

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**  
**Wydział Farmaceutyczny**  
**Studium Kształcenia Podyplomowego**

Zastosowanie esketaminy donosowej w potencjalizacji  
leczenia depresji lekoopornej

mgr farm. Aleksandra Kurzawa

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Olga Fedorowicz

**Wrocław 2021**

## **Spis treści**

Depresja w Polsce i na świecie .....	3
TRD – depresja oporna na leczenie .....	4
Możliwości terapeutyczne w przypadku TRD .....	4
SSRI i SNRI – leki pierwszego rzutu w leczeniu depresji .....	6
Esketamina podawana donosowo .....	7
Działanie na układ glutaminergiczny .....	7
Farmakokinetyka.....	8
Skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi .....	8
Wskazania do stosowania esketaminy donosowej .....	10
Przeciwwskazania i środki ostrożności .....	11
Działania niepożądane .....	12
Podsumowanie.....	13
Piśmiennictwo .....	14

## Depresja w Polsce i na świecie

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się obniżeniem nastroju, utratą zainteresowania oraz odczuwania przyjemności, poczuciem winy, niską samooceną, zmęczeniem, brakiem apetytu i osłabieniem koncentracji. W najcięższej postaci depresja może prowadzić do odebrania sobie życia - jest główną przyczyną śmierci samobójczych [1, 2]. Na całym świecie w wyniku samobójstwa umiera rocznie ponad 700 000 osób [3]. Depresja stanowi jedno z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych [2, 4]. Zgodnie z danymi uzyskanymi z badania globalnego obciążenia chorobami (*Global Burden of Disease 2019*) przeprowadzonego przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), na zaburzenia depresyjne cierpi prawie 280 milionów osób na świecie, co stanowi 3,8% całkowitego globalnego obciążenia chorobami. Lata życia utracone w wyniku ograniczonej sprawności spowodowanej depresją szacuje się na 46,9 milionów lat [5]. Zaburzenia depresyjne znajdują się wśród głównych przyczyn niepełnosprawności, zwiększają ryzyko przedwczesnej śmierci, obniżają jakość życia i znacząco obciążają systemy opieki zdrowotnej [2, 4, 6].

W 2019 roku w King's College w Londynie Jorge Arias-de la Torre i wsp. przeprowadzili badanie, w którym oszacowano częstość występowania depresji w Europie na podstawie danych zgromadzonych z 27 krajów europejskich. Wykazano, iż zaburzenia depresyjne występują u ponad 6% populacji Europy – najwyższy wskaźnik osiągnęła Islandia (10,3%), natomiast najniższy do Republika Czeska (2,6%) [6]. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi krajami mogą być spowodowane różnym stopniem świadomości problemu zdrowia psychicznego, zróżnicowanym poziomem napiętnowania chorych czy też dysproporcjami w dostępie do opieki psychiatrycznej [7].

