

Alicja Cichocka<sup>1</sup>, Emil Bartosz Rozenek<sup>1</sup>, Karolina Michałowska<sup>1</sup>, Bogumiła Szewczak<sup>2</sup>,  
Napoleon Waszkiewicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Wyszkowie

<sup>2</sup>Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

<sup>3</sup>Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

# Znaczenie esketaminy w leczeniu depresji lekoopornej. Czy okaże się lekiem przełomowym?

*The significance of esketamine in treatment of treatment-resistant depression. Will it be a breakthrough drug?*

## Abstract

Esketamine opens a new chapter in treatment-resistant depression. It is used more and more often, because the therapeutic methods used so far do not provide fully satisfactory results. This article is a review of the most important information regarding the efficacy of esketamine and according to fighting depression and its influence on the glutamate system. The review also contains a short description of the most common adverse events, including the research of different stages of therapy on which they can appear.

It turns out that appropriate influence on the glutamate system reduces symptoms of depression. Intranasal administration of esketamine quickly improves the condition of patients with treatment-resistant depression and reduces the risk of suicide. Long-term studies are still going on and their results should provide necessary information for improvement of this therapeutic method for treatment-resistant depression.

*Psychiatria* 2021; 18, 4: 289–298

**Key words:** esketamine, ketamine, major depressive disorder, s-ketamine, treatment-resistant depression, efficacy, safety

## Wstęp

Celem pracy jest przedstawienie wybranych informacji na temat esketaminy, w tym wyników badań dotyczących jej skuteczności i istotnych działań niepożądanych.

Depresja stanowi znaczący problem kliniczny: przypada jej 10,3% całkowitego obciążenia chorobami na świecie, skraca przewidywany czas przeżycia nawet o 10 lat i jest drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności zdrowotnej, zaraz za chorobą niedokrwienną serca [1]. Sprzyja jej powszechne w obecnych czasach przepra-

cowanie, połączone z brakiem wystarczającej dawki snu, a także przewlekły stres i ograniczone kontakty międzyludzkie (wzrost jednoosobowych gospodarstw domowych w latach 2010–2019 w Europie o 18,1%) [2]. Depresja charakteryzuje się obniżeniem nastroju, zmniejszeniem energii i anhedonią [3]. Ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego w ciągu całego życia wynosi 14,4–18% [4] do nawet 20% w USA [5]. Z 300 milionów ludzi cierpiących na zaburzenia depresyjne na całym świecie [1] około 1/3 nie reaguje na obecnie stosowane terapie [6]. Jedną z głównych przyczyn depresji opornej na leczenie (TRD, *treatment-resistant depression*) jest błędna diagnoza. Przykładowo, u 37% chorych cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) rozpoznaje się depresję nawracającą, co skutkuje 10 latami latencji do momentu rozpoczęcia

## Adres do korespondencji:

Emil Bartosz Rozenek  
Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej  
ul. Komisji Edukacji Narodowej 1  
07–200 Wyszków  
e-mail: e.rozenek@o2.pl

właściwego leczenia podtrzymującego ChAD [7]. Współwystępowanie zaburzeń psychicznych również zwiększa ryzyko lekooporności: przykładowo 1/3 pacjentów nadużywa substancji [8]. Do tego nawet 2/3 pacjentów przerywa leczenie, często nie informując o tym lekarza prowadzącego [9].

Depresja oporna na leczenie jest definiowana jako zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego [1].

### Opis metody

Dokonano przeglądu literatury, przeszukując bazę PubMed przy użyciu różnych kombinacji słów kluczowych: *Esketamine*, *Ketamine*, *Major Depressive Disorder*, *S-Ketamine*, *Treatment-Resistant Depression*, *efficacy*, *safety*. Przeglądu dokonano w marcu 2021. Wykluczono publikacje poświęcone poszukiwaniu wpływu esketaminy na depresję w przebiegu ChAD oraz wpływ leków glutaminergicznych na przebieg schizofrenii i ChAD. Przegląd obejmuje 65 kluczowych publikacji, z których większość to artykuły przeglądowe (w tym aktualne przeglądy systematyczne i metaanalizy) i oryginalne artykuły naukowe, opisy przypadków, a także kilka fragmentów z książek oraz charakterystykę produktu leczniczego esketaminy. Znaczenie układu glutaminergicznego w patofizjologii depresji

Wyniki badań nad patofizjologią zaburzeń nastroju wskazują między innymi na nieprawidłowości w transmisji glutaminergicznej, z towarzyszącą atrofią synaps i dendrytów na obwodach nerwowych [10]. Trzy duże metaanalizy (4346 osób z depresją w porównaniu z 4430 osobami z grupy kontrolnej) wykazały, że geny zaangażowane w synaptyczną neurotransmisję glutaminergiczną są istotnie powiązane z ryzykiem wystąpienia depresji [11]. Badania protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H-MRS) u pacjentów z depresją ujawniły obniżone stężenia glutamianu i glutaminy w grzbietowo-bocznej i innych częściach kory przedczołowej oraz zwiększone stężenie glutamianu w korze potylicznej [12]. Obniżone stężenia glutamianu w korze przedczołowej były skorelowane z ciężkością leczenia i liczbą nieudanych terapii przeciwdepresyjnych, co wskazuje, że nasilenie rozregulowania glutaminergicznego może być powiązane z ciężkością choroby [13]. Pacjenci z TRD wykazują hipoaktywność kory przedczołowej i hiperaktywność ciała migdałowatego. Zaobserwowano, że dożylne podawanie niskich dawek ketaminy (0,2–0,5 mg/kg) odwraca nieprawidłowości w korze przedczołowej oraz dysregulację między układem lim-

bicznym a korą przedczołową już w czasie jednej godziny [14]. Taka szybka odpowiedź przeciwdepresyjna może być kolejnym dowodem na udział układu glutaminergicznego w patofizjologii depresji. Ketamina ma silniejszy wpływ na neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) i ssaczki cel rapamycyny kinazę mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) niż doustne leki przeciwdepresyjne, co również może wyjaśniać szybki początek jej działania [15]. Kompleks białkowy mTORC1 jest pierwszą cząsteczką sygnalizacyjną, regulującą syntezę białek niezbędnych do pobudzenia synaps i wynikających z tego efektów przeciwdepresyjnych. Zwiększa on także produkcję BDNF, co prowadzi do zwiększenia plastyczności mózgu poprzez zwiększenie liczby dendrytów i lepszą transmisję synaptyczną [16].

