

Intranazálny esketamín – nová perspektíva v liečbe depresie rezistentnej na liečbu

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

V rámci liečby depresívnej poruchy predstavuje v súčasnosti zvýšenie podielu pacientov s dosiahnutou remisiou a skrátenie času nástupu terapeutického účinku významnú nespĺnenú klinickú potrebu. Hlavným cieľom článku je popísať prehľad farmakologických a klinických aspektov esketamínu, nekompetitívneho antagonistu N-metyl D-aspartát (NMDA) glutamátových receptorov. Toto liečivo bolo registrované Európskou liekovou agentúrou na použitie v kombinácii s SSRI alebo SNRI u dospelých pacientov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami. Esketamín má priaznivý profil účinnosti a bezpečnosti, s preukázanou rýchlejšou antidepresívnou účinnosťou v porovnaní s perorálnymi antidepresívami.

Kľúčové slová: antidepresíva, esketamín, intranazálny, depresia, depresia rezistentná na liečbu

Intranasal esketamine – new perspective in the management of treatment-resistant depression

At present, increasing remission rates and shortening the latency period before the onset of antidepressant action remain a considerable unmet clinical need in treating depression. The main goal is to review the pharmacological and clinical aspects of esketamine, a non-competitive N-methyl D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist. European Medicines Agency approved this medication in combination with SSRI or SNRI antidepressants for adult patients with a major depressive disorder resistant to treatment, when at least two other treatments have failed, in the current moderate to a severe depressive episode. Esketamine has a favourable risk to benefit profile, with well-documented efficacy in reducing depressive symptoms more rapidly than oral antidepressants.

Keywords: antidepressants, esketamine, intranasal, depression, treatment-resistant depression

Psychiatr. prax, 2021;22(2):51-57

Úvod

Veľká depresívna porucha je častá, funkčne obmedzujúca rekurentná duševná porucha, pre ktorú je typický trvácnejší pokles nálady, dysfória, anhedónia, pocity viny a menejcennosti, porucha spánku, narušený apetít a celková aktivita, ako aj suicidálne myšlienky a konanie. Celosvetovo postihuje približne 300-350 miliónov ľudí a má významný dopad na stratu produktivity práce, zhoršenie kvality života a nárast mortality. Kým veľká časť pacientov s depresiou aspoň čiastočne odpovedá na monoamínergicky pôsobiace antidepresíva, existuje veľká skupina pacientov s preukázanou farmakorezistenciou (1). Len 1/3 pacientov dosiahne remisiu po 12 týždňoch v rámci prvotnej antidepresívnej liečby a po viacerých terapeutických pokusoch je podiel pacientov schopných dosiahnuť remisiu len necelých 70 %. Teda u 1/3 pacientov sa rozvinie depresia rezistentná na liečbu (TRD) (2-4). Kritériom farmakorezistentnej depresie by mala byť nedostatočná odpoveď na adekvátnu liečbu dvoma antidepresívami z rôznych

farmakologických skupín, podávaných dostatočne dlhú dobu (6 – 8 týždňov) a v adekvátnej terapeutickú dávku (5,6). Depresia rezistentná na liečbu sa spája s vyšším rizikom relapsov, potrebou hospitalizácie a vyšším rizikom suicídia (2).

Napriek dlhoročným snahám porozumieť patofyziológii depresie je jej neurobiologický základ nedostatočne objasnený. Tradičná monoamínová teória neprinesla dostatočný náhľad do komplexného obrazu depresívnej poruchy, rovnako súčasné možnosti farmakologickej liečby sú vzdialené od očakávaného optimálneho terapeutického postupu (7). Neurotrofická hypotéza depresie vzišla zo zistených pozorovaní poklesu hladín nervových rastových faktorov. Vplyv na stratu neuronálnej plasticity a neurodegeneráciu majú aj prozápalové faktory ako interleukín-6, TNF- α . V patogenéze depresie hrá úlohu aj narušená glutamátová neurotransmisia (8). Práve atrofia neurónov a strata glutamatergickej synaptickej konektivity spôsobená chronickým stresom je kľúčový mechanizmus vzniku depresie.

Objavenie dôležitosti glutamatergickej neurotransmisie a jej vzťahu k mechanizmom neuroplasticity prináša nádej pre skupinu pacientov vyžadujúcu rýchlu a vysokoúčinnú antidepresívnu liečbu. Podľa aktuálnych vedomostí by liečba sprostredkovaná dezinhibíciou glutamatergickej neurotransmisie vedúca k rýchlemu ale prechodnému uvoľneniu glutamátu s následným nárastom hladín neurotrofických rastových faktorov a stimuláciou tvorby nových synaptických spojení, mohla prinášať rýchly a výrazný antidepresívny účinok (7).