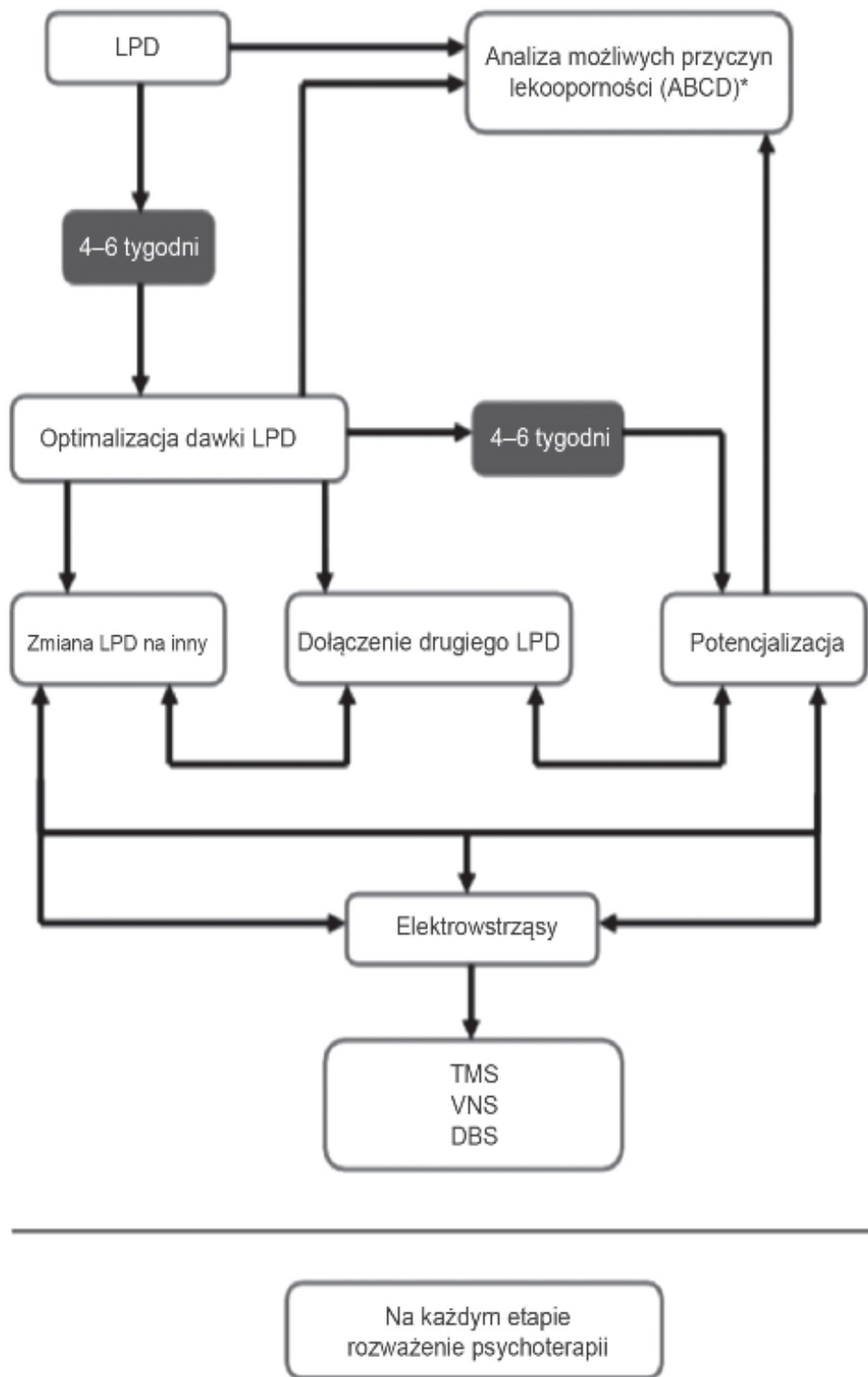
W Polsce w 2012 roku opublikowano raport z badań „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostęp do psychiatrycznej opieki zdrowotnej – EZOP Polska”. Dowiedziono, iż u 3% Polaków, którzy znajdowali się w wieku produkcyjnym, przynajmniej raz w życiu wystąpił jeden dowolnie nasilony epizod depresji. Wówczas liczbę takich osób szacowano na około 766 tysięcy [8]. Aktualnie liczbę mieszkańców naszego kraju, którzy cierpią na depresję ocenia się na prawie 1,1 miliona [5]. Zgodnie z danymi udostępnionymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2019 roku 3,8 miliona osób zrealizowało recepty refundowane oraz nierefundowane na leki przeciwdepresyjne. W 2018 roku z powodu poważnych zaburzeń depresyjnych wystawionych zostało 300 tysięcy zwolnień lekarskich [9].

## **TRD – depresja oporna na leczenie**

Szacuje się, iż jedynie 60-70% pacjentów chorujących na depresję reaguje w zadowalający sposób na standardową farmakoterapię. Oznacza to, że niemal u co trzeciego pacjenta stwierdza się depresję oporną na leczenie (TRD – *Treatment Resistance Depression*) [10- 12]. Istnieje wiele definicji TRD – od braku odpowiedzi na próbę leczenia pojedynczym lekiem, po brak reakcji na wiele leków przeciwdepresyjnych należących do różnych klas [12, 13]. Najczęściej stosowana w praktyce klinicznej definicja TRD mówi o zaburzeniach depresyjnych u osób, u których próba leczenia co najmniej dwoma farmakologicznie odmiennymi lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi przez odpowiedni czas (4-6 tygodni) w wystarczającej dawce, nie przyniosła znaczącej poprawy klinicznej [4, 11-14]. Odpowiedź terapeutyczną określa się jako zmniejszenie objawów o minimum 50% w odniesieniu do nasilenia wyjściowego, zaobserwowaną w 4.-6. tygodniu leczenia uznaje się za predyktor remisji [2, 15]. Przed ustaleniem czy pacjent nie reaguje na obecne leczenie, należy poddać go ponownej ocenie w celu potwierdzenia trafności diagnozy, właściwego stosowania leków oraz tego, czy depresja nie nasila się w wyniku współistnienia innych zaburzeń somatycznych, psychiatrycznych lub psychospołecznych [13]. Istnieje wiele przyczyn, które mogą wpływać na brak skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego. Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia lekooporności należą: błędna diagnoza, nieodpowiednio dobrana terapia, brak współpracy lekarza z pacjentem (*non adherence*), interakcje lekowe, choroby współistniejące, trudne wydarzenia życiowe, problemy w relacjach partnerskich oraz rodzinnych, nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych [2, 4, 11, 12]. Długo utrzymujące się symptomy depresji u pacjentów chorujących na depresję lekooporną są przyczyną pogorszenia funkcjonowania społecznego, co może prowadzić do osamotnienia oraz społecznej izolacji. W konsekwencji stan ten niekorzystnie wpływa na postępy w sferze objawów depresji podczas leczenia [2].

## **Możliwości terapeutyczne w przypadku TRD**

W przypadku depresji odpornej na leczenie stosuje się pięć głównych strategii terapeutycznych. Są to: optymalizacja leczenia przeciwdepresyjnego (weryfikacja dawki leku oraz czasu jego stosowania), zmiana leku (najczęściej na lek o odmiennym mechanizmie działania), kojarzenie leków, potencjalizacja leczenia (dołączenie leku, który nie wykazuje działania przeciwdepresyjnego) oraz terapie nefarmakologiczne (np. terapia elektrowstrząsowa, stymulacja nerwu błędnego) [4, 11, 16-18].