### Leki działające na receptory glutaminergiczne

Do niedawna uwagę przykładano w głównej mierze do monoaminergicznej koncepcji rozwoju depresji, a leczenie opierano na lekach ingerujących w układy monoamin. W ostatnim czasie zainteresowanie wzbudziła ketamina i inne modulatory glutaminergiczne, dające nadzieję na szybką odpowiedź antydepresyjną przy wykorzystaniu nowatorskiego mechanizmu działania.

Dostępna na rynku ketamina jest mieszaniną racemiczną 1:1 enancjomerów R oraz S i wykazuje skuteczność przeciwdepresyjną oddziaływując antagonizacyjnie na receptor NMDA (N-metylo-D-asparagianu) [17]. Esketaminę, S+ enancjomer ketaminy [18] po raz pierwszy wprowadzono do lecznictwa w 1997 roku [19]. Izomer S, w porównaniu do izomeru R wykazuje słabsze działanie psychotomimetyczne, za to silniejsze działanie przeciwbólowe i znieczulające; powoduje mniejszą senność, sedację i zaburzenia funkcji poznawczych [20] oraz ma większe powinowactwo do receptora NMDA [21].

### Badania z udziałem esketaminy podawanej donosowo

Przedstawione poniżej badania kliniczne z randomizacją dotyczą pacjentów z TRD, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie więcej niż dwoma lekami przeciwdepresyjnymi. Oceniano skuteczność leczenia IN esketaminą przy użyciu Skali Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*). Pacjentom we wszystkich niżej opisanych badaniach, zarówno w grupach poddanych leczeniu esketaminą IN, jak i tych kontrolowanych placebo, dodatkowo podawano leki przeciwdepresyjne — dlatego w niektórych badaniach obserwowano różnie wyrażony efekt terapeutyczny, nawet w grupach otrzymujących placebo. Protokół podawania leków przeciwdepresyjnych

nie różnił się między grupami, dlatego jego opis został poniżej pominięty.

W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy 2 SYNAPSE 1 ( $n = 66$ ) przez pierwsze 2 tygodnie podawano placebo lub IN esketaminę dwa razy w tygodniu w stałej dawce: 28, 56 lub 84 mg [18]. Wykazano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę, tj. zmianę w całkowitym wyniku skali MADRS we wszystkich trzech grupach podwójnie ślepej próby, którym podawano esketaminę, była większa niż w przypadku badanych, którym podawano placebo, z najsilniej wyrażoną zmianą przy zastosowaniu największej dawki (różnica w porównaniu z placebo — esketamina 28 mg:  $-4,2$ ;  $p = 0,02$ ; 56 mg:  $-6,3$ ,  $p = 0,001$ ; 84 mg:  $-9,0$ ;  $p < 0,001$ ). Efekt terapeutyczny wydawał się być zależny od dawki ( $p < 0,001$ ).

W fazie otwartej, czyli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia badania SYNAPSE 1—ustalono wstępną dawkę na 56 mg i na podstawie oceny klinicznej pacjenta dostosowywano kolejne dawki (28–84 mg) z częstotliwością podawania: dwa razy w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie, raz w tygodniu przez kolejne 3 tygodnie, a następnie raz co 2 tygodnie. Wyniki badania sugerują, że zmniejszenie nasilenia objawów depresji może być utrzymane (spadek wyniku MADRS od początku do końca fazy otwartej: SE  $-7,2$ ) przy mniejszej częstotliwości dawkowania esketaminy (co tydzień lub co dwa tygodnie) [22]. Spadek MADRS, jak również wskaźniki remisji i odpowiedzi [response (redukcja nasilenia objawów depresji o co najmniej 50% w stosunku do stanu wyjściowego)] utrzymały się do dwóch miesięcy po zaprzestaniu podawania esketaminy; porównanie danych z dnia zakończenia fazy otwartej i z dnia po dwóch miesiącach od zakończenia badania, to odpowiednio: odpowiedź 61% i 68% oraz remisja 28% i 46% [23].

W kolejnym badaniu fazy 2, SUI2001 ( $n = 66$ ) oceniano zmniejszenie objawów depresji i skłonności samobójczych u pacjentów z ostrym epizodem depresyjnym poddanym leczeniu IN esketaminą. Do badania zakwalifikowano pacjentów z wynikiem w skali MADRS  $> 22$  i z podwyższonym ryzykiem samobójstwa (wg kryteriów MINI) w ciągu ostatnich 24 godzin. Uczestnikom badania podawano IN esketaminę 84 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Grupa stosująca esketaminę miała znaczną poprawę w skali MADRS oceniającej ryzyko samobójstwa w porównaniu z grupą placebo 4h po pierwszej dawce [ $p = 0,002$ ; ES (effect size) = 0,67], ale nie 24h po pierwszej dawce ( $p = 0,129$ ; ES = 0,35) czy po 25 dniach ( $p = 0,143$ ; ES = 0,29) [24].

W badaniu ASPIRE 1 ( $n = 226$ ) [25] i ASPIRE 2 ( $n = 230$ ) [26] podczas 4-tygodniowego badania stałą dawką esketaminy 84 mg dwa razy w tygodniu oceniano skuteczność jej dzia-

