al., 2022).

Fázis II vizsgálatai biztatóak voltak, szignifikáns hatásosság mellett jó mellékhatásprofil is mutatott (Rakesh et al., 2017). 2019-ben befejeződött fázis III klinikai vizsgálataiban (NCT02951988, NCT03560518, NCT03675776) azonban hatása nem különbözött a placebotól ($p=0,6$).

Apimostinel (NRX1074, AGN241660)

Az apimostinel a rapastinel potensebb, orálisan is alkalmazható analógja, NMDAR pozitív allosztérikus modulátor. Fázis II vizsgálata 2019-ben befejeződött, eredményét nem közölték, további klinikai vizsgálat nem kezdődött, feltételezhetően összefüggésben a rapastinel 2019-es fázis III vizsgálatainak sikertelenségével (McIntyre & Jain, 2024).

Zelquistinel (GATE-251, AGN241751)

A zelquistinel az apimostinelhez hasonlóan a rapastinel potensebb, jobb orális biohasznosíthatósággal rendelkező alternatívájaként fejlesztették ki, NMDA receptor pozitív allosztérikus modulátor. Preklinikai vizsgálatokban gyorsan kialakuló antidepresszívum-szerű tulajdonságokkal rendelkezett krónikus stressz-modellben. A rapastinelhez hasonlóan a zelquistinel antidepresszívum-szerű hatásai is fordítottan dózisfüggőek voltak, 50 µg/kg-nál jelentkeztek, azonban 100 és 1000 µg/kg-nál már nem. Ahogy a rapastinel, úgy a zelquistinel is a mPFC piramis sejtjeinek 5-ös rétegében NMDAR-agonistaként viselkedett, szintén csak alacsony koncentrációnál és megtartott GluN2B-alegység aminosavsorrend esetében (Pothula et al., 2021). A zelquistinel sem a 2019-ben befejeződött (NCT03726658), sem a 2022-ben befejeződött (NCT03586427) placebokontrollált fázis II klinikai vizsgálatában nem mutatott erősebb hatást a placebonál.

Tulrampator (CX1632, S47445)

A tulrampator AMPA receptor pozitív allosztérikus modulátor. 400 fő részvételével zajlott, 2017-ben befejeződött fázis II klinikai vizsgálatának (NCT02805439) eredményét nem közölték.

TAK-653 (NBI-1065845)

A TAK-653 AMPA receptor pozitív allosztérikus modulátor. Fázis I klinikai vizsgálatban jól tolerálható volt, csak enyhe mellékhatások jelentkeztek (McIntyre & Jain, 2024). Sem 2019-ban befejeződött (NCT03312894), sem 2024-ben befejeződött placebokontrollált fázis II vizsgálatának (NCT05203341) eredményét nem közölték.

Basimglurant (RG-7090, RO4917523)

A basimglurant mGluR5 negatív allosztérikus modulátor, jó orális biohasznosíthatósággal és hosszú felezési idővel. 2009-ben egy kis létszámú fázis IIa vizsgálat sikeressége után csaknem hatszáz fővel végzett fázis IIb vizsgálata (NCT02433093) 2015-ben fejeződött be, azonban a basimglurant nem mutatott szignifikáns különbséget placebohoz képest (Quiroz et al., 2016).

Decoglurant (RG-1578, RO4995819)

A decoglurant mGluR_{2/3} negatív allosztérikus modulátor. Vizsgálatát a cég 2015-ben felfüggesztette egy sikertelen fázis II vizsgálatot (NCT01733654) követően.

BCI-632 (MGS0039)

A BCI-632 mGlu2/3-antagonista, állatmodellekben antidepresszívum-szerű hatást mutatott. Hamar szin-
tetizálták orális prodrugját, a BCI-838-at, a klinikai vizsgálatok már azzal indultak el (Rakesh et al., 2017).

BCI-838

A BCI-838 a BCI-632 nevű mGlu2/3-antagonista orális prodrugja, amely eleinte biztató eredményeket mutatott MDD-ben, de a későbbi fázis II vizsgálatok nem voltak sikeresek, így 2012 óta nincs vele újabb vizsgálat (Perez-Garcia et al., 2018; Rakesh et al., 2017).