Farmakológia esketamínu

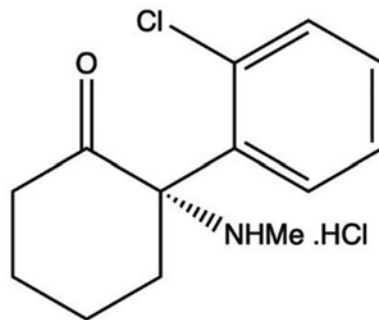
Esketamín je ľavotočivý enantiomér ketamínu, je to neselektívny a nekompetitívny antagonist NMDA receptorov. Má približne 4-krát vyššiu afinitu k NMDA receptorom v porovnaní s pravotočivou izoformou a rovnako aj priaznivejší profil tolerability. Jeho hlavný metabolit – noresketamín vykazuje na NMDA receptore veľmi podobnú aktivitu (8). Špecifický mechanizmus účinku v liečbe depresie nie je

úplne objasnený, nie je sprostredkovaný prostredníctvom modulácie monoamínov, ani opioidného systému (2). Prostredníctvom antagonizmu receptora NMDA spôsobuje esketamín prechodné zvýšenie uvoľňovania glutamátu, čo vedie k zvýšeniu stimulácie receptora α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazol propiónovej kyseliny (AMPA) a následne k zvýšeniu neurotrofickej signalizácie, čo môže prispieť k obnoveniu synaptických funkcií v týchto oblastiach mozgu, ktoré sú spojené s reguláciou nálady a emocionálneho správania. K rýchlej reakcii môže prispieť obnovenie dopaminergnej neurotransmisie v oblastiach mozgu zapojených do procesov odmeňovania a motivácie a znížená stimulácia mozgových oblastí zapojených do vzniku anhedónie (9). K inhibícii neuronálnej apoptózy môže dochádzať aj prostredníctvom ovplyvnenia fosforylácie glykogén syntázy kinázy esketamínom (3). Potenciálny mechanizmus účinku prostredníctvom modulácie glutamatergického prenosu bol už popísaný inde – Psychiatria pre prax, 2021, 22,1, 12-17 (7). Intranazálny esketamín predstavuje novú formu podávania antidepresívne pôsobiaceho liečiva v terapii depresie rezistentnej na liečbu (2).

Farmakokinetika esketamínu

Priemerná absolútna biologická dostupnosť esketamínu je približne 48 % po intranazálnom podaní, čo je v kontraste s 8 – 11% dostupnosťou pri perorálnom podaní, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 20 – 40 minút po poslednom vstreku spreja. Esketamín sa viaže na plazmatické bielkoviny na úrovni 43 – 45 %. Vďaka intranazálnemu podaniu sa obchádza tzv. metabolizmus prvotného prechodu pečťou (predsystemový metabolizmus). Podľa niektorých hypotéz sa predpokladá, že vyššia biologická dostupnosť je podporená pasážou prostredníctvom trojklanného a čuchového nervu uľahčujúcou vstup liečiva do CNS. Plazmatické koncentrácie esketamínu klesajú bifázicky, s prvotným rýchlym poklesom plazmatických hladín 2 – 4 hodiny po podaní, priemerný terminálny biologický polčas sa pohybuje v rozsahu 7 až 12 hodín. Esketamín je primárne metabolizovaný

Obrázok. Chemická štruktúra esketamínu (podľa (2))



prostredníctvom izoenzýmov 2B6 a 3A4 cytochrómoxidázového komplexu P450 na noresketamín, ktorý je ďalej metabolizovaný hydroxyláciou na hydroxynoresketamín. Metabolity esketamínu v konečnej fáze podliehajú glukuronizácii a sú vylučované prevažne obličkami. Esketamín nie je ani inhibítorom ani induktorom CYP P450 metabolických dráh (2,3,4,8).

Liekové interakcie esketamínu

Neboli pozorované klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie esketamínu, avšak treba pamätať na možné farmakodynamické interakcie s tlmivými liečivami vedúcimi k nadmernej sedácii. Pri súbežnom podávaní s psychostimulanciami, inhibítormi monoaminoxidázy alebo inými liekmi (napr. deriváty xantínu, ergometrín, hormóny štítnej žľazy, vazopresín) môže dôjsť k nárastu krvného tlaku (4,9).