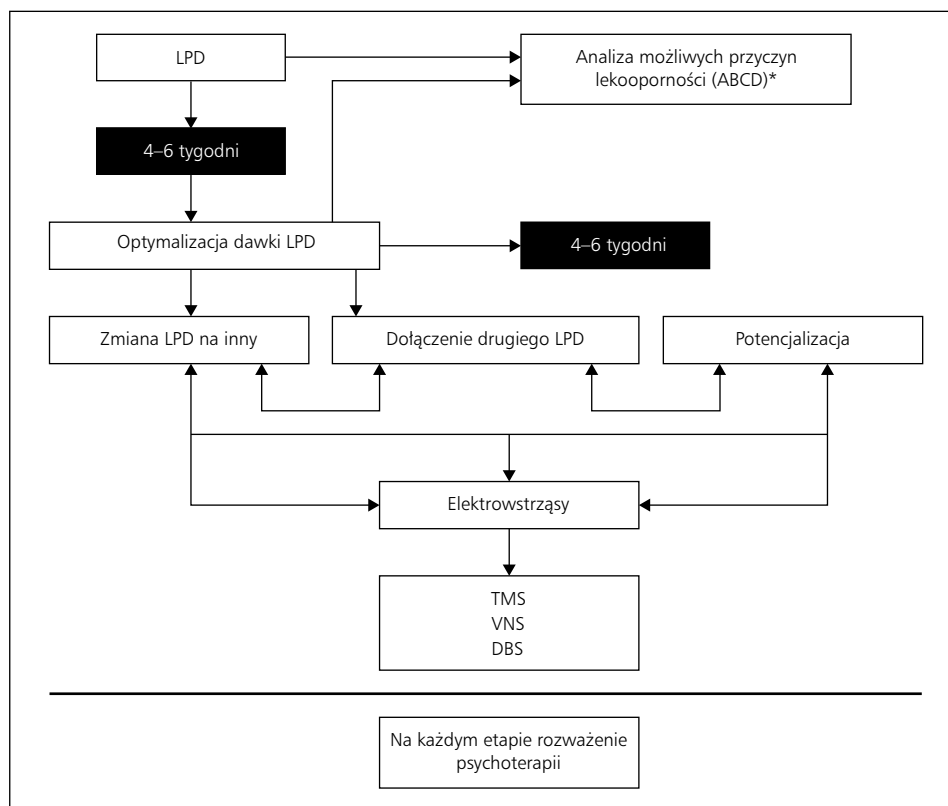
łania u pacjentów ze skłonnościami samobójczymi [25, 26]. W ASPIRE 1 wynik w skali MADRS zmniejszył się po 24h od pierwszej dawki, zarówno w grupie esketaminy, jak i w grupie placebo z przewagą skuteczności dla esketaminy w porównaniu z placebo (zmiana w skali MADRS odpowiednio dla esketaminy i placebo:  $-6,56$  do  $-1,09$ ;  $p = 0,006$ ). Różnica w skuteczności była szczególnie widoczna wśród pacjentów z wcześniejszą próbą samobójczą ( $-9,11$  do  $-1,95$ ) oraz pacjentów z cięższymi objawami depresyjnymi (wynik w skali MADRS powyżej średniej) ( $-10,88$  do  $-2,18$ ) [25]. Również w ASPIRE 2 wyniki leczenia esketaminą przewyższały te z placebo ( $-15,7$  do  $-12,4$ ;  $p = 0,006$ ) po 24h [26]. Reakcja na leczenie (improvement; 20 lub 30% spadek punktacji w skali MADRS w stosunku do pomiaru wyjściowego) była widoczna w obydwu grupach.

Różnica między grupami w obydwu badaniach w zmniejszeniu ryzyka samobójstwa po 24h w Skali ogólnego wrażenia klinicznego, wersja do oceny zagrożenia samobójstwem (CGI-SS-r, *Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Scale*) nie była istotna statystycznie (ASPIRE 1:  $p = 0,107$ ; ASPIRE 2:  $p = 0,379$ ) [25, 26]. W ASPIRE 2 obserwacja pacjentów w 90 dniu od podania pierwszej dawki wykazała wynik w skali CGI-SS-r 0 lub 1 dla 86,3% pacjentów leczonych esketaminą i 76,7% stosujących placebo, co wskazuje brak lub wątpliwe skłonności samobójcze [26].

Rozważając wykorzystanie esketaminy u pacjentów wykazujących duże ryzyko samobójstwa, warto przytoczyć wnioski płynące z opisu przypadku rzucającego światło na możliwość wykorzystania esketaminy w depresji poporodowej — zaburzenia charakteryzującego się dużym współczynnikiem śmiertelności (stanowi około 5–20% zgonów matek w okresie okołoporodowym w krajach o wysokich dochodach i 1–5% w krajach o niskich i średnich dochodach) [27]. W depresji poporodowej (PPD, *postpartum depression*) czas odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne jest dłuższy, a często nie osiąga się pełnej remisji [28]. Opisano przypadek 39-letniej kobiety, która po urodzeniu bliźniaków nie była w stanie opiekować się nowo narodzonymi dziećmi, schudła 10 kg, miała myśli samobójcze i urojenia o aresztowaniu za znęcanie się nad dziećmi. Pacjentkę leczono doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi, bez istotnej poprawy. Dopiero po wykorzystaniu pierwszej dawki esketaminy (0,5 mg/kg podskórnie) zauważono u niej poprawę, a druga taka sama dawka podana tydzień później doprowadziła do remisji myśli samobójczych. W następnym tygodniu podano ostatnią dawkę esketaminy i po kolejnym tygodniu pacjentkę poddano ocenie. Objawy depresji ustąpiły, a pacjentka była w stanie opiekować się dziećmi [29]. W badaniach 3 fazy TRANSFORM [18] oceniano sku-