TS-161

A TS-161 mGlu2/3-antagonista. Fázis I vizsgálatban (NCT03919409) jól tolerálható volt (McIntyre & Jain, 2024). 2024-ben befejeződött fázis II klinikai vizsgálatának (NCT04821271) eredményét még nem közölték.

OPIOID TÁMADÁSPONTÚ, POTENCIÁLIS ANTIDEPRESSZÍVUMKÉNT VIZSGÁLT, EBBEN AZ INDIKÁCIÓBAN ENGEDÉLLEL JELENLEG NEM RENDELKEZŐ SZEREK**Buprenorphin**

A buprenorphin MOR parciális agonista és KOR-antagonista. Kis létszámú, nyílt klinikai vizsgálatokban az opioid szerek közül egyedül a buprenorphin mutatott szignifikáns antidepresszív hatást. Több fázis III placebokontrollált kettősvak klinikai vizsgálatot (NCT01407575, NCT02659787, NCT00475878) is végeztek major depresszió tüneteire buprenorphint monoterápiában vagy antidepresszívum mellé adjuválva, azonban szignifikáns hatást nem mutatott. Azóta monoterápiás buprenorphinnal antidepresszívumként klinikai vizsgálatot nem végeztek.

Buprenorphin és samidorphan (ALKS-5461, BUP/SAM)

Annak ellenére, hogy a buprenorphin a MOR-on csak parciális agonista, mégis rendelkezik abúzus-potenciállal. Ennek a problémának a megoldására a MOR-antagonista samidorphan kombinációs terápiában folytatódta a klinikai vizsgálatok abban a reményben, hogy sikerül opioid antidepresszív hatást elérni abúzus veszélye nélkül. A fázis III klinikai vizsgálatainak eredményei nem voltak egybehangzóak; a 2 mg/2 mg dózis két vizsgálatban szignifikánsan jobb volt a placebonál, 3 újabb, nagyobb létszámú vizsgálatban azonban nem (Jelen et al., 2022). Az abúzuspotenciál tekintetében sem voltak egyértelműek az eredmények. Nem opioidfüggő, opioid szereket rekreációs céllal használóknál a terápiás dózissal (2 mg/2 mg) BUP/SAM nem mutatott abúzuspotenciált ellentétben a szupraterápiás (8 mg/8 mg és 16 mg/16 mg) dózissal. A terápiás dózissal (2 mg/2 mg) BUP/SAM csoport 18%-a azonban beszámolt eufóriáról, ami felveti az abúzuspotenciál lehetőségét (Pathak et al., 2019). Ezeknek a vizsgálatoknak az eredménye alapján az FDA nem engedélyezte a készítményt (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA), 2018).

Aticaprant (CERC-501, LY-2456302, JNJ-67953964)

A BUP/SAM vizsgálatok eredményei alapján felmerült, hogy a buprenorphin antidepresszív hatá-

sát nem MOR-agonizmuson, hanem feltehetőleg KOR-antagonizmuson keresztül fejt ki, amire a samidorphan nincs hatással. Ennek alapján végeztek vizsgálatokat többek között a szelektív KOR-antagonista aticapranttal (Jelen et al., 2022). 2019-ben befejeződött fázis II klinikai vizsgálatában (NCT02218736) az anhedóniát mérő kérdőíveken a placebonál szignifikánsan jobb hatást mutatott, azonban a viselkedési vizsgálatok során ezt a hatást nem tudták igazolni. 2024-ben és 2025-ben befejeződött fázis III vizsgálatának (NCT05455684, NCT05550532) eredményét még nem közölték. Jelenleg fázis III vizsgálatai vannak folyamatban (NCT06514742, NCT06635135, NCT05518149).

Salvinorin A

A KOR-antagonistákkal szemben a Salvinorin A KOR-agonista, az opioid hatás mellett dopaminerg, glutamaterg és kannabinoid hatásokkal is rendelkezik. Jelenleg fejlesztés alatt áll, TRD-re tervezik vizsgálni (Jelen et al., 2022).

