

ESKETAMINAS IR GYDYMUI ATSPARI DEPRESIJA

Vidmantas Grigas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: didysis depresinis sutrikimas, gydymui atspari depresija, esketaminas.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Apžvelgti ir apibendrinti įrodymais grįstos medicinos duomenis apie esketamino naudingumą ir pritaikymą gydyti gydymui atsparią depresiją. Apžvelgti medikamento farmakologinį veikimo mechanizmą, klinikinį naudingumą bei pateikti klinikinės medikamento skyrimo rekomendacijas, siekiant užtikrinti tinkamą bei saugų preparato vartojimą.

Metodika. Atlikta teminių mokslinių straipsnių paieška Pubmed, SpringerLink duomenų bazėse, naudojant reikšminius žodžius: didysis depresinis sutrikimas, gydymui atspari depresija, esketaminas. Iš daugiau nei 70 mokslinių publikacijų atrinkta 30 straipsnių. Rezultatai. Įvardinta gydymui atsparios depresijos problematika. Apžvelgtas atsparios depresijos gydymui vartojamo medikamento esketamino veikimo mechanizmas, klinikinis naudingumas bei pateiktos klinikinės rekomendacijos specialistams, medicininėje praktikoje skiriantiems esketaminą rezistentiškos depresijos gydymui. Išvados. Esketaminas, vartojamas kartu su kitu, naujai paskirtu SSRI ar SNRI grupės geriamuoju antidepresantu, yra efektyvus preparatas, tinkamas gydyti gydymui atsparią depresiją. Ankstesnės terapijos metu, skiriant gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, tinkamomis dozėmis ir pakankamą gydymo laiką, depresijos simptomai nesumažėjo. Pacientams, vartojantiems esketaminą, stebima mažesnė depresijos recidyvo rizika. Esketaminas mažina gydymui atsparią depresiją sergančių pacientų savižudybės riziką. Medikamentas vartojamas sveikatos specialisto priežiūroje. Po preparato inhaliacijos pacientas stebimas 2 valandas ir vertinama, ar nepasireiškia ankstyvieji, po medikamento pavartojimo atsiradantys nepageidaujami reiškiniai: arterinė hipertenzija, disociaciniai (konversiniai) sutrikimai bei sedacinis poveikis. Užtikrinus tinkamą ankstyvųjų nepageidaujamų reiškinų kontrolę ir

paciento stebėseną, esketaminas yra saugus preparatas gydyti gydymui atsparią depresiją.

Įvadas

Didysis depresinis sutrikimas yra reikšminga sveikatos priežiūros problema visame pasaulyje, pasireiškianti dideliais sergamumo ir mirtingumo rodikliais, didinanti savižudybių ar mėginimų nusižudyti riziką [1]. Ši liga reikšmingai sutrikdo tarpasmeninius individo santykius ir neigiamai paveikia paciento produktyvumą kasdienėje veikloje, sukelia finansinę naštą individui ir visuomenei [1]. 2017 m. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, šiuo sutrikimu sergo apie 300 milijonų žmonių visame pasaulyje. Atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, jog didysis depresinis sutrikimas 4,3 proc. padidina ankstyvojo mirtingumo ar ilgalaikio gyvenimo su negalia riziką. Prognozuojama, jog iki 2030 metų šio sutrikimo dažnis tik didės. Sergančiųjų didžiuoju depresijos sutrikimu padidėjusi savižudybės rizika, kuri svyruoja nuo 2 iki 15 procentų [2]. Remiantis JAV nacionalinės epidemiologinės apklausos dėl alkoholio vartojimo ir su juo susijusių ligų (NESARC III) 2012-2013 metų duomenimis, pacientai, vartojantys alkoholį ar kitas psichoaktyviasias medžiagas, turėjo 20,6 proc. riziką per visą savo gyvenimo laikotarpį nors sykį susirgti didžiuoju depresiniu sutikimu [1].