Dávkovanie a podávanie esketamínu

Pred podávaním esketamínu je pacient vopred inštruovaný neprijímať potravu minimálne 2 hodiny a rovnako neprijímať tekutiny minimálne 30 minút pred aplikáciou liečiva, aby sa zabránilo vzniku nauzey a prípadného vracania po podaní (8). Tiež sa odporúča nepodávať intranazálne kortikoidy a dekonjestíva (napr. xylometazolín, pseudoefedrín) aspoň 1 hodinu pred aplikáciou esketamínu (3,9). Pacient je poučený, aby sa po podaní liečiva nevenoval potenciálne rizikovým aktivitám vyžadujúcim úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu ako je napr. riadenie motorového vozidla alebo obsluha strojov a prístrojov až do nasledujúceho dňa po pokojnom

spánku. Pred podaním sa skontroluje hladina krvného tlaku, ako východiskový parameter pre posúdenie prípadného nárastu jeho hodnoty po aplikácii liečiva. Dávky liečiva si pacient podáva sám pod priamym dohľadom zdravotníka, v špecifickej polohe so zákonom hornej časti tela v približne 45° uhle, po predchádzajúcom vyprázdnení nosa.

Jednorazový aplikátor je určený pre podanie 2 vstrekov, po jednom do každej nosnej dierky, čo predstavuje 28 mg esketamínu. V prípade potreby podania 56 mg sa použijú 2 aplikátory, v prípade potreby 84 mg dávky 3 aplikátory. Medzi použitím jednotlivých aplikátorov sa odporúča 5 minútový interval, v ktorom je pacient usadený v polozaklonenej polohe.

V indukčnej fáze liečby v prvom mesiaci sa odporúča podávanie esketamínu 2 x týždenne, následne v udržiavacej fáze je frekvencia podávania 1 x týždenne. Vo 4. týždni na konci indukčnej fázy sa posúdi dosiahnutý klinický účinok a potreba udržiavacej formy liečby. V prípade podávania od 9 týždňa, je možné upraviť frekvenciu podávania v rámci individualizácie liečby na 1 podanie za 2 týždne alebo zotrvať na podávaní 1 x týždenne. Iničiálna dávka esketamínu (prvé podanie v 1. týždni) je 56 mg s následným podávaním 56 alebo 84 mg v závislosti od účinnosti a tolerability, tak, aby sa zabezpečila čo najnižšia frekvencia podávania popri udržaní terapeutickojej odpovede a remisie. U pacientov nad 65 rokov je iničiálna dávka 28 mg (2,4,8,10).

Pacienti majú byť po podaní liečiva monitorovaní, aby bolo možné zaznamenať prípadné vedľajšie účinky ako je sedácia, hypertenzia alebo disociácia. Rozhodnutie, kedy umožniť pacientovi opustiť zdravotnícke zariadenie po aplikácii liečiva je na klinickom posúdení lekára. Ústup prípadných nežiaducich účinkov ako je sedácia a disociácia má byť na takú úroveň, keď je možné stav pacienta zhodnotiť ako klinicky stabilný a pripravený na opustenie zdravotníckeho zariadenia. V prípade, že došlo po podaní k nárastu krvného tlaku, má byť pred prepustením zaznamenané, že sa hodnota krvného tlaku vrátila na stabilnú a prijateľnú úroveň. Pred podaním

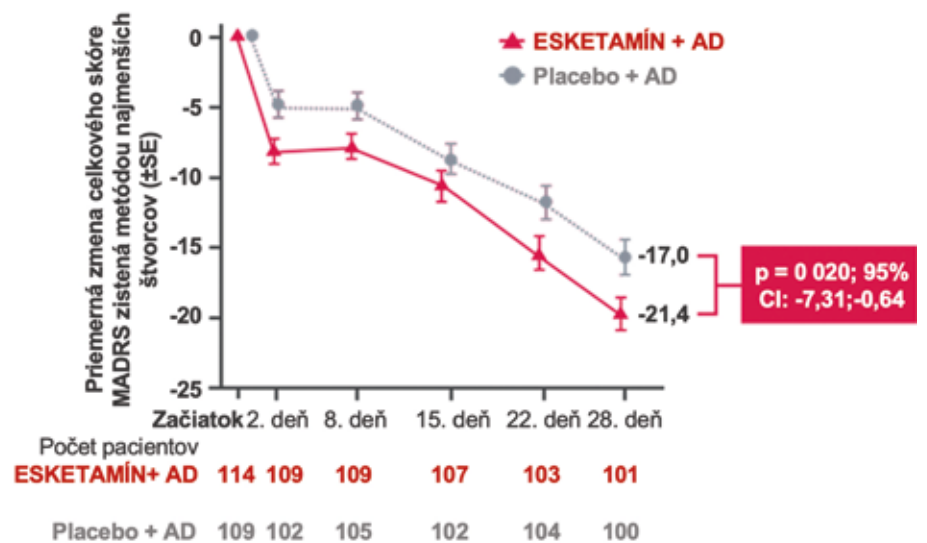
esketamínu sa má vyhodnotiť krvný tlak a po podaní lieku znova, približne po 40 minútach a následne podľa klinického posúdenia. Podľa výsledkov štúdie TRANSFORM 2 je 44,3 % pacientov pripravených na prepustenie do 60 minút od podania a 93,2 % je pripravených na prepustenie do 90 minút od podania (2,9,11).