AZD2327

Az AZD2327 szelektív DOR-agonista. Preklinikai vizsgálatokban a DOR-agonizmus pro-konvulzív hatásokat mutatott. 2012-ben egy négyhetes, kislétszámú placebokontrollált randomizált klinikai vizsgálatban (NCT00759395) 3 mg AZD2327 nem okozott epileptiform tüneteket, azonban antidepresszív hatása sem volt szignifikánsan jobb a placebonál, azóta új klinikai vizsgálata nem indult (Jelen et al., 2022).

LY2940094 (BTRX-246040)

A LY2940094 potens és szelektív NOP-antagonista. Nyolchetes placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálatban (NCT01263236) nem volt szignifikánsan jobb a placebonál. Újabb fázis II vizsgálata (NCT06786637) folyamatban van.

GABAERG TÁMADÁSPONTÚ SZEREK

Brexanolon (3 α ,5 α -trihidroprogeszteron, allopregnanolon, SAGE-547)

A 3 α ,5 α -trihidroprogeszteron, más néven allopregnanolon a progeszteron metabolitja, szintetikus előállítva intravénásan adminisztrálható, ebben az esetben hatóanyagként brexanolonnak neve-

zik. Extraszinaptikus és szinaptikus GABA_A receptorokon potens és szelektív pozitív alloszterikus modulátor (PAM), ezáltal segít áthidalni azt az időszakot, ameddig a receptorok downregulációja lezajlik, és a központi idegrendszer, beleértve a hangulat-szabályozást, alkalmazkodni tud az új hormonális egyensúlyhoz. 2019-ben kapott FDA-engedélyt PPD kezelésére. Ez volt az első készítmény ebben az indikációban, a pszichoterápiára nem reagáló PPD kezelésére korábban csak az SSRI-ok voltak elérhetők. Gyorsan ható antidepresszívum; egy klinikai vizsgálatokat összesítő metaanalízis eredménye alapján PPD kezelésében az egyszeri brexanolon szignifikánsan eredményesebbnek bizonyult a SSRI-kal szemben a kezelés harmadik napjától a követési idő (legalább négy hét) végéig (Cooper et al., 2019). A kezelést limitálja kizárólagosan kórházi adminisztrálhatósága; mely 60 órás infúzió formájában történik (Carlini et al., 2023).

Zuranolon (SAGE-217)

A zuranolon a brexanolonhoz hasonlóan neuroszteroid, azonban a 21-es szénatomhoz kapcsolódó cianopirazongyűrűjének köszönhetően jó orális biohasznosulással rendelkezik, és tablettá formában per os adminisztrálható. Hatásmechanizmusa megegyezik a brexanolonéval. 2023-ban engedélyezte az FDA PPD-re, ez volt a második készítmény ebben az indikációban. A teljes terápia mindössze 14 napon keresztül napi 1 tablettá, a hatása a vizsgált időszak végéig, az utolsó tablettát követően négy héttel is fenntartott volt. Placeboval szemben a 3., a 28., és 45. napon is hatásosabb volt (Carlini et al., 2023). A PPD-n túl lehetséges új indikációként major depresszióra vizsgálva az első két hétben még igen, a harmadik héttől azonban már nem volt hatásosabb a placebonál (Clayton, 2023).

Ganaxolon

A ganaxolon 3 β -metilált allopregnanolon-analóg. Ciklindependenskináz-5-hiány kezelésére van FDA-engedélye. A brexanolonhoz hasonlóan az extraszinaptikus és szinaptikus GABA_A receptoroknak is pozitív alloszterikus modulátora, azonban az ösztrogén- és progeszteronreceptorokhoz nem kötődik (Carlini et al., 2023). Fázis II klinikai vizsgálatokban nem volt jobb, mint a placebo (NCT03228394, NCT03460756).

Sepranolon (izopregnanolon)

A sepranolon neuroszteroid; jelenleg premenstruális diszfória kezelésére fejlesztik, fázis II vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy javít a hangulati tüneteken és a szorongáson (Singhal et al., 2024).

NORA-520

A NORA-520 orális prodrug, ami allopregnanolonná hidrolizálódik. Jelenleg fázis II vizsgálata (NCT06285916) zajlik.

LYT-300

A LYT-300 orális prodrug, ami allopregnanolonná hidrolizálódik. 2023-ban befejeződött fázis I/II vizsgálatának (NCT05129865) eredményét még nem közölték.