### Algorytm leczenia depresji lekoopornej [2]

LPD – Lek przeciwdepresyjny

Można przejść do kolejnego etapu także, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia terapii elektrowstrząsowej.

DBS – *Deep Brain Stimulation* – Głęboka stymulacja mózgu

TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation* – Przechczaszkowa stymulacja magnetyczna

VNS – *Vagus Nerve Stimulation* – Stymulacja nerwu błędnego

\* W wypadku depresji odpornej na dwa schematy leczenia można włączyć esketaminę donosową lub ketaminę/esketaminę do leczenia w skojarzeniu z lekiem SSRI/SNRI.

## **SSRI i SNRI – leki pierwszego rzutu w leczeniu depresji**

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) uznaje się za leki pierwszego rzutu w leczeniu depresji [2, 15, 19]. Do grupy SSRI należą między innymi fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, escitalopram, sertralina oraz paroksetyna. Z kolei do grupy SNRI zalicza się m.in. wenlafaksynę i duloksetynę [15, 19]. Istnieje wiele teorii wyjaśniających patofizjologiczne podłoże depresji. Zmniejszenie stężenia neuroprzekaźników (serotoniny oraz noradrenaliny) w obszarach synaptycznych, a co za tym idzie ich zaburzona neurotransmisja, należy do głównych teorii odnoszących się do patofizjologii zaburzeń depresyjnych [20, 21].

SSRI powszechnie uważane są za najbezpieczniejsze. Jednak podczas terapii lekami z tej grupy mogą wystąpić potencjalnie niebezpieczne powikłania, jakimi są krwawienia, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, wydłużenie odcinka QTc oraz zespół serotoninowy [15]. SSRI selektywnie blokują wychwyt serotoniny (5-HT), nieznacznie wpływając na neurotransmisję noradrenaliny. Dzieje się tak w wyniku silnego blokowania aktywności transportera serotoniny SERT przy niewielkim działaniu na inne transportery i receptory. SERT to białko błony komórkowej, które wybiórczo transportuje 5-HT ze szczeliny synaptycznej z powrotem do neuronu presynaptycznego. Zatem w wyniku działania SSRI zwiększone zostaje zewnątrzkomórkowe stężenie 5-HT i jej dostępność w szczelinie synaptycznej [21-23]. Szczególnie ważną cechą zarówno leków z grupy SSRI, jak i SNRI jest wywoływanie adaptacji receptorowych w ośrodkowym układzie nerwowym, co powoduje, iż efekt terapeutyczny nasila się z czasem, a więc odpowiedź na leczenie występuje z opóźnieniem [21, 24].

SNRI blokują zarówno wychwyt zwrotny serotoniny, jak i noradrenaliny, wykazując podwójny mechanizm działania [25-27]. Wpływają również na stężenie dopaminy w korze przedczołowej mózgu [27]. Hamują aktywność transportera SERT oraz transportera NET (białka transportującego noradrenalinę do zakończeń nerwowych w mózgu), zwiększając tym samym stężenie neuroprzekaźników w szczelinie synaptycznej między neuronami i powodując wzrost neuroprzekaźnictwa pomiędzy komórkami nerwowymi [25, 26]. Uwagę należy zwrócić na fakt, iż SNRI blokują transportery z różną siłą oraz selektywnością [27]. Dlatego też, podczas gdy wszystkie SNRI łagodzą podstawowe objawy depresji, różnice w sile działania na SERT i NET przyczyniają się do różnej skuteczności w leczeniu objawów związanych z neuroprzekaźnictwem serotoniny oraz noradrenaliny [28]. Sugeruje się, iż selektywność wobec modulowania

neurotransmisji 5-HT wpływa zwłaszcza na objawy ogólnego niepokoju, drażliwości, agresji oraz lęku. Natomiast wybiórczość modulacji neuroprzekąźnictwa noradrenaliny wiąże się z oddziaływaniem na anhedonię, brak motywacji oraz utratę zainteresowania [29].

## **Esketamina podawana donosowo**

### **Działanie na układ glutaminergiczny**

Kwas glutaminowy stanowi jeden z najważniejszych neuroprzekazników działających pobudzająco w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [30, 31]. Około 50% komórek nerwowych OUN wykorzystuje glutaminian jako neuromediator [30]. Dane pochodzące z badań genetyczno-molekularnych oraz neurobiologicznych wskazują na istotną rolę układu glutaminergicznego w patofizjologii zaburzeń nastroju [14, 30]. Po przeprowadzeniu w 2012 roku przez P.H. Lee i wsp. metaanalizy, będącej połączeniem danych z trzech badań, podczas których przebadano łącznie 4346 pacjentów cierpiących na depresję oraz 4430 osoby z grupy kontrolnej, wykazano, iż geny zaangażowane w synaptyczną neurotransmisję glutaminergiczną są znacząco związane z ryzykiem zachorowania na depresję [32].

Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekompetencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), będącego jonotropowym receptorem dla glutaminianu, który znajduje się na interneuronach GABA-ergicznych. W wyniku oddziaływania esketaminy na receptor NMDA dochodzi do tymczasowego wzrostu uwalniania glutaminianu, co z kolei wiąże się z nasileniem stymulacji receptora kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), co następnie skutkuje zwiększeniem sygnalizacji neurotroficznej (dochodzi do nasilenia produkcji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), aktywacji kinazy receptora tropomiozyny B (*Tropomyosin receptor kinase B*, TrkB) oraz aktywacji szlaku rapamycyny (*mammalian target of rapamycin*, mTOR). Podwyższenie poziomu BDNF indukuje wzrost dendrytów, stabilizuje połączenia funkcjonalne neuronów, zwiększa plastyczność synaptyczną i poprawia transmisję synaptyczną w OUN. Kaskada tych procesów może prowadzić do przywrócenia funkcji synaptycznej w przestrzeniach mózgu, które odpowiadają za regulowanie nastroju oraz emocji. Aktualne dowody naukowe sugerują, iż ketamina silniej wpływa na stymulację BDNF i mTOR niż obecnie dostępne doustne leki przeciwdepresyjne, co może wyjaśniać szybki początek działania esketaminy oraz jej długotrwałe działanie, nawet po całkowitym wyeliminowaniu leku z organizmu [33- 36].

## Farmakokinetyka

Po podaniu donosowym średnia biodostępność esketaminy wynosi około 48%. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 20 do 40 minut od ostatniego rozpylenia podczas jednej sesji leczenia. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym esketaminy podawanej dożylnie wynosi 709L. Stopień wiązania z białkami wynosi od 43% do 45% i jest niezależny od czynności wątroby oraz nerek [37]. Esketamina podawana donosowo nie podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Jest metabolizowana głównie do noresketaminy przez enzymy cytochromu P450 – CYP2B6 oraz CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2C9 oraz CYP2C19. Noresketamina ulega dalszemu metabolizmowi do innych związków przez szlaki zależne od CYP. Okres połowicznego rozpadu S-ketaminy jest dwufazowy z początkowym, szybkim spadkiem stężenia w ciągu 2-4 godzin oraz średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym 7-12 godzin [34, 38]. Średni klirens esketaminy podawanej dożylnie wynosi ok. 89L/godzinę. Mniej niż 1% dawki esketaminy donosowej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Po podaniu dożylnym lub doustnym, metabolity pochodzące z przemian esketaminy były odzyskiwane głównie w moczu ( $\geq 78\%$  dawki znakowanej radioizotopem) oraz w mniejszym stopniu w kale ( $\leq 2\%$  dawki znakowanej radioaktywnie) [37].

## Skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi

W dwóch wielośrodkowych, aktywnie kontrolowanych, randomizowanych badaniach trzeciej fazy z podwójnie ślepą próbą TRANSFORM-1 oraz TRANSFORM-2 (odpowiednio TRD3001 i TRD3002) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donosowej S-ketaminy przez okres 4 tygodni u dorosłych (18-64 lat) pacjentów z TRD podczas obecnego epizodu depresyjnego. Do badania TRD3001 zakwalifikowało się 346 pacjentów, natomiast do badania TRD3002 227 pacjentów. W obu badaniach pierwszego dnia leczenie rozpoczęto nową, codzienną kuracją doustnym lekiem przeciwdepresyjnym (SNRI: duloksetyną, wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu/SSRI: escitalopramem, sertralina) w skojarzeniu z esketaminą donosową w dawce 56 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub w skojarzeniu z placebo w postaci aerozolu do nosa. Podczas 28-dniowej fazy indukcji kontynuowano dawkę 56 mg lub podwyższano ją do 84 mg albo przystosowywano aplikowanie placebo donosowo do dwóch razy w tygodniu. W badaniu TRD3001 dawki produktu leczniczego (56 mg albo 84 mg) były stałe, natomiast w badaniu TRD3002 ulegały zmianie. W obu badaniach podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia była zmiana wyniku MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) obserwowana w okresie od rozpoczęcia badania do 28. dnia kuracji [39, 40]. W badaniu TRD3001 nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w skali MADRS pomiędzy grupą, która otrzymywała S-ketaminę donosową