Klinická účinnosť a bezpečnosť esketamínu

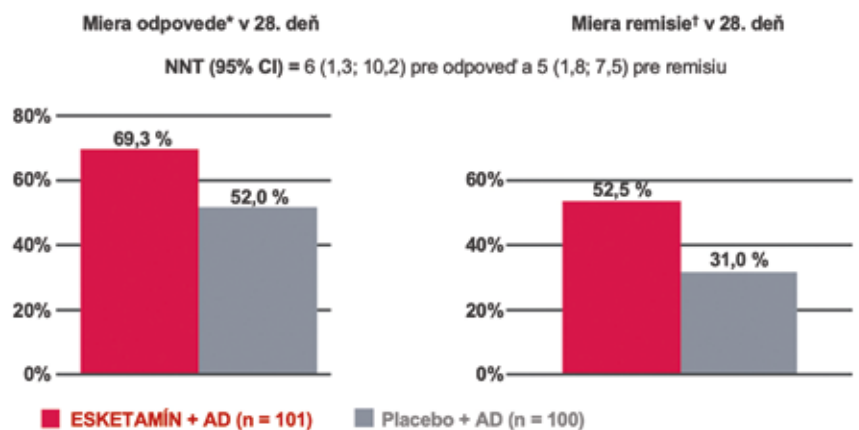
V klinickej dvojito zaslepenej štúdii II fázy (SYNAPSE) bol preukázaný rýchly a štatisticky významný účinok rozličných dávok intranazálneho esketamínu (28, 56, 84 mg) podávaného 2-krát týždenne pridaného k existujúcej antidepresívnej liečbe v porovnaní s pridaným placebo v skupine 67 pacientov s TRD, pričom vyššie dávky zabezpečovali výraznejšie klinické zlepšenie. Signifikantné zlepšenie v porovnaní s placebovou skupinou bolo pozorované na 2. deň liečby. V priebehu otvorenej fázy štúdie bol preukázaný pretrvávajúci efekt napriek poklesu frekvencie podávania na 1-krát týždenne resp. 1-krát za 2 týždne. Zlepšenie pretrvávalo aj po prerušení liečby esketamínom (8 týždňové následné sledovanie). Preukázal sa priaznivý bezpečnostný profil liečiva, vedľajšie účinky boli prechodné, najčastejšie závraty, bolesť hlavy a disociatívne symptómy (12).

Klinické štúdie III. fázy skúšania sú označené ako TRANSFORM 1, 2 a 3 a SUSTAIN 1 a 2. Dvojito zaslepené klinické sledovanie TRANSFORM 1 s fixnými dávkami (56 a 84 mg) esketamínu v porovnaní s placebo pridanými k novoiniciovej antidepresívnej perorálnej liečbe pri dávke 84 mg síce nepreukázalo štatistickú superioritu oproti placebo, je to však vysvetliteľné hlavne viac ako 3-násobne vyšším podielom pacientov odstupujúcich zo sledovaného ramena a zároveň malým počtom pacientov zaradených do sledovania neadekvátne stanoveného analýzou výsledkov z II. fázy klinického testovania. Pacienti, ktorí zotrvali na liečbe v tomto ramene napriek tomu preukázali klinicky zmysluplné zlepšenie v celkovom skóre škály pre hodnotenie depresívnych symptómov (MADRS) v porovnaní s placebovou vet-

Graf 1. Štúdia TRANSFORM 2: ZMENA CELKOVÉHO SKÓRE MADRS OD 1. DO 28. DŇA



Graf 2. Štúdia TRANSFORM 2: MIERA TERAPEUTICKEJ ODPOVEDE A REMISIE NA 28. DEŇ



*Odpoveď definovaná ako zlepšenie MADRS o ≥ 50 % oproti východiskovému stavu

†Remisia definovaná ako celkové skóre MADRS ≤ 12

vou. Napriek skutočnosti, že nižšia podávaná dávka už nemohla byť formálne štatisticky testovaná, pacienti liečení 56 mg dávkou preukázali klinicky významnú účinnosť v porovnaní s placebovou vetvou ($p=0,027$) (13). Štúdia zároveň potvrdila pozitívny pomer účinnosti a bezpečnosti esketamínu a bola v súlade s ukončenými štúdiami II. a III. fázy klinického testovania. Pacienti z tejto štúdie mali možnosť pokračovať v dlhodobej štúdii SUSTAIN 1.