Nepaisant taikomo antidepresinio gydymo, daugeliui didžiuoju depresijos sutrikimu sergančių pacientų nepavyksta pasiekti ilgalaikės klinikinės simptomų remisijos. Stipriai išreikšti depresijos simptomai susiję su nuolatiniu paciento funkcinio sutrikimu, didesniu sveikatos priežiūros išteklių naudojimu, didesne savižudybės rizika ir bendru padidėjusiu mirtingumu, ypač susijusiu su širdies ir kraujagyslių ligomis [3]. Nors prieš pusšimtį metų sukurti monoaminerginiai antidepresantai sukėlė didžiulį perversmą depresijos sutrikimų gydyme, maždaug trečdaliui didžiuoju depresijos sutrikimu sergančių pacientų neišgaunama teigiamo klinikinio atsako, taikant įprastinį depresijos gydymą [4]. Gydymui atspari depresija (GAD) yra didžiosios depresijos sutrikimo pogrupis, neatsakantis į tradicinius pirmaeilio gydymo metodus [5]. Literatūroje išskiriama keletas gydymui atsparios depresijos

apibrėžimų ir grupavimo modelių, tačiau bendro sutarimo dėl ligos apibrėžimo dar nepasiekta. Remiantis skirtingų gydymui atsparios depresijos modelių bedrybėmis, stebimas nepakankamas gydomas atsakas į mažiausiai 2 skiriamų antidepresantų gydymo ciklus [5]. Taikomos gydymo strategijos asmenims, sergantiems gydymui atsparia depresija, apima gydymą maksimaliomis skiriamų antidepresantų dozėmis, pridėdant papildomą antidepresantą, pridėdant antipsichotinių vaistų prie jau vartojamo antidepresanto arba skiriant naują antidepresantą [6]. Daugeliui pacientų nepasiekiamas terapinis gydymo efektas arba pasireiškia su medikamentų netoleravimu susiję reiškiniai. Sunkiausiai gydomiems pacientams gali būti naudojama elektrokonvulsinė terapija (EKT) ir transkranijinė magnetinė stimuliacija (TMS). EKT ir TMS turi didelių klinikinių ar logistinių apribojimų, dėl kurių sunku užtikrinti ilgalaikį gydymą depresija sergantiems pacientams. Atsižvelgiant į šias terapines problemas, buvo pradėta ieškoti naujų rezistentiškos gydymui depresijos gydymo metodų [6].

Inovatyviausia sunkios depresijos valdymo naujovė – intranazaliai vartojamas, depresijos simptomus mažinančiu poveikiu pasižymintis preparatas esketaminas, teikia daug žadančių galimybių gydant rezistentišką depresiją [7]. Įprastų peroralinių antidepresantų gydomajam efektui pasiekti paprastai prireikia savaičių ar net mėnesių, o ši naujoji depresijos gydymo alternatyva pasižymi greitu nuotaiką gerinančiu poveikiu [7]. Ketamino anestetinis ir raminamasis poveikis yra išsamiai išnagrinėtas. Intranazalinis ketaminas naudojamas kaip viena iš anestetinių pasirinkimo priemonių pacientams, patyrusiems ūminį sužalojimą, esant vidutinio sunkumo ar stipriam skausmui ekstremaliomis sąlygomis [8]. Pastebėta, jog intranazalinio ketamino vartojimas mažomis dozėmis pasižymi nuotaiką gerinančiu poveikiu ir su gydymu susijusiais nežymiais išreikštais nepageidaujamais reiškiniais [9]. Nustatyta, jog mažos, anestetinio poveikio nesukeliantios ketamino koncentracijos sukelia neuropsichologinį poveikį ir pasireiškia greitu nuotaiką gerinančiu efektu [10].

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti įrodymais grįstos medicinos duomenis apie esketamino naudingumą ir pritaikymą gydyti gydymui atsparią depresiją. Apžvelgti medikamento farmakologinį veikimo mechanizmą, klinikinį naudingumą bei pateikti klinikinės medikamento skyrimo rekomendacijas, siekiant užtikrinti tinkamą bei saugų preparato vartojimą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta teminių mokslinių straipsnių paieška Pubmed, SpringerLink duomenų bazėse, naudojant reikšminius žodžius: didysis depresinis sutrikimas, gydymui atspari depre-

sija, esketaminas. Iš daugiau nei 70 mokslinių publikacijų analizei atrinkta 30 straipsnių.

Tyrimo rezultatai

Didysis depresijos sutrikimas ir gydymui atspari depresija. Remiantis DSM-5 didžiojo depresinio sutrikimo kriterijais, DDS diagnozuojamas, kuomet pasireiškia ≥ 5 iš žemiau išvardintų simptomų, kurie pasireiškia beveik kiekvieną dieną, ilgiau nei 2 savaites [11].