teczność i bezpieczeństwo stosowania esketaminy przez 28 dni podawanej dwa razy w tygodniu [1, 18]. Badanie TRANSFORM 1 (n = 344) rozpoczęto od dawki 56 mg w obydwu grupach leczonych esketaminą w celu zminimalizowania ryzyka nietolerancji, a następnie od 4. dnia pacjenci kontynuowali leczenie w stałej dawce 56 mg lub 84 mg [30]. Zaobserwowano nieistotną statystycznie poprawę w skali MADRS w porównaniu z placebo w 28 dniu (84 mg: -18,8; placebo: -14,8, p = 0,088), jednak stwierdzono reakcję na leczenie w obydwu grupach [18, 30]. Podobną różnicę wykazała analiza grupy otrzymującej 56 mg esketaminy (-19,0; p = 0,027) [1]. Odnotowano trzy razy więcej rezygnacji z badania przy najwyższej dawce w odniesieniu do najniższej dawki i do placebo (56 mg: 16,4%; 84 mg: 16,4%; placebo: 5,3%) co sugeruje, że zwiększenie dawki z 56 mg do 84 mg od 1 do 4 dnia mogło skutkować gorszą tolerancją na leczenie [18]. W badaniu TRANSFORM 2 (n = 224) przeprowadzono podobny projekt, ale z elastycznym dawkowaniem IN esketaminy 56 lub 84 mg. W ciągu miesiąca 2/3 grupy badawczej osiągnęło maksymalną dozwoloną dawkę 84 mg, zgodnie z oceną kliniczną opartą na skuteczności i tolerancji dla pacjentów. Badanie to wykazało statystycznie istotną przewagę esketaminy nad placebo (po 28 dniach: różnica w MADRS między esketaminą a placebo -4,0; ES = 0,30; spadek w skali MADRS esketamina v placebo: -21,4 v. -17,0). Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 69,3% i 52,5% odpowiednio dla esketaminy i placebo, za to wskaźnik remisji odpowiednio 52,0% i 31,0%. Elastyczna strategia dawkowania mogła doprowadzić do zaobserwowanego statystycznie istotnego wyniku w porównaniu z TRANSFORM 1 [31]. Obserwowano klinicznie istotną różnicę w skali MADRS pomiędzy grupami już 24 godziny po podaniu pierwszej dawki, co potwierdza szybki efekt działania donosowej esketaminy [1]. TRANSFORM 3 (n = 137) zostało przeprowadzone podobnie jak TRANSFORM 2, z wykorzystaniem elastycznego dawkowania. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku 65+. Zaczęto od podania dawki 28 mg (w celu ograniczenia ryzyka nietolerancji) lub placebo, kolejna dawka pozostała niezmienną lub zwiększano ją po określeniu jej skuteczności i tolerancji. Wzięto również pod uwagę wyższy poziom oporności na leczenie, tj. badaniem objęto pacjentów, u których nie powiodło się maksymalnie 8 prób użycia leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z maksymalnie 5 wcześniejszymi próbami stosowania leków przeciwdepresyjnych dozwolonymi w TRANSFORM 1 i 2. Nie osiągnięto znamienności statystycznej; różnica dla zmiany wyniku MADRS między grupami leczenia wyniosła w 28 dniu -4,9 (p = 0,017) dla pacjentów 65-74 lat, -0,4 (p = 0,930) dla

osób powyżej 75 lat, -6,1 (p = 0,006) dla pacjentów z początkiem depresji poniżej 55. rż. i 3,1 (p = 0,407) dla osób powyżej 55. rż., więc zaobserwowano reakcję na leczenie w skali MADRS w grupie pacjentów 65-74 lat i pacjentów z wcześniejszym początkiem depresji (> 55. rż.). Różnice w odpowiedzi i remisji po 28 dniach w grupie esketaminy v. placebo wynosiły odpowiednio 27,0% v. 13,3% oraz 17,5% v. 6,7% [32]. W dwóch badaniach IN esketaminy (SUSTAIN 1 i 2) badano skuteczność leczenia podtrzymującego. W SUSTAIN 1 (n = 705) obserwowano pacjentów, u których uzyskano odpowiedź lub remisję po podaniu esketaminy donosowo przez 16 tygodni leczenia esketaminą, podawaną przez pierwszy miesiąc w fazie indukcji 2 razy w tygodniu (56 lub 84 mg, elastyczne dawkowanie), a następnie te same dawki, które pacjenci otrzymywali pod koniec fazy indukcji, przez 4 tygodnie 1 raz w tygodniu, później w zależności od nasilenia objawów co tydzień lub co 2 tygodnie w fazie optymalizacji. Po 16 tygodniach leczenia esketaminą 297 osób, które osiągnęło stabilną remisję lub stabilną odpowiedź weszło w fazę podtrzymywania leczenia [18]. 297 uczestników ukończyło 16-tygodniową fazę indukcji oraz optymalizacji; 176 z nich uzyskało stabilną remisję (utrzymujący się spadek punktacji w skali MADRS poniżej 12 punktów względem wartości początkowej) i niższy odsetek nawrotów w porównaniu z placebo (26,7% v. 45,3%; p = 0,003; NNT = 6) [1]. Pozostałe 121 osób wykazało stabilną odpowiedź, zaobserwowano również mniej nawrotów w porównaniu z placebo (25,8% v. 57,6%; NNT = 4, p < 0,001). Wyższy odsetek pacjentów ze stabilną odpowiedzią w fazie podtrzymywania leczenia przyjmował 84 mg esketaminy (56 mg: 32,3%; 84 mg: 67,7%), przy czym przez większość czasu badania raz w tygodniu (54,8%) [33]. Esketamina stosowana donosowo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszyła ryzyko nawrotu o 51% wśród pacjentów, którzy osiągnęli stabilną remisję i o 70% wśród tych, którzy uzyskali stabilną odpowiedź w porównaniu z leczeniem przeciwdepresyjnym i placebo [1]. Badanie SUSTAIN 2 (n = 805) obejmowało pacjentów poddawanych terapii podtrzymującej i leczonych IN esketaminą przez okres do jednego roku. Esketaminę (28 mg, 56 mg lub 84 mg) podawano dwa razy w tygodniu w 4-tygodniowej fazie indukcji (z elastycznym dawkowaniem, przy czym rozpoczęto od 28 mg ≥ 65. rż. lub 56 mg < 65. rż.) oraz raz w tygodniu lub co drugi tydzień pacjentom, którzy zareagowali i rozpoczęli 48-tygodniową fazę optymalizacji. W porównaniu do SUSTAIN 1, mniej pacjentów w fazie podtrzymywania leczenia pozostało na wyłącznym dawkowaniu raz w tygodniu (24,0% v. 54,8%) [33, 34]. Pozytywną odpowiedź stwierdzono u 76,5% pacjentów. Średnia zmiana



**Rycina 1.** Algorytm leczenia depresji lekoopornej. Źródło: Leczenie farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających — wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych [1]. Dokładny opis w publikacji źródłowej. LPD — lek przeciwdepresyjny; DBS (*deep brain stimulation*) — głęboka stymulacja mózgu; TMS (*transcranial magnetic stimulation*) — przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; VNS (*vagus nerve stimulation*) — stymulacja nerwu błędnego

w skali MADRS w czasie całego badania wyniosła  $-16,4$ . Współczynnik odpowiedzi nie zmienił się znacząco pod koniec fazy indukcji i podtrzymywania ( $78,4\%$  v.  $76,5\%$ ), za to współczynnik remisji wzrósł z  $47,2\%$  przy końcu fazy indukcji do  $58,2\%$  po zakończeniu fazy podtrzymywania, co sugeruje, że niektóre osoby mogą odnieść dalsze korzyści z długoterminowego leczenia [18, 34].