BRII-296

Nyújtotthatású intramuszkuláris allopregnanolon-injekció. 2024-ben befejeződött fázis II vizsgálatának eredményét (NCT06057012) még nem közölték.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtized intenzív kutatásainak eredményeként ma már négy olyan engedélyezett antidepresszívum elérhető, melyek molekuláris célpontja nem a monoamin-rendszer valamelyik résztvevője; nem szerotonerg és nem noradrenerg, hanem glutamáterg illetve GABAerg hatásmechanizmusúak. Előnyeik közé tartozik a hatás kialakulásához szükséges idő rövidege; nem hetek, hanem órák-napok alatt fejtik ki antidepresszív hatásukat; jobb mellékhatásprofilal rendelkeznek, és kezelési lehetőséget nyújtanak terápiarezisztens betegek számára is (Wilkinson & Sanacora, 2019).

Terápiarezisztens depresszió kezelésére két glutamáterg hatásmechanizmusú gyógyszer kapott már engedélyt, az esketamin és a dextrometorphan-bupropion kombináció (AXS-05). Az esketamin hetente kétszer adminisztrálendő intranazálisan, azonnali hatása órák, lassabban kialakuló hatása napok alatt jelentkezik. A dextrometorphan-bupropion naponta szedhető tablettaként, a depressziós tünetek javulása néhány nap alatt várható (McIntyre & Jain, 2024; Salahudeen et al., 2020).

Posztpartum depresszió kezelésére engedélyezett GABAerg hatásmechanizmusú gyógyszerek a

brexanolon és a zuranolon. A brexanolon egy egyszeri infúzió, hatása néhány órán belül jelentkezik. A zuranolon naponta egyszeri tablettá tizennégy napon keresztül, hatása fenntartott marad (Carlini et al., 2023).

A fenti szerek jelentős áttörést ígérnek a depresszió különböző formáinak kezelésében. Emellett vannak további ígéretes antidepresszívum-jelöltek, amelyek fázis III klinikai vizsgálatai jelenleg folyamatban vannak; köztük a glutamáterg esmetadon, ami NMDAR-antagonista, és az opioid aticaprant, ami KOR-antagonista (Jelen et al., 2022; McIntyre & Jain, 2024). Az újabb tudományos áttörések mind a depresszió klinikai megértésében, mind a molekuláris biológia és farmakológia területén az elkövetkezendő időben nem csak új glutamát- és GABAerg szerek ígértét, de számos új célpont azonosítását, és a depressziók kezelése esetében nem csak a hatékonyság növelésének, de a kezelés személyre szabhatóságának ígértét is hordozzák.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Gonda Xénia,
Simmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás
Klinika, 1085 Gyulai Pál utca 2.
E-mail: gonda.xenia@szimmelweis.hu

IRODALOM

- Ahern, Abdullah, C. G., Adams, T. G., Kelmendi, B., Esterlis, I., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Ketamine's Mechanism of Action: A Path to Rapid-Acting Antidepressants. *Depress Anxiety*, 33(8), 689-697. <https://doi.org/10.1002/da.22501>
- Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S., & Krystal, J. H. (2018). The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther*, 190, 148-158. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.010>
- Athira K, V., Mohan, A. S., & Chakravarty, S. (2020). Rapid acting antidepressants in the mTOR pathway: Current evidence. *Brain Res Bull*, 163, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.07.022>
- Bellingham, M. C. (2011). A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci Ther*, 17(1), 4-31. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00116.x>
- Berman, Cappiello, Anand, Oren, Heninger, Charney, & Krystal. (2000). Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *BIOL PSYCHIATRY*, 47.
- Carlini, S. V., Osborne, L. M., & Deligiannidis, K. M. (2023). Current pharmacotherapy approaches and novel GABAergic antidepressant development in postpartum depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 25(1), 92-100. <https://doi.org/10.1080/19585969.2023.2262464>