- Liūdna nuotaika ir (arba) anhedonija.
- Žymūs svorio pokyčiai (>5 proc. svorio per mėnesį).
- Sumažėjęs apetitas.
- Insomnija ar hipersomnija.
- Psichomotorinis sujudinimas ar slopinimas.
- Nuovargis ar energijos stoka.
- Nevisavertiškumo ir kaltės idėjos.
- Dėmesio koncentracijos sutrikimas.
- Mintys apie savižudybę.

Didysis depresijos sutrikimas, kuris neišnyksta skiriant tinkamą gydymą antidepresantais, vadinamas gydymui atsparia depresija. Atsparumą gydymui gali lemti keletas veiksnių, įskaitant neatpažintas gretutines somatines ar psichines ligas, poligramaziją, netinkamą medikamento pritaikymą ir psichosocialinius stresogeninius veiksnius [12]. Senesnių literatūros šaltinių teigimu, gydymui atsparios depresijos kriterijus sudarė: nesėkmingas gydymas vienu pacientui tinkamu antidepresantu adekvačiomis dozėmis ir trukme, nesėkmingas gydymas dviem pacientui tinkančiais antidepresantais adekvačiomis dozėmis ir trukme, nesėkmingas gydymas monoaminooksidazės inhibitoriumi, ličiu, heterocikliais antidepresantais, ar nesėkmingas bent vienas elektrokonvulsinio gydymo seansas [13]. Šiuo metu, remiantis 2019 metų EMA (European Medicines Agency) sutarimu, gydymui atspari depresija nustatoma, jei nėra terapinio depresijos gydymo efekto gydant bent dviem skirtingais antidepresantais tinkamomis dozėmis ir pakankamą gydymo laiką [14].

Kas yra esketaminas? Ketaminas – tai racematinis S(+) ketamino ir R(-) ketamino izomerų (entantiomerų) mišinys. Šie entantiomerai pasižymi panašiomis farmakokinetinėmis savybėmis, tačiau S(+) ketamino izomeras 3 kartus efektyvesnis už R(-) ketamino formą, jį vartojant anestezijai ir analgezijai [15]. Esketaminas, ketamino S-enantiomeras – tai N-metild-aspartato receptorių antagonistas, kuris, vartojamas antidepresanto dozių (mažų dozių) intervale, laikinai padidina glutamaterginį signalo perdavimą, dėl kurio įvyksta α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 -izoksazolepropiono rūgšties receptorių aktyvacija. Esketamino nosies purškalas (Spravato™) buvo patvirtintas naudoti kartu su geriamuoju antidepresantu, gydant gydymui atsparią depresiją JAV, Europoje ir daugelyje kitų šalių [16].

Veikimo mechanizmas. Ketaminas turi didelį afinitetą NMDA receptoriaus inotropiniam kanalui, kur jis veikia antagonistiskai ir sukelia NMDA receptorių blokadą. Ketaminui užblokovus NMDA receptorių, glutamatas, sąveikoje su AMPA receptoriais, didina jų pralaidumą. Padidėjęs AMPA receptorių pralaidumas sukelia ketamino antidepresinį poveikį, o greitas terapinis efektas pasiekiamas dėl didelio AMPA receptorių aktyvumo padidėjimo ir sąlyginio NMDA receptorių pralaidumo sumažėjimo [17]. Tyrėjų teigimu, sergantieji didžiuoju depresiniu sutrikimu, turi didesnius nervinio signalo perdavėjo glutamato kiekius centrinėje nervų sistemoje, o jo padidėjimas tiesiogiai susijęs su stipriau išreikšta depresine simptomatika. Dėl to ketaminas buvo pasiūlytas kaip galima greito poveikio ir veiksminga alternatyva gydyti gydymui atsparią depresiją [18].