#### **Dla kogo esketamina?**

W leczeniu TRD po 4–6 tygodniach od rozpoczęcia terapii ocenia się skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego i pierwszym krokiem w razie braku satysfakcjonującej odpowiedzi jest zwiększenie dawki stosowanego leku przeciwdepresyjnego. Jeśli po 2–4 tygodniach ponowna ocena stanu pacjenta będzie niezadowalająca, zmienia się lek przeciwdepresyjny na inny i ocenia jego skuteczność po 4–6 tygodniach. Po tym czasie przy braku odpowiedzi stosuje się algorytmy leczenia depresji lekoopornej (ryc. 1).

Według zaleceń Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, algorytm postępowania w przypadku zastosowania esketaminy polega na potencjalizacji działania leku

przeciwdepresyjnego, dodając do niego jednocześnie esketaminę. Potencjalizacja to jedna z pięciu głównych strategii postępowania w TRD, zaraz obok optymalizacji dawki i czasu przyjmowania leku przeciwdepresyjnego, zmiany leku przeciwdepresyjnego, łączenia leków przeciwdepresyjnych i terapii nefarmakologicznych. Wybór jednej z tych opcji jest zależny od chorób współistniejących, nasilenia objawów depresji, ryzyka popełnienia samobójstwa i czynników środowiskowych [1].

Według opinii niektórych ekspertów istnieją sytuacje kliniczne, w których już na początku terapii warto zaproponować pacjentowi esketaminę jako jedną z alternatyw leczenia TRD; zaliczane są tutaj przypadki ciężkiej depresji z towarzyszącym poczuciem silnego napięcia czy lęku [35]. Jest to istotne z tego względu, że aż  $85\%$  pacjentów z depresją cierpi na zaburzenia lękowe [36].

Esketamina to lek wskazany dla pacjentów aktywnych zawodowo i podejmujących w pracy trudne decyzje, ponieważ znacząco poprawia sprawność funkcji poznawczych i w dłuższej perspektywie poprawia jakość życia [35], pozwalając na szybki powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psycho-

społecznego i zawodowego. Leczenie podtrzymujące SYNAPSE 2 wykazało stabilizację lub polepszenie funkcji poznawczych podczas długotrwałego leczenia [37].

#### **Aplikowanie leku**

Jednorazowy dozownik zawiera 28 mg IN esketaminy — dawkę jednorazową, przypadającą na dwa rozpylenia, po jednym do każdego nozdrza, przy zachowaniu 5 minut odstępu pomiędzy rozpyleniami. Przed podaniem esketaminy pacjent musi wydmuchać nos i odchylić głowę o 45 stopni (pozycja półleżąca) podczas podawania, aby utrzymać lek w jamie nosowej podczas wdechu. Zaleca się oczekiwanie 5 minut między kolejnymi rozpyleniami. Pacjenta obserwuje się przez co najmniej 2 godziny po podaniu ze względów bezpieczeństwa. Standardowo w fazie indukcji przez pierwsze 4 tygodnie terapii produkt przyjmuje się donosowo dwa razy na tydzień (koszt ok. 25 000 zł), następnie w fazie podtrzymującej przez miesiąc raz w tygodniu (ok. 12 000 zł) i później co tydzień lub dwa w zależności od potrzeb (ok. 4000 zł). W przypadku zastosowania większej liczby dawek w trakcie jednej sesji doliczany jest koszt leku około 1000 zł [38]. Niestety, dla zdecydowanej większości osób dotkniętych depresją cena ta jest zbyt wysoka, gdyż lek aktualnie nie jest refundowany w Polsce [39].

#### **Zalety formy donosowej esketaminy**

Podawanie dożylnie ketaminy wiąże się z nieodłącznymi trudnościami zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy, dlatego poszukiwano alternatywy do tej formy podaży leku. Biodostępność po podaniu donosowo (45%) jest wyższa niż po podaniu tabletki doustnej, tabletki podjęzykowej lub czopka (odpowiednio 20%, 30% i 30%). Esketamina podawana donosowo jest szybko wchłaniana przez bogate łożysko naczyniowe w jamie nosa, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ( $T_{max}$ ) w ciągu 10–14 minut od podania [40]. Średnia bezwzględna biodostępność IN esketaminy jest równa bezwzględnej biodostępności ketaminy [41]. W przeciwieństwie do doustnych preparatów esketaminy i ketaminy, IN esketamina nie podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę [42, 43]. IN esketamina wiąże się z białkami osocza w 27% i podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu [40].

Biorąc pod uwagę wszystkie te dowody, można przewidywać, że esketamina podawana donosowo może dawać skuteczność porównywalną z dożylną ketaminą [44] przy lepszym profilu tolerancji.

#### **Przeciwwskazania do stosowania**

Ze względu na możliwość podwyższenia ciśnienia krwi, esketamina nie powinna być stosowana przez osoby

z tętniakami aorty brzusznej, klatki piersiowej, wewnątrzczaszkowymi i obwodowych naczyń tętnicznych oraz u osób z krwotokiem śródmózgowym w wywiadzie. Nie stosujemy jej też w przypadku znanej nadwrażliwości na ketaminę, esketaminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie powinno się jej włączać również u pacjentów cierpiących na ciężką niewydolność wątroby [45] i zaleca się ostrożność u pacjentów z nadużywaniem substancji w wywiadzie.

Do tej pory nie badano wpływu esketaminy na pacjentów w wieku poniżej 18 lat i kobiety w ciąży. Należy zachować ostrożność u pacjentów z obecną lub występującą w przeszłości depresją z objawami psychiatrycznymi, epizodem psychiatrycznym, ChAD lub innymi pokrewnymi zaburzeniami, ponieważ efekty uboczne, takie jak zaburzenia smaku i dysocjacja mogą zaostrzyć objawy psychiatryczne [46].