84 mg z lekiem przeciwdepresyjnym a grupą, która otrzymywała placebo z lekiem przeciwdepresyjnym. Stwierdzono jednak mający kliniczne znaczenie wpływ terapii na zmianę całkowitych wyników MADRS w porównaniu do wartości pierwotnych pod koniec 28-dniowej fazy indukcji na korzyść produktu leczniczego [39]. W badaniu TRD3002 udowodniono, że zmiana w skali MADRS po 4 tygodniach kuracji była istotnie wyższa wśród pacjentów otrzymujących S-ketaminę podawaną donosowo i lek przeciwdepresyjny w porównaniu z grupą pacjentów, którzy otrzymywali placebo oraz lek przeciwdepresyjny. Klinicznie istotną różnicę między obiema grupami obserwowano już 24 godziny po pierwszej dawce, co dowodzi szybkiego efektu działania donosowej S-ketaminy [40]. W badaniu TRANSFORM-3 (TRD3005) udział wzięło 137 pacjentów (TRD) w wieku  $\geq 65$  lat, u których nie powiodło się nie więcej niż 8 prób terapii lekami przeciwdepresyjnymi (w przypadku badań TRD3001 oraz TRD3002 było to 5 prób). Leczenie rozpoczęto dawką 28 mg esketaminy donosowej w skojarzeniu z nowym, codziennie stosowanym doustnym lekiem przeciwdepresyjnym lub placebo w postaci aerozolu do nosa połączonym z nowo rozpoczętą, stosowaną codziennie doustną dawką leku przeciwdepresyjnego. Podobnie jak w badaniu TRD3002 dawki produktu leczniczego były zmienne. Stwierdzono istotny klinicznie, ale nieznaczący statystycznie wpływ leczenia na zmianę wyników MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych pod koniec 28-dniowej fazy indukcji na korzyść stosowanej donosowo esketaminy w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym w stosunku do placebo w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Przeprowadzono również analizę podgrup, która zasugerowała ograniczoną skuteczność wśród pacjentów powyżej 75. roku życia. Ponadto zaobserwowano, iż skuteczność leczenia jest wyższa w populacji pacjentów, w której początek depresji miał miejsce wcześniej, tj. poniżej 55 roku życia [41].

Badanie SUSTAIN-1 (TRD3003) było długoterminowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem trzeciej fazy z podwójnie ślepą próbą. Zostało zaprojektowane w celu oceny utrzymania skuteczności przeciwdepresyjnej esketaminy podawanej donosowo w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Badanie prowadzono od 6 października 2015 roku do 15 lutego 2018 roku. Głównym kryterium oceny zapobiegania nawrotom choroby był czas do nawrotu. Do badania włączonych zostało 705 pacjentów - 437, którzy zostali włączeni bezpośrednio, 150, których przeniesiono z TRD3001 oraz 118 z TRD3002. Pacjenci, których włączono bezpośrednio, otrzymywali S-ketaminę donosową (56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu) w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym w 28-dniowej fazie indukcji. Na koniec trwania fazy indukcji 52% uczestników badania było w remisji, a 66% osiągnęło odpowiedź. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (455) kontynuowali terapię podczas 12-tygodniowej fazy optymalizacji. Na koniec 16-tygodniowej kuracji, pacjentów, którzy osiągnęli

stabilną remisję (176) lub stabilną odpowiedź (121), losowo przydzielono do kontynuowania leczenia produktem leczniczym lub zaprzestania jego przyjmowania i rozpoczęcia stosowania placebo w aerozolu do nosa. Stosowanie esketaminy donosowej w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym obniżyło ryzyko nawrotu o 51% wśród pacjentów, którzy uzyskali stabilną remisję oraz o 70% w grupie, która osiągnęła stabilną odpowiedź w porównaniu do terapii doustnym lekiem przeciwdepresyjnym i placebo [42].

W 2020 roku opublikowano wyniki metaanalizy, która miała na celu oszacowanie i porównanie skuteczności leczenia esketaminą w postaci aerozolu do nosa i leczenia lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (aripirazolem, brekspirazolem, kariprazyną, olanzapiną, kwetiapiną, risperidonem). Oba typy kuracji stanowiły terapię uzupełniającą u pacjentów z ciężką postacią niepsychotycznej depresji i niewystarczającą odpowiedzią na dotychczasowo stosowane leki przeciwdepresyjne. Przeanalizowano wyniki randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo – 22 dotyczących terapii lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (n = 8363) oraz 3 dotyczących leczenia donosową esketaminą (n = 641). Główną miarą oceny skuteczności była zmiana wyniku MADRS. Oszacowano, iż wyższa średnia różnica MADRS (w zestawieniu z placebo) miała miejsce w przypadku badań z udziałem S-ketaminy donosowej w porównaniu do tych, w których terapię uzupełniono przeciwpsychotycznymi lekami drugiej generacji. Siłę działania donosowej esketaminy oceniono na prawie dwukrotnie większą od leków antypsychotycznych drugiej generacji [43].

## **Wskazania do stosowania esketaminy donosowej**

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w marcu 2019 roku zatwierdziła esketaminę w aerozolu do nosa do stosowania w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym w leczeniu depresji lekoopornej u dorosłych [44]. W grudniu 2019 roku Komisja Europejska (EC) zautoryzowała donosową S-ketaminę do stosowania w połączeniu z SSRI lub SNRI u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi opornymi na leczenie, u których co najmniej dwie inne terapie (innymi lekami przeciwdepresyjnymi) zawiodły [45], z kolei w lipcu 2020 roku FDA dopuściła lek do stosowania wraz z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym u osób dorosłych z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi z ostrymi myślami lub zachowaniami samobójczymi. Jest to pierwszy i jedyny lek, w przypadku którego wykazano, że zmniejsza objawy depresji w ciągu 24 godzin [46]. Zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, esketaminę należy włączać do leczenia pacjentów TRD w ramach potencjalizacji działania leku

przeciwdepresyjnego, wziąć pod uwagę należy jednak, iż dobór właściwej strategii postępowania w TRD jest uzależniony od występowania chorób współistniejących pacjenta, pogłębienia objawów depresji, ryzyka samobójstwa oraz czynników środowiskowych [4].