Vartojimas. Pacientas, stebimas sveikatos priežiūros specialisto, į kiekvieną nosies šnervę įsipurškia (po 1 įpurškimą) esketamino. Suminė preparato dozė į abi šnerves atitinka 28 mg esketamino. 56 mg dozei naudojami 2 nosies įpurškimo prietaisai. Atitinkamai, 84 mg dozei – 3 purškimo prietaisai. Po kiekvieno prietaiso panaudojimo pacientai turi 5 minutes pailsėti. Pradinė esketamino dozė yra 56 miligramai pirmąją dieną, o paskesnės 56 mg ar 84 mg dozės per 1-4 savaites skiriamos kartu su geriamuoju antidepresantu [19]. Dozės parinkimas ir dozavimo dažnis priklauso nuo veiksmingumo, toleravimo ir yra individualizuoti, kad būtų galima kuo rečiau dozuoti, išlaikant atsaką ir remisiją. Gavę dozę, pacientai stebimi 2 valandas, kad būtų galima nustatyti bet kokį neigiamą poveikį, pvz., hipertenziją, sedaciją ir atsiribojimą. Esketamino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas [19].

Klinikinis naudingumas. 2018 m. E. Daly ir kolegų atlikto tyrimo metu, intranazalinis esketaminas arba placebo buvo vartojamas dukart per savaitę pirmąsias dvi savaites. Kitas tris savaites preparatas buvo vartojamas vieną kartą per savaitę. Vėliau – vieną kartą kas dvi savaites. Atsako į gydymą vertinimas atliktas 74 gydymo dieną. Remiantis Montgomerio-Asbergo depresijos vertinimo skale (MADRS), 65 procentai tyrime dalyvavusiųjų pacientų, pakartotinai įvertinus depresijos išreikštumo simptomus, pasiekė didesnę nei 50 proc. depresijos simptomų redukciją. 32 proc. tiriamųjų 74 tyrimo dieną turėjo 10 balų ar mažesnius MADRS įverčius, o tai parodo, jog depresijos simptomai išnyko, ar atitiko lengvos depresijos kriterijus [20]. Kitų autorių tyrimų duomenimis, MADRS depresijos vertinimo skalės įverčiai reikšmingai sumažėjo jau po 4 valandų nuo intranazalinio esketamino pavartojimo. Stebėta sumažėjusi suicidalinių minčių ar ketinimų nusizudyti rizika. Lyginant su placebo grupe, statistiškai reikšmingas depresijos simptomų palengvėjimas buvo stebimas per visą keturių savaitių gydymo laikotarpį.

Statistiškai reikšminga depresijos simptomų redukcija stebėta praėjus atitinkamai 24 valandoms, 3 ir 11 dienų nuo esketamino vartojimo pradžios [21]. 2018 m. V. Popovos ir kolegų aprašytame TRANSFORM-2 3 fazės randomizuotame, dvigubai slaptame tyrime buvo įvertintas intranazalinio esketamino efektyvumas gydant pacientus, sergančius gydymui atsparia depresija. Visų atrinktų tyrimo dalyvių anamnezėje buvo gydymui atspari depresija, kai teigiamo gydymo efekto nebuvo pasiekta vartojant nors vieną peroralinį antidepresantą. Neefektyvus peroralinis antidepresantas buvo pakeistas kitu peroraliniu antidepresantu, kartu paskiriant 28 mg, 56 mg ar 86 mg intranazalinio esketamino dozę arba intranazalinį placebo. Remiantis tyrimo rezultatais, 28 gydymo dieną buvo stebėtas statistiškai reikšmingas sumažėjęs depresijos simptomų išreikštumas pacientų, vartojusių intranazalinį esketaminą, lyginant su placebo [22]. Kitų autorių aprašyto TRANSFORM-3 3 fazės, randomizuoto, dvigubai slapto tyrimo metu buvo įvertintas intranazalinio esketamino vartojimo efektyvumas, vyresnių nei 65 m. pacientų grupėje. Lyginant pacientų grupes, atitinkamai vartojusias intranazalinį esketaminą kartu su peroraliniu antidepresantu ir vartojusias placebo su peroraliniu antidepresantu, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Buvo stebėti statistiškai geresni MADRS depresijos vertinimo skalės įverčiai pacientų, vartojusių intranazalinį esketaminą, grupėje [23]. 2018 m. E. Daly, M. Trivedi ir kt. aprašytame SUSTAIN-1 tyrime, atliktame su teigiamą atsaką į gydymą turėjusiais TRANSFORM-1 ir TRANSFORM-2 tyrimų dalyviais, buvo atliktas gydymu pasiektos remisijos laikotarpio įvertinimas. Nustatyta, jog po 16 savaitių intranazalinio esketamino ir geriamojo antidepresanto vartojimo, recidyvo rizika sumažėjo 51 procentu intranazalinio esketamino naudai, lyginant su placebo. Stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo dizgeuzija, galvos svaigimas, galvos skausmas, atsiribojimas, mieguistumas, pykinimas, neryškus matymas, burnos hipestezija [24]. 2018 m. E. Wajs ir kolegų aprašytame SUSTAIN-2 tyrime taip pat buvo įvertinta nepageidaujamų reakcijų, susijusių su intranazalinio esketamino vartojimu, rizika. Pacientams atitinkamai buvo skiriamos 28, 56 ar 84 miligramų esketamino dozės. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo nustatyti gydymo metu atsiradusius nepageidaujamus reiškinius, kurių dauguma buvo lengvi ar vidutinio sunkumo ir apėmė galvos svaigimą, atsiribojimą, pykinimą, galvos skausmą, mieguistumą, dizgeuziją, hipesteziją, vertigo, vėmimą ir virusines viršutinių kvėpavimo takų infekcijas [25]. Tyrimai patvirtina intranazalinio esketamino vartojimo naudingumą gydyti gydymui atsparią depresiją ir didžiajam depresijos sutrikimui, vyraujant suicidalinei simptomatikai. Ilgalaikių tyrimų metu nustatyta, jog dauguma pacientų patyrė teigiamą atsaką į gydymą, skiriant 84 mg intranazalinio esketamino