#### **Krótki przegląd działań niepożądanych**

W badaniu TRANSFORM 1 ( $n = 346$ ) najczęściej obserwowano nudności, zaburzenia dysocjacyjne, zawroty i ból głowy (wymieniono od najczęstsze). Większość działań niepożądanych wynikających z leczenia (TEAE, *Treatment Emergent Adverse Events*) występowała w dniach przyjmowania esketaminy IN. Sklasyfikowano je jako należące do łagodnego lub umiarkowanego stopnia ciężkości i na ogół ustępowały tego samego dnia. Wskaźniki większości z nich były podobne w grupach leczonych dawką 56 mg i 84 mg esketaminy. Zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie się ilości TEAE z przewagą w grupie leczonej dawką 84 mg w odniesieniu do nudności (84 mg: 31,9%; 56 mg: 27,0%; placebo: 10,6%) i zaburzeń dysocjacyjnych (odpowiednio: 27,6%; 26,1%; 3,5%) oraz przewagą w grupie leczonej 56 mg w przypadku zawrotów głowy (22,4%; 27,8%; 8,8%). Odsetek 0,9% pacjentów z grupy 56 mg i 6,0% pacjentów z 84 mg musiało odstawić lek z powodu TEAE [30]. Wzrost ilości TEAE w zależności od dawki potwierdza badanie SYNAPSE 1 ( $n = 33$ ) w przypadku zawrotów głowy (placebo: 3%, 28 mg: 21%, 56 mg: 40% i 84 mg: 47%) i nudności (placebo: 9%, 28 mg: 11 %, 56 mg: 20% i 84 mg: 24%) [23].

U większości uczestników leczonych esketaminą po zaraz po podaniu leku nastąpił chwilowy wzrost ciśnienia krwi, osiągając szczyt po 40 minutach i ustępując w ciągu 1,5h po podaniu; maksymalny wzrost ciśnienia skurczowego wyniósł dla 84 mg: 15,0 mm Hg; 56 mg: 14,3 mm Hg; placebo: 7,2 mm Hg i dla ciśnienia rozkurczowego odpowiednio: 9,4 mm Hg; 8,9 mm Hg i 5,3 mm Hg [30]. W leczeniu podtrzymującym SUSTAIN 1 i SUSTAIN 2 odnotowano podobne TEAE, jak w krótkoterminowych badaniach [30–34]. Również częstość występowania TEAE

u osób w podeszłym wieku, w tym u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, w badaniu TRANSFORM 3 ( $n = 138$ ) [32] nie różniła się znacząco od wyników badań nad młodszymi uczestnikami [23]. Odsetek TEAE nie był wyższy u pacjentów ze współistniejącymi chorobami (w tym chorobami układu krążenia i tarczycy) i/lub przyjmującymi jednocześnie inne leki. W odróżnieniu od badań na młodszej populacji ( $< 65$ . rż.) w trakcie badania TRANSFORM 3 ( $> 65$ . rż.) doszło do epizodów ciężkiego nadciśnienia tętniczego z wartościami przekraczającymi SBP  $\geq 180$  i/lub DBP  $\geq 110$  mm Hg; podwyższone w ten sposób SBP zaobserwowano u 2,8% pacjentów leczonych esketaminą i u 1,5% pacjentów z grupy placebo oraz podwyższone DBP odpowiednio u 9,7% i 4,6% pacjentów. Osoby te zrezygnowały z dalszego udziału w badaniu [32]. W fazie podtrzymywania leczenia w badaniu SUSTAIN 1 tylko 2% pacjentów miało epizod ciężkiego nadciśnienia tętniczego i żaden w grupie placebo [33], zaś w SUSTAIN 2 4,1%. W badaniu SUSTAIN 2 częstość występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego była liczbowo wyższa u pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie (16/220 [7,3%]) w porównaniu z pacjentami bez nadciśnienia (17/582 [2,9%]) [34]. Według badania TRANSFORM 2 ( $n = 227$ ) objawy dysocjacyjne zgłaszane do 40 min. po podaniu esketaminy osłabiły się po wielokrotnym podawaniu leku (w skali dysocjacji CADSS w dniu 1. zmiana o 7,8 pkt i w dniu 25. o 3,5 pkt [31]. Warto w tym miejscu przytoczyć wnioski płynące z przypadku opisanego przez Pereirę i wsp. [47], w którym 64-letnia pacjentka z TRD podczas 4-tygodniowego okresu leczenia elastyczną dawką esketaminy (56 mg lub 84 mg), bezpośrednio po podaniu esketaminy, słuchała wybranej przez siebie muzyki. Zauważyła zwiększoną tolerancję na objawy dysocjacyjne, których zaczęła doświadczać już po 5 min od chwili rozpoczęcia odtwarzania muzyki. Sugeruje to, że muzyka może pomóc złagodzić niepokój i lęk związany z objawami dysocjacyjnymi i pomóc je zaakceptować.

Sedacja została odnotowana jako częsty efekt uboczny. W raporcie FDA zaznaczono, że w populacji geriatrycznej ( $\geq 65$ . rż.) była mniej nasilona i ustępowała wcześniej niż w populacji  $< 65$ . rż. Zarówno doświadczenie sedacji bądź brak sedacji na poprzednich wizytach nie gwarantuje braku wystąpienia tych objawów w przyszłości. Także ich nasilenie, początek i czas w jakim ustąpią może się różnić osobniczo [48].

U pacjentów leczonych esketaminą w żadnym z badań [23–26, 30–34] nie stwierdzono przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego i zapalenia pęcherza moczowego z owrzodzeniem, co opisywano u osób przewlekle nadużywających ketaminę [49, 50]. Nie zgłoszono również prób nadużywania esketaminy [23–26, 30–34].

Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługi maszyn do końca dnia po podaniu esketaminy [38]. Jednak w badaniu przeprowadzonym przez van de Loo i wsp. [51] 26 uczestnikom podano 84 mg IN esketaminy, nie zauważono upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych po upływie 8 godzin od przyjęcia leku.

### Miejsce neurostymulacji w leczeniu TRD

Terapia elektrowstrząsami od dawna uważana jest za podstawę leczenia TRD i ma wysoką skuteczność (71% skuteczność EW w porównaniu z 28% skuteczności paroksetyny oceniane po miesiącu leczenia TRD) [52]. Jej stosowanie jest jednak ograniczone ze względu na konieczność znieczulenia ogólnego, zasoby szpitala, potencjalne skutki uboczne i możliwość stygmatyzowania pacjentów przez środowisko i siebie samych, wynikającą z takiego sposobu leczenia [53].