## **Przeciwwskazania i środki ostrożności**

Esketaminy donosowej nie powinno stosować się u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na esketaminę, ketaminę lub którykolwiek składnik pomocniczy aerozolu, a także u osób, u których podwyższenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego może powodować znaczące zagrożenie dla zdrowia. Specyficznymi przeciwwskazaniami do stosowania S-ketaminy w postaci aerozolu do nosa są tętniaki (w tym śródczaszkowe, aorty piersiowej, aorty brzusznej i tętnic obwodowych), krwotoki śródmózgowe w wywiadzie oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (np. zawał mięśnia sercowego), które miały miejsce w ciągu ostatnich 6 tygodni [47]. Nie zaleca się podawania esketaminy donosowej u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby, u kobiet w ciąży, u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji oraz w populacji pediatrycznej [34].

Esketaminę donosową należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują klinicznie znaczące lub niestabilne choroby układu krążenia lub układu oddechowego takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, bezdech senny z chorobliwą otyłością czy niekontrolowana brady- lub tachyarytmia. Wówczas lek należy podawać tylko w warunkach dostępności sprzętu do resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) i w obecności personelu medycznego przeszkolonego w zakresie RKO [47]. Osoby cierpiące na choroby sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe należy dokładnie zbadać przed rozpoczęciem kuracji w celu oceny czy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jest to spowodowane możliwością przejściowego podwyższenia skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi w wyniku stosowania esketaminy donosowej [34, 37, 47]. Uważna obserwacja podczas terapii powinna być prowadzona w przypadku osób z incydentami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujących istotne natężenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia. Przed zainicjowaniem terapii u każdego pacjenta należy dokonać oceny ryzyka nadużyć lub nieodpowiedniego stosowania leku, a następnie obserwować pacjentów otrzymujących lek pod kątem występowania zachowań/stanów nadużywania czy też nieprawidłowego stosowania [46, 47]. Przy równoległym stosowaniu S-ketaminy donosowej z produktami leczniczymi działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy może dojść do zwiększenia sedacji oraz wystąpienia depresji oddechowej, dlatego też konieczne jest wdrożenie dokładnego nadzoru nad pacjentem [47]. Ponadto podczas stosowania esketaminy donosowej należy zachować dodatkowe środki ostrożności u pacjentów z psychozą

(aktualną lub w wywiadzie), manią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi (aktualnymi lub w wywiadzie), nieprawidłowo leczoną nadczynnością tarczycy oraz urazami mózgu, encefalopatią nadciśnieniową lub innymi stanami w wywiadzie, które wiążą się z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym [37, 44, 47].

## Działania niepożądane

Badanie SUSTAIN-2 było wieloośrodkowym, otwartym, długoterminowym (do 1 roku) badaniem trzeciej fazy, przeprowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności esketaminy w aerozolu do nosa w połączeniu z nowym, doustnym lekiem przeciwdepresyjnym u pacjentów z TRD (n = 805). S-ketaminę podawano dwukrotnie w tygodniu podczas 28-dniowej fazy indukcji ze zmiennym dawkowaniem i co tydzień lub co drugi tydzień pacjentom, u których zaobserwowano odpowiedź i rozpoczęli 48-tygodniową fazę optymalizacji. Częstymi działaniami niepożądanymi (TEAEs - *Treatment-Emergent Adverse Events*), spowodowanymi leczeniem były zawroty głowy (32,9%), dysocjacja (opisywana jako poczucie oddzielenia się od samego siebie, swoich myśli, uczuć, przestrzeni i czasu; 27,6%), nudności (25,1%) oraz bóle głowy (24,9%). 76 pacjentów odstawiło esketaminę z powodu TEAEs. 55 pacjentów doświadczyło poważnych TEAEs, większość z nich wyzdrowiała lub wracała do zdrowia w momencie zamknięcia badania. Większość działań niepożądanych wystąpiła w dniach podawania leku, miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowały tego samego dnia. Pojawiające się podczas kuracji objawy dysocjacyjne były przemijające i na ogół ustępowały w ciągu 1,5-godziny po podaniu dawki. Nie było doniesień o domaganiu się podania leku, przedawkowaniu lub nadużywaniu esketaminy, a także nie było próśb ze strony pacjentów o zwiększenie częstotliwości dawkowania lub zwiększenie dawki (> 84 mg). 14,5% pacjentów, którzy nie mieli myśli samobójczych podczas rozpoczęcia badania zgłosiło myśli samobójcze, 0,7% pacjentów próbowało popełnić samobójstwo, a 1 pacjent popełnił samobójstwo [48].