dozes, o maždaug trečdalis pacientų - skiriant 56 mg dozes, vartojamas kas savaitę ar kas antrą savaitę. Remiantis tyrimų išvadomis, intranazaliai vartojamas esketaminas sumažina savižudybės riziką ir depresijos simptomus[26].

Klinikinės rekomendacijos. Europos vaistų agentūra (EMA) pateikia tokias praktines rekomendacijas [14]:

1. Gydymui atsparios depresijos diagnozė nustatoma nesėkmingai gydant depresiją bent dviem skirtingais antidepresantais tinkamomis dozėmis ir pakankamą gydymo laiką.

2. Esketamino nosies purškalas vartojamas kartu su SSRI ar SNRI grupės antidepresantais. Prieš gydymą svarbu įvertinti paciento depresijos anamnezę ir, atsižvelgiant į buvusio gydymo efektyvumą, spręsti, ar pradėti gydymą nauju tos pačios klasės antidepresantu, ar paskirti naują, kitos klasės (SSRI ar SNRI) antidepresantą.

3. Rekomenduojama pradinė medikamento dozė – vienas ar du įpurškimai į kiekvieną šnervę pirmąją gydymo dieną, atsižvelgiant į paciento amžių. Po to du kartus per savaitę 4 savaites po vieną, du arba tris įpurškimus į kiekvieną nosies landą. Vėliau, jei pagerėjo paciento depresijos simptomai, kitas 4 savaites esketaminas vartojamas vieną kartą per savaitę, o po to – kas vieną ar dvi savaites mažiausiai 6 mėnesius.

4. Dėl galimo nepageidaujamo poveikio, pavartojęs esketamino pacientas turi būti stebimas medicinos personalo, ypač dėl padidėjusio kraujospūdžio, disociacijos ir sedacijos.

Jei po esketamino pavartojimo stebimas padidėjęs paciento kraujospūdis, tikslinga jį toliau stebėti. Jei kraujospūdis išlieka padidėjęs, rekomenduojama skirti antihipertenzinį gydymą, kol kraujospūdis vertė normalizuosis. Jei pacientui pasireiškia disociacinis (konversinis) sutrikimas, svarbu stebėti paciento būklę [27]. Įprastai specialus įsikišimas nereikalingas, tačiau retais atvejais, pasireiškus dideliu sujaudinimui ar nerimui, tikslinga apsvarstyti benzodiazepino, pavyzdžiui, lorazepamo skyrimą. Jei pacientui pasireiškia stiprus medikamento sedacinis poveikis arba prarandama sąmonė, rekomenduojama atidžiai stebėti kvėpavimo sistemos slopinimo ir hemodinamikos parametrų pokyčius. Toliau taikant gydymą esketaminu, svarbu apsvarstyti ir įvertinti nepageidajamų reiškinių dažnį ir sunkumą, paciento lūkesčius, kartu vartojamus medikamentus ir psichiatrinę paciento anamnezę [27].