Podobny problem występuje przy DBS (wykazano po jej zastosowaniu na 66 uczestnikach 39,9% odpowiedzi i 26,3% remisji po roku leczenia) [54] i VNS (z 24 uczestników po roku leczenia wskaźnik odpowiedzi wyniósł 33,3%, a wskaźnik remisji 20,8%) [55]. Dodatkowo odnotowano zwiększoną latencję (3 miesiące) odpowiedzi w porównaniu z tradycyjnymi lekami przeciwdepresyjnymi [54–56]. Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) nie wymaga znieczulenia ogólnego, za to częstotliwość sesji terapeutycznych może stanowić problem dla pacjentów (20–30 w ciągu kilku tygodni). Zastosowanie kliniczne ogranicza również niska dostępność leczenia [57, 58].

### Podsumowanie

Wciąż istnieje wiele wątpliwości dotyczących esketaminy. Nie jest jeszcze pewne, jak często i w jakich dawkach podawać ją pacjentom w celu uzyskania największej skuteczności w TRD. Nadal nie wiadomo, czy gdy pacjent przestanie odpowiadać na leczenie, powinno się zwiększyć dawkę, czy odstawić lek [59].

Brakuje prób porównawczych z innymi lekami wspomagającymi leczenie depresji, takimi jak atypowe leki przeciwpsychotyczne [18]. Istnieje również deficyt badań u osób z chorobami somatycznymi i PPD, gdyż ciężka choroba somatyczna obok karmienia piersią to kryteria wykluczające w większości prowadzonych nad esketaminą badań [60].

Ryzyko popełnienia samobójstwa szacowane na podstawie kryteriów MINI u europejskich pacjentów jest większe w przypadku depresji odpornej na leczenie (68,5% v. 49%) [1]. Dotychczas stosowano benzodiazepiny, chcąc zwiększyć kontrolę nad zachowaniami samobójczymi w początkowym okresie leczenia konwencjonalnymi lekami doustnymi [4]. Esketamina może okazać się lepszym



rozwiązaniem, ponieważ według niektórych ekspertów działa natychmiast, nawet 15 minut od podania, wykazując działanie ograniczające ryzyko samobójstwa [35, 61]. Zły czynnik prognostyczny leczenia depresji, jakim jest brak odpowiedzi na leczenie, w badaniach w populacji w wieku podeszłym [32] może być związany z niską dawką początkową, której nie zastosowano w TRANSFORM 1 i 2 (wiek < 65. rż.) oraz z dłuższym średnim okresem choroby w obecnym epizodzie depresyjnym [62]. Wydaje się również, że późny wiek wystąpienia pierwszych objawów depresji oraz liczne choroby przewlekłe [bazując na CGI-S scores (*Clinical Global Impression — Severity of Illness*), skali ogólnego wrażenia klinicznego mierzącej ciężkość obecnych objawów) sprzyjają wystąpieniu TRD. Także czas trwania badania (4 tygodnie) wydaje się być za krótki, aby uzyskać optymalny efekt u pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ u ponad 80% z nich wskaźniki po 8 tygodniach są podobne do tych u młodszych pacjentów po 4 tygodniach leczenia [32]. Dane z badań nad innymi lekami również przemawiają za zwiększoną skutecznością przy dłuższych okresach leczenia u starszych pacjentów [63, 64].

Ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów po odstawieniu esketaminy (w pierwszym miesiącu obserwowano 49% nawrotów, z czego 1/3 w ciągu pierwszych dwóch tygodni od odstawienia), istnieją obawy o możliwy efekt odstawienia lub odbicia [33]. Jest to jednak mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę fakt, że stężenie esketaminy w osoczu zmniejsza się szybko przez pierwsze 2 do 4 godz., a później bardziej stopniowo (średni okres półtrwania 7-12 godzin), ze stanem stacjonarnym nigdy nie osiągniętym przy przerywanym dawkowaniu. Wskaźnik wczesnych nawrotów jest podobny do tych obserwowanych po zaprzestaniu terapii elektrowstrząsami [65]. Warto zauważyć, że ponad

połowa pacjentów (59%), u których doszło do nawrotu choroby w pierwszym miesiącu po przerwaniu leczenia esketaminą, wymagała cotygodniowego dawkowania, aby utrzymać remisję. Odzwierciedla to wyższą wrażliwość w tej grupie badanych i sugeruje, że nawroty obserwowane w pierwszych tygodniach po przerwaniu leczenia esketaminą powinny być kojarzone z podatnością osobniczą pacjenta, a nie z objawami odstawienia lub odbicia [33]. W niektórych badaniach nad wykorzystaniem esketaminy w TRD, reakcja na leczenie (*improvement*) występowała u pacjentów nie tylko po zastosowaniu esketaminy, ale także w grupie przyjmującej placebo [26, 30–31]. W jednym z badań odnotowano nawet odpowiedź na leczenie [31] (*response*) w grupie przyjmującej placebo. Zauważalna poprawa także w grupach kontrolnych tych badań może wynikać z kombinacji kilku czynników: uczestnicy badania częściej wizytowali w szpitalu oraz spędzali więcej czasu z lekarzami lub innymi pracownikami ochrony zdrowia (czas obserwacji po podaniu leku/placebo to 2h), co przełożyło się na lepszą opiekę nad pacjentem; podawanie leków zawsze pod szpitalną kontrolą oznaczało dokładniejsze przestrzeganie zaleceń lekarskich; zarówno w grupach poddawanych leczeniu esketaminą IN, jak i tych kontrolowanych placebo, dodatkowo podawano doustne leki przeciwdepresyjne [23–26, 30–34].

Chociaż koszt i dostęp do leczenia esketaminą mogą odgrywać rolę dla części pacjentów, dane z badań dotyczące skuteczności esketaminy dają nadzieję dla pacjentów zmagających się z depresją lekooporną i z myślami samobójczymi [35]. Długotrwałe stosowanie esketaminy należy rozważać indywidualnie dla każdego przypadku, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko i korzyści wynikające zarówno z kontynuowania, jak i zaprzestania leczenia [18].