W styczniu 2021 roku opublikowano wyniki metaanalizy, do której włączono cztery randomizowane, kontrolowane badania kliniczne wdrożone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa esketaminy w TRD. Łączna ilość badanych wyniosła 551 pacjentów. Zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w zestawieniu z placebo. Najczęściej występującymi TEAEs podczas leczenia esketaminą były nudności, dysocjacja, nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, niedoczulica, sedacja oraz parestezje, rzadziej ból głowy, senność, zaburzenia smaku, niepokój, nastrój euforyczny [49].

Podczas badania TRD3002 w grupie 114 pacjentów otrzymujących esketaminę najczęściej występowały dysocjacja (30), nudności (30), układowe zawroty głowy (30), zaburzenia smaku (28), nieukładowe zawroty głowy (24), ból głowy (23), senność (15), nieostre widzenie (14), parestezje (13), niepokój (12), podwyższone ciśnienie krwi (11), bezsenność (11), wymioty (11) [40].

Pacjenci biorący udział w badaniu TRD3003, będący w grupie badanej przyjmującej esketaminę (n = 152) najczęściej zgłaszali zaburzenia smaku (41), układowe zawroty głowy (38), dysocjację (35), senność (32), nieukładowe zawroty głowy (31), ból głowy (27), nudności (25), niewyraźne widzenie (24), niedoczulicę ustną (20), niepokój (12), dyskomfort w nosie (11), parestezje (11), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (11), podwyższone ciśnienie krwi (10) [42].

## **Podsumowanie**

Depresja jest poważnym zaburzeniem psychicznym, występującym powszechnie na całym świecie. Znacząco obniża jakość życia, prowadzi do niepełnosprawności i przyczynia się do zwiększenia ryzyka zgonu. Tradycyjne możliwości leczenia depresji charakteryzują się powolnym początkiem działania, dlatego też szybko działająca terapia esketaminą w aerozolu do nosa wydaje się być atrakcyjną alternatywą. Badania kliniczne potwierdzają znaczną poprawę stanu zdrowia u pacjentów z depresją lekooporną, a występujące działania niepożądane mają najczęściej charakter przejściowy i odznaczają się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Na ten moment kuracja donosową esketaminą jest kosztowna, nier refundowana i dostępna tylko w odpowiednich warunkach klinicznych pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Jednak ze względu na brak skutecznych terapii pacjentów z TRD, esketamina może stanowić dla niektórych pacjentów klinicznie przydatny wariant leczenia o korzystnym profilu korzyści i ryzyka.

## Piśmiennictwo

1. World Health Organization: Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates. Geneva, World Health Organization 2017.
2. Gałęcki P.: Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2018; 34(3): 157–199.  
DOI: <http://dx.medra.org/10.17393/fpn.2018.11.001>.
3. World Health Organization: Suicide Worldwide in 2019: Global Health Estimates. Geneva, World Health Organization 2021. ISBN 978-92-4-002664-3.
4. Gałęcki P., Bliźniewska-Kowalska K.: Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(1): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/115208>.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (dostęp 20.08.2021).
6. Arias-de la Torre J., et al.: Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study. *Lancet Public Health (Online)* 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00047-5).
7. OECD/European Union: Health at a Glance: Europe 2018. State of Health in the EU cycle. Paris, OECD Publishing 2018. DOI: [https://doi.org/10.1787/health\\_glance\\_eur-2018-en](https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en).
8. Moskalewicz J., Klejna A., Wojtyniak B.: Kondycja psychiczna mieszkańców Polski. Raport z badań „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostęp do psychiatrycznej opieki zdrowotnej – EZOP Polska.” Warszawa, Instytut Psychiatrii i Neurologii 2012; s. 186. ISBN 978-83-61705-14-7.
9. Narodowy Fundusz Zdrowia: NFZ o zdrowiu. Depresja. Warszawa, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji 2020; s. 5. ISBN: 978-83-944034-9-2.
10. Rush A.J., et al.: Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
11. Al-Harbi K.S.: Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer. Adherence* 2012; 6: 369–388. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S29716>.
12. Yrondi A., et al.: Treatment-Resistant Depression in a Real-World Setting: First Interim Analysis of Characteristics, Healthcare Resource Use, and Utility Values of the FondaMental Cohort. *Brain Sci.* 2020; 10: 962.  
DOI: 10.3390/brainsci10120962.
13. Little A.: Treatment-Resistant Depression. *Am Fam Physician.* 2009; 80(2): 167-172.
14. Cichocka A., Rozenek E.B., Michałowska K., Szewczak B., Waszkiewicz N.: Znaczenie esketaminy w leczeniu depresji lekoopornej. Czy okaże się lekiem przełomowym? *Psychiatria (Online)* 2021.  
DOI: 10.5603/PSYCH.a2021.0026.
15. Samochowiec J., et al.: Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających – wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(2): 235–259. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/132496>.
16. Voineskos D., Daskalakis Z.J., Blumberger D.M.: Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020; 16: 221–234. DOI: <http://doi.org/10.2147/NDT.S198774>.
17. Ishak W.W., Rapaport M.H., Gotto J.G.: Emerging Treatment Options in Treatment-Resistant Depression and Anxiety Disorders. *CNS Spectr.* 2004; 9(14): 25-32.
18. Cadieux R.J.: Practical Management of Treatment-Resistant Depression. *Am Fam Physician.* 1998; 58(9): 2059-2062.