Rezultatų aptarimas

Didysis depresinis sutrikimas yra labai aktuali sveikatos priežiūros problema visame pasaulyje. Prognozuojama, jog šio sutrikimo pasireiškimo dažnis ateityje didės. Maždaug vienam trečdaliui pacientų, sergančių didžiuoju depresiniu sutrikimu, nustatoma gydymui atspari depresija, kai nėra terapinio depresijos gydymo efekto pacientą gydant bent dviem skirtingais antidepresantais, tinkamomis dozėmis ir

pakankamą gydymo laiką. Gydymui atsparios depresijos problematika skatina naujų depresijos gydymo metodų paiešką. Naujasis rezistentiškai depresijai gydyti skirtas preparatas esketaminas yra daug žadantis preparatas, leidžiantis sumažinti sergančiųjų gydymui atsparia depresija simptomų išreikštumą ir suicidinių tendencijų riziką. Vartojant esketaminą, svarbu užtikrinti paciento priežiūrą ir saugumą, gyvybinių funkcijų stebėseną, siekiant užkirsti kelią galimam nepageidajamam poveikiui.

Išvados

1. Esketaminas, vartojamas kartu su kitu, naujai paskirtu SSRI ar SNRI grupės geriamuoju antidepresantu, yra efektyvus preparatas, tinkamas gydyti gydymui atsparią depresiją, kai ankstesnės terapijos metu, skiriant gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, tinkamomis dozėmis ir pakankamą gydymo laiką, nebuvo sumažinti išreikšti depresijos simptomai.

2. Pacientams, vartojantiems esketaminą, stebima mažesnė depresijos recidyvo rizika.

3. Esketaminas sumažina gydymui atsparia depresija sergančių pacientų savižudybės riziką.

4. Esketaminas vartojamas sveikatos specialisto priežiūroje. Po preparato inhaliacijos pacientas stebimas 2 valandas ir vertinama, ar nepasireiškia ankstyvieji, po medikamento pavartojimo atsiradantys nepageidajami reiškiniai: arterinė hipertenzija, disociaciniai (konversiniai) sutrikimai bei sedacinis poveikis.

5. Užtikrinus tinkamą ankstyvųjų nepageidajamų reiškinių kontrolę ir paciento stebėseną, esketaminas yra saugus preparatas gydyti gydymui atsparią depresiją.

Literatūra

1. Iqbal SZ, Mathew SJ. Ketamine for depression clinical issues. *Adv Pharmacol* 2020;89:131-162 doi:10.1016/bs.apha.2020.02.005
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.02.005>
2. Ng CH, Kato T, Han C, Wang G, Trivedi M, Ramesh V, et al. Definition of treatment-resistant depression - Asia pacific perspectives. *Journal Affective Disorders* 2019;245, 626-636.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.038>
3. Holtzheimer PE. Advances in the management of treatment-resistant depression. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2010;8(4):488-500.
<https://doi.org/10.1176/foc.8.4.foc488>
4. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17(2):111-126.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu>
5. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies.