7. Clayton. (2023). Zuranolone for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The American Journal of Psychiatry*.
8. Cooper, M. C., Kilvert, H. S., Hodgkins, P., Roskell, N. S., & Eldar-Lissai, A. (2019). Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons and NATwork Meta-analyses to Compare Efficacy of Brexanolone Injection with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Postpartum Depression. *CNS Drugs*, 33(10), 1039-1052. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00672-w>
9. Debono, G., Canton, Doble, Pradier. (1993). Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *European Journal of Pharmacology*, 235, 283-289.
10. Donello, J. E., Banerjee, P., Li, Y. X., Guo, Y. X., Yoshitake, T., Zhang, X. L., Miry, O., Kehr, J., Stanton, P. K., Gross, A. L., Burgdorf, J. S., Kroes, R. A., & Moskal, J. R. (2019). Positive N-Methyl-D-Aspartate Receptor Modulation by Rapastinel Promotes Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects. *Int J Neuropsychopharmacol*, 22(3), 247-259. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy101>
11. Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, 22(3), 238-249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
12. Hashimoto, K. (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73(10), 613-627. <https://doi.org/10.1111/pcn.12902>
13. Hess, E. M., Riggs, L. M., Michaelides, M., & Gould, T. D. (2022). Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol*, 197, 114892. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114892>
14. J. Moskal, J. B., P. Stanton, R. Kroes, J. Disterhoft, & R. Burch, M. K. (2017). The Development of Rapastinel (Formerly GLYX-13); A Rapid Acting and Long Lasting Antidepressant. *Current Neuropharmacology*, 15, 47-56. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160321122>
15. Jelen, L. A., Stone, J. M., Young, A. H., & Mehta, M. A. (2022). The opioid system in depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 140, 104800. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104800>
16. Kotajima-Murakami, H., Takano, A., Ogai, Y., Tsukamoto, S., Murakami, M., Funada, D., Tanibuchi, Y., Tachimori, H., Maruo, K., Sasaki, T., Matsumoto, T., & Ikeda, K. (2019). Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: Protocol for an exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol Rep*, 39(2), 90-99. <https://doi.org/10.1002/npr2.12050>
17. Krystal, J. H., Charney, D. S., & Duman, R. S. (2020). A New Rapid-Acting Antidepressant. *Cell*, 181(1), 7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.033>
18. Leal, G. C., Souza-Marques, B., Mello, R. P., Bandeira, I. D., Caliman-Fontes, A. T., Carneiro, B. A., Faria-Guimaraes, D., Guerreiro-Costa, L. N. F., Jesus-Nunes, A. P., Silva, S. S., Lins-Silva, D. H., Fontes, M. A., Alves-Pereira, R., Cordeiro, V., Rugieri-Pacheco, S., Santos-Lima, C., Correia-Melo, F. S., Vieira, F., Sanacora, G., . . . Quarantini, L. C. (2023). Arketamine as adjunctive therapy for treatment-resistant depression: A placebo-controlled pilot study. *J Affect Disord*, 330, 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.151>
19. McIntyre, R. S., & Jain, R. (2024). Glutamatergic Modulators for Major Depression from Theory to Clinical Use. *CNS Drugs*, 38(11), 869-890. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01114-y>
20. Pathak, S., Vince, B., Kelsh, D., Shram, M. J., Setnik, B., Lu, H., Nangia, N., Stanford, A. D., & Ehrlich, E. (2019). Abuse Potential of Buprenorphine/Samidorphane Combination Compared to Buprenorphine and Placebo: A Phase 1 Randomized Controlled Trial. *J Clin Pharmacol*, 59(2), 206-217. <https://doi.org/10.1002/jcph.1280>
21. Perez-Garcia, G., De Gasperi, R., Gama Sosa, M. A., Perez, G. M., Otero-Pagan, A., Tschiffely, A., McCarron, R. M., Ahlers, S. T., Elder, G. A., & Gandy, S. (2018). PTSD-Related Behavioral Traits in a Rat Model of Blast-Induced mTBI Are Reversed by the mGluR2/3 Receptor Antagonist BCI-838. *eNeuro*, 5(1). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0357-17.2018>
22. Poleszak, E., Wosko, S., Serefko, A., Wlaz, A., Kasperek, R., Dudka, J., Wrobel, A., Nowak, G., & Wlaz, P. (2014). The effects of ifenprodil on the activity of antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Pharmacol Rep*, 66(6), 1031-1036. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.06.016>
23. Pothula, S., Liu, R. J., Wu, M., Sliby, A. N., Picciotto, M. R., Banerjee, P., & Duman, R. S. (2021). Positive modulation of NMDA receptors by AGN-241751 exerts rapid antidepressant-like effects via excitatory neurons. *Neuropsychopharmacology*, 46(4), 799-808. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00882-7>
24. Quiroz, J. A., Tamburri, P., Deptula, D., Banken, L., Beyer, U., Rabbia, M., Parkar, N., Fontoura, P., & Santarelli, L. (2016). Efficacy and Safety of Basimglurant as Adjunctive Therapy for Major Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 73(7), 675-684. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0838>
25. Racagni, & Popoli. (2008). Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10.
26. Rakesh, G., Pae, C. U., & Masand, P. S. (2017). Beyond serotonin: newer antidepressants in the future. *Expert Rev Neurother*, 17(8), 777-790. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1341310>
27. Reddy, D. S., Mbilinyi, R. H., & Estes, E. (2023). Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl)*, 240(9), 1841-1863. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06427-2>
28. Salahudeen, M. S., Wright, C. M., & Peterson, G. M. (2020). Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf*, 11, 2042098620937899. <https://doi.org/10.1177/2042098620937899>
29. Sasaki, T., Hashimoto, K., Niitsu, T., Hosoda, Y., Oda, Y., Shiko, Y., Ozawa, Y., Kawasaki, Y., Kanahara, N., Shiina, A., Hashimoto, T., Suzuki, T., Sugawara, T., Hanaoka, H., & Iyo, M. (2022). Ifenprodil tartrate treatment of adolescents with post-traumatic stress disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*, 311, 114486. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114486>
30. Singhal, M., Modi, N., Bansal, L., Abraham, J., Mehta, I., & Ravi, A. (2024). The Emerging Role of Neurosteroids: Novel Drugs Brexanolone, Sepranolone, Zuranolone, and Ganaxolone in Mood and Neurological Disorders. *Cureus*, 16(7), e65866. <https://doi.org/10.7759/cureus.65866>