19. Koenig A.M., Thase M.E.: First-line pharmacotherapies for depression – what is the best choice? *Pol Arch Med Wewn.* 2009; 119(7-8): 478-486.
20. Bondy B.: Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2002; 4(1): 7-20.
21. Kazula A.: Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w depresji. *Farm Pol.* 2014; 70(12): 711-724.
22. Nutt D.J., et al.: Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(3): 81–86.
23. Stahl S.M.: Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord* 1998; 51: 215–235.
24. Bieńkowski P.: Właściwości farmakologiczne inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — przykład duloksetyny. *Psychiatria* 2017; 14(2): 75–77.
25. Andersen J., et al.: Molecular determinants for selective recognition of antidepressants in the human serotonin and norepinephrine transporters. *PNAS* 2011; 108(29): 12137-12142. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1103060108>
26. Sørensen L., et al.: Interaction of Antidepressants with the Serotonin and Norepinephrine Transporters. MUTATIONAL STUDIES OF THE S1 SUBSTRATE BINDING POCKET. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(52): 43694-43707. DOI: 10.1074/jbc.M112.342212.
27. Wojtera M., Sobów T.: Duloksetyna – profil farmakologiczny i kliniczny leku z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. *Psychiatr Psychol Klin* 2018; 18(1): 74–80. DOI: 10.15557/PiPK.2018.0010.
28. Auclair A.L., et al.: Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: Profile in vitro and in models of depression and anxiety. *Neuropharmacology* 2013; 70: 338-347. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.024>.
29. Sussman N.: SNRIs Versus SSRIs: Mechanisms of Action in Treating Depression and Painful Physical Symptoms. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(7): 19–26.
30. Permoda-Osip A., Rybakowski J.: Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 2011; 45(6): 875-888.
31. Gosek P., Chojnacka M., Bieńkowski P., Święcicki Ł.: Zastosowanie antagonisty receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu) – ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej. *Psychiatr. Pol.* 2012; 46(2): 283-294.
32. Lee P.H., et al.: Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e184. DOI: 10.1038/tp.2012.95.
33. Kavalali E.T., Monteggia L.M.: Synaptic Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1150-1156. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12040531.
34. Bahr R., Lopez A., Rey J.A.: Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. *P&T* 2019; 44(6): 340-375.
35. Abdallah Ch.G., et al.: Ketamine’s Mechanism of Action: A Path to Rapid-Acting Antidepressants. *Depress Anxiety* 2016; 33(8): 689-697. DOI: 10.1002/da.22501.
36. Zanos P., Gould T.D.: Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018; 23(4): 801-811. DOI: 10.1038/mp.2017.255.
37. Janssen Pharmaceuticals: SPRAVATO® (esketamine) nasal spray. Highlights of Prescribing Information. (Online) 2019: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/SPRAVATO-pi.pdf>
38. Zanos P., et al.: Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018; 70: 621-660. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>.

39. Fedgchin M., et al.: Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2019; 22(10): 616-630. DOI: 10.1093/ijnp/pyz039.
40. Popova V., et al.: Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 428-438. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.
41. Ochs-Ross R., et al.: Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *Am J of Geriatr Psychiatry* 2020; 28(2): 121-141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008>.
42. Daly E.J., et al.: Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9): 893-903. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
43. Dold M., Bartova L., Kasper S.: Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2020; 23(7): 440-445. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa034.
44. Johnson & Johnson Press Release. Janssen Announces U.S. FDA Approval of SPRAVATOTM (esketamine) CIII Nasal Spray for Adults with Treatment-Resistant Depression (TRD) Who Have Cycled Through Multiple Treatments Without Relief. (Online) 2019: <https://www.jnj.com/janssen-announces-u-s-fda-approval-of-spravatotm-esketamine-ciii-nasal-spray-for-adults-with-treatment-resistant-depression-trd-who-have-cycled-through-multiple-treatments-without-relief> (dostęp 23.08.2021).
45. Johnson & Johnson Press Release. SPRAVATO®▼ (Esketamine) Nasal Spray Approved in Europe for Adults with Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. (Online) 2019: <https://johnsonandjohnson.gcs-web.com/static-files/e54ecb41-349a-4ccb-9f81-ec82962e445b> (dostęp 23.08.2021).
46. Johnson & Johnson Press Release. Janssen Announces U.S. FDA Approval of SPRAVATO® (esketamine) CIII Nasal Spray to Treat Depressive Symptoms in Adults with Major Depressive Disorder with Acute Suicidal Ideation or Behavior. (Online) 2020: <https://www.jnj.com/janssen-announces-u-s-fda-approval-of-spravato-esketamine-ciii-nasal-spray-to-treat-depressive-symptoms-in-adults-with-major-depressive-disorder-with-acute-suicidal-ideation-or-behavior> (dostęp 23.08.2021).
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 24.08.2021).
48. Wajs E., et al.: Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3): 19m12891. DOI: 10.4088/JCP.19m12891.
49. Yang S., et al.: Adverse Effects of Esketamine for the Treatment of Major Depression Disorder: Findings from Randomized Controlled Trials. *Psychiatr Q* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09871-x>.