- Neuropsychiatr Dis Treat 2020;16:221-234.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
6. Agboola F, Atlas SJ, Touchette DR, Fazioli K, Pearson SD. The effectiveness and value of esketamine for the management of treatment-resistant depression. *J Managed Care Specialty Pharmacy* 2020;26(1):16-20.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.1.16>
 7. Pompili M. Intranasal esketamine and current suicidal ideation with intent in major depression disorder: beat the clock, save a life, start a strategy. *Front Psychiatry* 2020;11:325.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00325>
 8. Shrestha R, Pant S, Shrestha A, Batajoo KH, Thapa R, Vaidya S. Intranasal ketamine for the treatment of patients with acute pain in the emergency department. *World J Emerg Med* 2016;7(1):19-24.
<https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.01.003>
 9. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu DV, Charney DS, Murrrough JW. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76(12):970-6.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026>
 10. Zhong X, He H, Zhang C, Wang Z, Jiang M, Li Q, Zhang M, Huang XJ. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2016;201(1):124-30.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.011>
 11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 2013:991.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
 12. Parikh RM, Lebowitz BD. Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6(1):53-60.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.1/rparikh>
 13. Nelsen MR, Dunner DL. Treatment resistance in unipolar depression and other disorders. Diagnostic concerns and treatment possibilities. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16(3):541-66.
[https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30164-3](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30164-3)
 14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>
 15. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salford F, Boulieu R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients in brain or spinal cord injury. *British Journal of Anaesthesia* 2003;90:155-6.
<https://doi.org/10.1093/bja/aeg028>
 16. Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, Nandy P, Singh J, Drevets WC, Perez-Ruixo JJ. Population pharmacokinetics of esketamine nasal spray and its metabolite noresketamine in healthy subjects and patients with treatment-resistant depression. *Clinical Pharmacokinetics* 2021;60(4):501-516.
<https://doi.org/10.1007/s40262-020-00953-4>
 17. Maeng S, Zarate CA. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Current Psychiatry Reports* 2007;9(6):467-474.
<https://doi.org/10.1007/s11920-007-0063-1>
 18. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Annals of Pharmacotherapy* 2012;46(1):117-123.
<https://doi.org/10.1345/aph.1Q371>
 19. Khorassani F, Talreja O. Intranasal esketamine: a novel drug for treatment-resistant depression. *American Journal Health-System Pharmacy*. 2020 ;77(17):1382-1388.
<https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa191>
 20. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, Thase ME, Winokur A, Van Nueten L, Manji H, Drevets WC. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(2):139-148.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739>
 21. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, Pinter C, Hough D, Sanacora G, Manji H, Drevets WC. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018;175(7):620-630
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720>
 22. Popova V, Daly E, Trivedi M, et al. Randomized, double-blind study of flexibly-dosed intranasal esketamine plus oral antidepressant vs. active control in treatment-resistant depression. Poster presented at American Psychiatric Association Annual Meeting 2018. Abstract in *Biol Psychiatry* 2018;83(suppl 9):S390.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1002>
 23. Ochs-Ross R, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression. Poster presented at American Psychiatric Association Annual Meeting 2018. Abstract in *Biol Psychiatry* 2018;83(suppl 9):S391.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1005>
 24. Daly E, Trivedi M, Janik A, et al. A randomized withdrawal, double-blind, multicenter study of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression. Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting 2018.
 25. Wajs E, Aluisio L, Morrison R, et al. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: phase 3, open-label, safety and efficacy study (SUSTAIN-2). Poster presented at American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1016>
 26. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal esketamine (Spravato™) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *PT* 2019;44(6):340-375.

27. Kasper S, Cubała 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 J Biol Psych* 2020;1-45.

<https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1836399>

ESKETAMINE AND TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

V. Grigas

Keywords: major depressive disorder, treatment-resistant depression, esketamine.

Summary

Aim of the study. To review and summarize evidence-based medical data on the utility and application of the drug esketamine in the treatment of treatment-resistant depression. To review the pharmacological mechanism of action of the drug, its clinical utility and to provide clinical recommendations for the administration of the medication to ensure proper and safe use of the drug.

Methodology. A search for thematic scientific articles was performed in Pubmed, SpringerLink databases using keywords: major depressive disorder, treatment-resistant depression, esketamine. From more than 70 scientific publications, 30 articles were selected. Results. The problem of treatment-resistant depression is na-

med. The mechanism of action, pharmacological properties, clinical utility of the drug used in the treatment of treatment-resistant depression, as well as clinical recommendations for specialists in their practice prescribing esketamine to patients are reviewed. Conclusions. Esketamine, when co-administered with another newly prescribed SSRI or SNRI oral antidepressant, is an effective treatment for refractory depression when previous treatment with at least two different antidepressants, using appropriate doses, and sufficient duration of treatment has not reduced the symptoms of depression. Patients taking esketamine have a lower risk of recurrence of depression. Esketamine reduces the risk of suicide in patients with treatment-resistant depression. The drug is used under the supervision of a healthcare professional. After inhalation, the patient is observed for 2 hours and is assessed for early post-dose adverse events: arterial hypertension, dissociative (conversion) disorders and sedative effects. With adequate control of early adverse events and patient monitoring, esketamine is a safe treatment for refractory depression.

Correspondence to: vidmantasgrigas@gmail.com

Gauta 2021-05-05