31. Vollenweider, Leenders, Øye, Hell, & Angst. (1996). Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *European Neuropsychopharmacology*, 7.
32. Widman, A. J., & McMahon, L. L. (2018). Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(13), E3007-E3016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718883115>
33. Wilkinson, S. T., & Sanacora, G. (2019). A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*, 24(2), 606-615. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.007>
34. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., Jr., & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
35. Zarate, Singh, Carlson, Brutsche, Ameli, Luckenbaugh, Charney, & Manji. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *ARCH GEN PSYCHIATRY*, 63.
36. Zhang, J. C., Li, S. X., & Hashimoto, K. (2014). R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 116, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.033>
37. Zhang, K., & Hashimoto, K. (2019). An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother*, 19(1), 83-92. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1554434>

Pharmacology of novel, fast-acting, non-monoaminergic antidepressants

For decades, the molecular target of drug therapy in the treatment of major depression has been the monoamine system, primarily the serotonin transporter (SERT) and the norepinephrine transporter (NAT). Newer antidepressants have a better side effect profile than first-generation drugs due to their selectivity, but the monoaminergic target and the associated difficulties and challenges remain, primarily the problem that some of their neurochemical effects appear immediately, but it takes weeks for the antidepressant effect to develop. As a result of intensive research over the past decade, four approved antidepressants are now available whose molecular target is not a member of the monoamine system; they are not serotonergic or noradrenergic, but have a glutamatergic or GABAergic mechanism of action. Their advantages include the short time required for the onset of the effect; they exert their antidepressant effect within hours or days instead of weeks; their side effect profile is better, and they also offer a new treatment option for therapy-resistant patients. Two glutamatergic drugs, esketamine and dextromethorphan-bupropion (AXS-05), have already been approved for the treatment of treatment-resistant depression. The GABAergic drugs brexanolone and zuranolone are approved for the treatment of postpartum depression. These novel treatment options pave the way for novel avenues for further research and new targets in the treatment of depression.

Keywords: depression, antidepressant, glutamate, fast-acting antidepressant, non-monoaminergic antidepressant