Štúdia TRANSFORM 2 bola dizajnovaná ako randomizovaná dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca krátkodobý efekt intranazálneho esketamínu (56 a 84 mg s flexibilným dávkovaním) v porovnaní s placebo u 227 pacientov s TRD užívajúcich zároveň novoiniciovanú

antidepresívnu liečbu (AD). Primárny ukazovateľ účinnosti (celková zmena na škále MADRS na 28. deň sledovania) potvrdil signifikantné zlepšenie depresívnych symptómov u pacientov s TRD liečených esketamínom + AD v porovnaní s placebo + AD (graf 1). Podiel pacientov s terapeutickou odpoveďou na 28. deň liečby bol 69,3 % v prípade skupiny pacientov liečených esketamínom + AD, v porovnaní s 52,5 % v skupine pacientov na placebe + AD. Pri hodnotení dosiahnutej remisie na 28. deň, podiel pacientov dosahujúcich remisiu na esketamíne + AD bol 52 % v porovnaní s 31% v skupine na placebe + AD (graf 2). K najčastejším nežiaducim účinkom vyskytujúcim sa u viac ako 10 % pacientov liečených esketamínom patrili

zmena vnímania chuti, nauzea, závrate, bolesti hlavy, ospalosť, prechodné zmeny vnímania, rozmazané videnie, parestézie, úzkosť, v placebovej skupine to boli zmena vnímania chuti a bolesti hlavy. Päť najčastejších nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytovali v skupine pacientov liečených esketamínom + AD v porovnaní s placebom + AD boli stavy disociácie, nauzea, vertigo, zmeny vnímania chuti a závraty. Nežiaduce účinky sa objavili krátko po podaní liečiva a odzneli do 1,5 hodiny (11). Pacienti z tejto štúdie mali možnosť pokračovať v dlhodobej štúdii SUSTAIN 1. Nástup odpovede na esketamín bol rýchly (24 hodín po podaní) a pri opakovanom podávaní sa odpoveď postupne zvyšovala.

Posledná z krátkodobých štúdií hodnotiaca širšie dávkovacie spektrum liečiva u staršej populácie bola štúdia TRANSFORM 3, dizajnovaná ako randomizovaná dvojito zaslepená štúdia hodnotiaca krátkodobý efekt intranazálneho esketamínu (28, 56 a 84 mg s flexibilným dávkovaním) v porovnaní s placebom u 138 starších pacientov (viac ako 65 rokov) s TRD užívajúcich zároveň novoiniciovanú antidepresívnu liečbu. Podľa výsledkov hodnotených 28. deň štúdie liečba esketamínom s novoiniciovaným AD preukázala významný prínos pre zlepšenie príznakov depresie v porovnaní s placebom + AD, rozdiel však nedosiahol štatistickú významnosť. Tento rozdiel klinického účinku dosahovala skupina pacientov vo veku od 65 do 74 rokov ($p=0,009$), nie však skupina nad 75 rokov ($p=0,465$). Skupina pacientov liečených esketamínom dosahovala na 28. deň liečby dvojnásobne vyšší počet pacientov odpovedajúcich na liečbu a trojnásobne vyšší počet pacientov dosahujúcich remisiu v porovnaní s placebom. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami (hlásenými u viac ako 10 % pacientov) v dvojito zaslepenej fáze boli v skupine liečenej esketamínom (56 mg alebo 84 mg) + perorálnym antidepresívom: závraty, nauzea, zvýšenie krvného tlaku, únava, bolesť hlavy, disociácia a vertigo. V skupine s placebom sa najčastejšie objavovala úzkosť, závraty a únava (14). Pacienti z tejto štúdie mali možnosť pokračovať v dlhodobom sledovaní SUSTAIN 2.

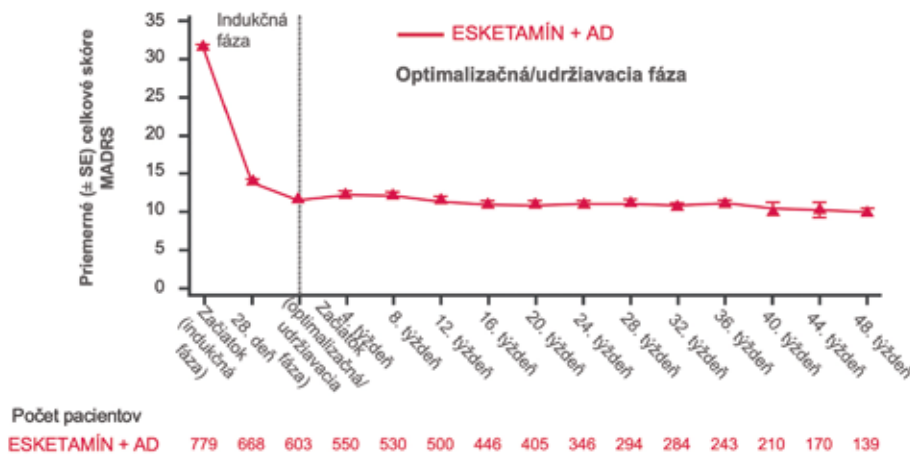
Z dlhodobých štúdií III. fázy klinického skúšania boli realizované a ukončené dve, pomenované ako SUSTAIN 1 a SUSTAIN 2. SUSTAIN 1 bola veľká klinická štúdia ($n=708$), v ktorej boli hodnotení pacienti s predchádzajúcou stabilnou terapeutickou odpoveďou alebo dosiahnutou stabilnou remisiou počas prvotných 16 týždňov liečby. Títo pacienti boli následne randomizovaní do dvoch podskupín – prvá skupina pokračovala v užívaní esketamínu (v režime podávania 1-krát týždenne alebo 1-krát za dva týždne, podľa predchádzajúcej intenzity depresívnych príznakov), v druhej skupine bola liečba esketamínom prerušená a nahradená placebom. Pacienti oboch podskupín ďalej užívali perorálne antidepresívum. Celkové trvanie tejto štúdie bolo 88 týždňov. Primárnym ukazovateľom tohto sledovania bol čas do relapsu počas udržiavacej fázy. Esketamín podávaný s AD významne oddialil čas do relapsu u pacientov s dosiahnutou stabilnou remisiou v porovnaní s nosovou aerodisperziou s placebom + AD ($p = 0,003$). Esketamín + AD znížili u pacientov so stabilnou remisiou riziko relapsu o 51 % v porovnaní s placebom + AD. Esketamín a perorálne antidepresívum významne oddialili čas do relapsu u pacientov so stabilnou terapeutickou odpoveďou v porovnaní s nosovou aerodisperziou s placebom + perorálnym antidepresívom ($p < 0,001$). Esketamín + AD znížili u pacientov so stabilnou terapeutickou odpoveďou riziko relapsu o 70 % v porovnaní s placebom + perorálnym antidepresívom (15). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami v udržiavacej fáze boli v skupine liečenej esketamínom (56 mg alebo 84 mg) + perorálnym antidepresívom: zmena vnímania chuti, vertigo, disociácia, spavosť a závrate. V tejto dlhodobej štúdii neboli potvrdené žiadne nové informácie týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní s akútnymi krátkodobými sledovaniami. Väčšina nežiaducich účinkov bola miernej alebo strednej intenzity, pozorovaná po podaní liečiva a vo všeobecnosti odzneli v priebehu toho istého dňa. Aj táto dlhodobá klinická štúdia potvrdila pozitívny pomer medzi benefitmi a rizikom pri liečbe intranazálnym esketamínom v kombinácii s perorálnym antidepresívom.

52 týždňová štúdia dlhodobej bezpečnosti a znášateľnosti SUSTAIN 2, ktorá zahŕňala aj starších pacientov ($n=802$) bola pripravená ako otvorená klinická štúdia. Pacienti do nej mohli vstúpiť buď priamo ($n=691$), absolvovať skrining, indukčnú fázu, udržiavaciu fázu a pokračujúce sledovanie po ukončení udržiavacej fázy, alebo v tejto štúdii pokračovali non-respondéri ($n=88$) aj respondéri ($n=23$, bez indukčnej fázy) zo štúdie TRANSFORM 3 (starší ako 65 rokov). Primárnym ukazovateľom tohto sledovania bola dlhodobá bezpečnosť a znášateľnosť, pričom jeho výsledky potvrdili, že dlhodobá liečba esketamínom + AD je dobre znášaná pacientmi s TRD, vrátane starších pacientov. Sekundárne výsledky týkajúce sa účinnosti preukázali, že celkové skóre MADRS sa od začiatku indukčnej fázy do konca sledovania zlepšilo, pričom priemerná zmena na škále bola mínus 16,4 bodov. Zmena celkového skóre MADRS zostala od začiatku optimalizačnej/udržiavacej fázy do jej konca zjavne zachovaná (graf 3). Dlhodobá liečba esketamínom spolu s perorálnym antidepresívom mala dobre zvládnuťelný bezpečnostný profil bez neočakávaných nových zistení a zlepšenie depresívnej symptomatiky u pacientov s TRD bolo pretrvávajúce (16).

Celkové hodnotenie bezpečnosti liečby esketamínom

Jednou z obáv týkajúcou sa podávania esketamínu ako antidepresívne pôsobiaceho liečiva je potenciálne riziko jeho abúzu. Esketamín sa preto podáva v rámci špecifického bezpečnostného režimu, ktoré minimalizuje potenciálne riziko. Esketamín sa má používať s opatrnosťou u osôb s anamnézou abúzu psychoaktívnych látok alebo závislosti od nich. Vzhľadom na riziko vzniku disociácie a prípadného nárastu krvného tlaku, ktorých vrchol výskytu sa objavuje približne 40 minút po podaní liečiva a výrazne ustupuje do 1,5 hodiny od podania, sa esketamín podáva pod priamym zdravotníckym dohľadom v zdravotníckom zariadení. Výskyt disociácie bol v realizovaných klinických sledovaniach v rozmedzí 11,1 do 31,4 %, so znižujúcou sa frekvenciou výskytu

Graf 3. Štúdia SUSTAIN 2: ZMENA CELKOVÉHO SKÓRE MADRS



v priebehu trvania liečby (17). Výskyt disociácie vo všeobecnosti nevyžaduje špecifickú intervenciu, len v raritných prípadoch sa objavuje závažná agitovanosť alebo úzkosť, v takom prípade je indikované podanie benzodiazepínov. Disociácia predstavuje široké spektrum symptómov, ich závažnosť je hodnotená subjektívne, môžu byť hodnotené tak pozitívne ako aj negatívne. Zvyčajne zahŕňajú disociatívnu amnéziu, depersonalizáciu, derealizáciu, fragmentáciu identity, subjektívne pocity oddelenia od vlastného tela alebo od okolia, prípadne prechodné pocity odpojenia sa od časopriestoru. Príznaky disociácie sú nežiaducim účinkom, nemajú byť používané terapeuticky na získanie náhľadu do nevedomia pacienta. Poučenie pacienta je v prípade týchto nežiaducich účinkov kľúčové, rovnako ako aj uistenie o supervízii počas celého obdobia observácie po podaní liečiva. Niektorí autori odporúčajú pred podaním esketamínu prediskutovať s pacientom pozitívne aspekty jeho života, čím sa darí vyhnúť negatívnym disociatívnym zážitkom (10).

Posúdenie pomeru benefitu a rizika sa týka pacientov s TRD, u ktorých sú hodnoty krvného tlaku vyššie ako 140/90, prípadne majú liečbou nekontrolovanú hypertenziu (3). Priemerný prechodný nárast systolického krvného tlaku je 7-9 mm Hg, v prípade diastolického tlaku je to 4-6 mm Hg. Najčastejšie bol nárast krvného tlaku pozorovaný v skupine pacientov užívajúcich 84 mg esketamínu (2). Esketamín je kontraindikovaný u pacientov s aneurysmatickým cievnym ochorením (vrátane intra-

kraniálnej, hrudnej alebo abdominálnej aorty alebo periférnych arteriálnych ciev) u pacientov s anamnézou intracerebrálneho krvácania a u pacientov s nedávnym výskytom (do 6 týždňov) kardiovaskulárnej príhody, vrátane infarktu myokardu (9).

Sedácia bola hodnotená ako bežný nežiaduci účinok s maximom výskytu asi 30 minút po podaní, s ústupom priemerne do 60 minút. Vzhľadom k medicínskej podstate častých nežiaducich účinkov vrátane prechodnej disociácie, závratov, vertiga a somnolencie je odporúčané, aby pacient po podaní liečiva v daný deň neriadil motorové vozidlo ani neobsluhoval stroje. Hoci esketamín bezprostredne po podaní mení kognitívny výkon, z dlhodobých sledovaní je zrejme, že kognitívne funkcie sa buď zlepšovali alebo zostávali po celú dobu štúdie stabilné, bez klinického zhoršenia (17).

Klinické sledovania potvrdili, že esketamín je vo všeobecnosti bezpečný a účinný aj v geriatrickej populácii pacientov s TRD. Nateraz nie sú k dispozícii údaje z klinického sledovania u osôb mladších ako 18 rokov.

Celkové hodnotenie účinnosti liečby esketamínom

Účinnosť a bezpečnosť intranazálneho esketamínu bola celkovo skúmaná v piatich klinických štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov (18 až 86 rokov) s depresiou rezistentnou na liečbu, ktorí splnili kritériá DSM-5 pre veľkú depresívnu poruchu a neodpovedali na najmenej dve terapie perorálnymi antidepresívami v primeranej dávke a trvaní v súčasnej epizóde

veľkej depresívnej poruchy (9). Pacienti zo štúdie TRANSFORM 1, ktorí zotrvali na liečbe v ramene s esketamínom, preukázali klinicky zmysluplné zlepšenie v celkovom skóre škály pre hodnotenie depresívnych symptómov (MADRS) v porovnaní s placeboovou vetvou (13). Primárny ukazovateľ účinnosti štúdie TRANSFORM 2 potvrdil signifikantné zlepšenie depresívnych symptómov u pacientov s TRD liečených esketamínom + AD v porovnaní s placebo + AD, pričom nástup odpovede na esketamín bol rýchly (24 hodín po podaní) a pri opakovanom podávaní sa odpoveď postupne zvyšovala (11). Podľa výsledkov štúdie TRANSFORM 3 liečba esketamínom s novoiniciovaným AD preukázala významný prínos pre zlepšenie príznakov depresie v porovnaní s placebo + AD, skupina pacientov liečených esketamínom dosahovala na 28. deň liečby dvojnásobne vyšší počet pacientov odpovedajúcich na liečbu a trojnásobne vyšší počet pacientov dosahujúcich remisiu v porovnaní s placebo (14). Esketamín podávaný s AD podľa štúdie SUSTAIN 1 významne oddialil čas do relapsu v porovnaní s nosovou aerodisperziou s placebo + AD (15). Sekundárne výsledky štúdie SUSTAIN 2 týkajúce sa účinnosti preukázali, že celkové skóre MADRS sa od začiatku indukčnej fázy do konca sledovania zlepšilo, pričom zmena celkového skóre MADRS zostala od začiatku optimalizačnej/udržiavacej fázy do jej konca zjavne zachovaná (16).

Záver

Esketamín ako antagonist NMDA receptorov a aktivátor AMPA receptorov je schválený na použitie v kombinácii s SSRI alebo SNRI u dospelých pacientov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami. Esketamín, ktorý je podávaný súbežne s perorálnou antidepresívnou liečbou, je indikovaný dospelým pacientom so stredne ťažkou až ťažkou epizódou veľkej depresívnej poruchy ako akútna krátkodobá liečba na rýchle zmiernenie depresívnych príznakov, ktoré sú na základe klinického posúdenia považované za naliehavý psychiatrický stav (9). Esketamín má rýchly nástup účinku zabezpečujúci zreteľa hodnú terapeutickú odpoveď 24

hodín po iniciálnej dávke (zaznamenané v rámci 2. dňa klinického sledovania), ktorá sa hodnotí ako klinický významná (11). Rýchlosť nástupu terapeutického účinku je jednou z výhod oproti doteraz zavedenej antidepressívnej liečbe, spolu s priaznivým pomerom terapeutickej odpovede. Ďalšou z výhod esketamínu, v porovnaní s inými augmentačnými stratégiami s použitím antipsychotík, je vyhnutie sa metabolickým a extrapyramídovým nežiaducim účinkom a výskyt prevažne prechodných nežiaducich účinkov. V budúcnosti, v rámci používania esketamínu v reálnej klinickej praxi sa preukáže optimálne trvanie liečby.

Autor sa zúčastnil odborného podujatia „TRD definition consensus in Central Europe“ a „Central European Advisory Board Neuroscience 2021“ podporených spoločnosťou Janssen. Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.

Literatúra

- Dragašek J. Výzvy a stratégie pri manažmente depresie rezistentnej na liečbu. *Psychiatria pre prax*. 2020;21(4):142–6.
- Salahudeen MS, Wright CM, Peterson GM. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2020;11:1–23.
- Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2021;271(3):417–29.
- Bozymski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, Ott CA, Nofziger JL, Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(6):567–76.
- Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*. 2020;37(2):134–45.
- Pandarakalam JP. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. 2018;30(3):273–84.
- Dragašek J. Glutamátová neurotransmisia ako cieľ inovatívnej antidepressívnej liečby. *Psychiatria pre prax*. 2021;22(1):12–7.
- Khorassani F, Talreja O. Intranasal esketamine: A novel drug for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616–630.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku - Spravato. 2021.
- Kasper S, Cudala WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World Journal of Biological Psychiatry* 2020;0(0):1–15.
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. TRANSFORM 2 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. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):428–38.
- Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75(2):139–48.
- Fedgchin M, Trivedi M, Rama Melkote, 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). *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2019;22(10):616–30.
- Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. TRANSFORM 3 Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(2):121–41.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. SUSTAIN 1 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.
- Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, et al. SUSTAIN 2 Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2020;81(3).
- Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay MA, Baker G, et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2019;19(10):899–911.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