### Streszczenie

*Esketamina otwiera nowy rozdział w walce z depresją oporną na leczenie. Jest ona stosowana coraz chętniej, ponieważ dotychczas stosowane opcje terapeutyczne nie przynoszą w pełni zadowalających rezultatów. Niniejsza praca jest przeglądem najważniejszych informacji na temat skuteczności esketaminy w zwalczaniu objawów depresji, a także oddziaływania tej substancji na układ glutaminianu. W przeglądzie nie zabrakło również krótkiego opisu najczęstszych istotnych działań niepożądanych, z uwzględnieniem różnych etapów terapii, na których mogą się one pojawić.*

*Okazuje się, że odpowiednie oddziaływanie na układ glutaminergiczny zmniejsza objawy depresji. Esketamina podawana donosowo szybko poprawia stan pacjentów z depresją lekooporną i redukuje ryzyko samobójstwa. Nadal prowadzone są długoterminowe badania, których wyniki powinny dostarczyć niezbędnych informacji w celu udoskonalenia tej metody terapeutycznej w depresji lekoopornej.*

**Psychiatria 2021; 18, 4: 289–298**

**Słowa kluczowe:** esketamina, ketamina, depresja, s-ketamina, depresja oporna na leczenie, skuteczność, bezpieczeństwo



## Piśmiennictwo:

- Galecki P, Bliźniewska-Kowalska K. Treatment-resistant depression — recommendations of the National Consultant in the field of psychiatry. *Psychiatria Polska*. 2021; 55(1): 7–21, doi: [10.12740/pp/onlinefirst/115208](https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/115208).
- Eurostat. Household composition statistics. 2020; [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Household\\_composition\\_statistics#More\\_and\\_more\\_households\\_consisting\\_of\\_adults\\_living\\_alone](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Household_composition_statistics#More_and_more_households_consisting_of_adults_living_alone).
- Galecki P, Szulc A. *Psychiatria*. Edra Uran & Partner, Wrocław 2016: 203.
- Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. Depresja – czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia? *Psychiatria*. 2014; 11(3): 141–147.
- Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: 119–138, doi: [10.1146/annurev-publhealth-031912-114409](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409), indexed in Pubmed: [23514317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23514317/).
- Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 369–388, doi: [10.2147/PPA.S29716](https://doi.org/10.2147/PPA.S29716), indexed in Pubmed: [22654508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22654508/).
- Baethge C, Tondo L, Bratti IM, et al. Prophylaxis latency and outcome in bipolar disorders. *Can J Psychiatry*. 2003; 48(7): 449–457, doi: [10.1177/070674370304800704](https://doi.org/10.1177/070674370304800704), indexed in Pubmed: [12971014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971014/).
- Davis LL, Frazier E, Husain MM, et al. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR\*D cohort. *Am J Addict*. 2006; 15(4): 278–285, doi: [10.1080/10550490600754317](https://doi.org/10.1080/10550490600754317), indexed in Pubmed: [16867922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16867922/).
- Peveler R, George C, Kinmonth AL, et al. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 1999; 319(7210): 612–615, doi: [10.1136/bmj.319.7210.612](https://doi.org/10.1136/bmj.319.7210.612), indexed in Pubmed: [10473477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10473477/).
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016; 22(3): 238–249, doi: [10.1038/nm.4050](https://doi.org/10.1038/nm.4050), indexed in Pubmed: [26937618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937618/).
- Lee PH, Perlis RH, Jung JY, 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](https://doi.org/10.1038/tp.2012.95), indexed in Pubmed: [23149448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149448/).
- Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017; 81(10): 886–897, doi: [10.1016/j.biopsych.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005), indexed in Pubmed: [27449797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449797/).
- Arnone D, Mumuni AN, Jauhar S, et al. Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(8): 1109–1117, doi: [10.1016/j.euroneuro.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.016), indexed in Pubmed: [26028038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028038/).
- Li CT, Chen MH, Lin WC, et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Hum Brain Mapp*. 2016; 37(3): 1080–1090, doi: [10.1002/hbm.23085](https://doi.org/10.1002/hbm.23085), indexed in Pubmed: [26821769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26821769/).
- Moylan S, Maes M, Wray NR, et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(5): 595–606, doi: [10.1038/mp.2012.33](https://doi.org/10.1038/mp.2012.33), indexed in Pubmed: [22525486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525486/).
- Ignácio ZM, Réus GZ, Arent CO, et al. New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressant drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(5): 1280–1290, doi: [10.1111/bcp.12845](https://doi.org/10.1111/bcp.12845), indexed in Pubmed: [26613210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613210/).
- Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, et al. APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(10): 950–966, doi: [10.1176/appi.ajp.2015.15040465](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465), indexed in Pubmed: [26423481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423481/).
- Swainson J, Thomas RK, Archer S, et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(10): 899–911, doi: [10.1080/14737175.2019.1640604](https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1640604), indexed in Pubmed: [31282772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31282772/).
- Himmelseher S, Pfenninger E. [The clinical use of S-(+)-ketamine — a determination of its place]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998; 33(12): 764–770, doi: [10.1055/s-2007-994851](https://doi.org/10.1055/s-2007-994851), indexed in Pubmed: [9893910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9893910/).
- Andrade C. Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(6): e674–e677, doi: [10.4088/JCP.17f11681](https://doi.org/10.4088/JCP.17f11681), indexed in Pubmed: [28682536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682536/).
- Domino EF, Warner DS. *Anesthesiology*. 2010; 113: 678–684. 2010.
- Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. Relapse prevention in treatment-resistant major depressive disorder with rapid-acting antidepressants. *Adv Pharmacol*. 2020; 89: 237–259, doi: [10.1016/bs.apha.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.05.002), indexed in Pubmed: [32616208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616208/).
- Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, 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): 139–148, doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.3739](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739), indexed in Pubmed: [29282469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282469/).
- Palmer BA, Richardson EJ, Heesacker M, et al. Public Stigma and the Label of Gambling Disorder: Does it Make a Difference? *J Gamb Stud*. 2018; 34(4): 1281–1291, doi: [10.1007/s10899-017-9735-x](https://doi.org/10.1007/s10899-017-9735-x), indexed in Pubmed: [29243011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243011/).
- Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020; 81(3): 22–31, doi: [10.4088/JCP.19m13191](https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191), indexed in Pubmed: [32412700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412700/).
- Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021; 24(1): 22–31, doi: [10.1093/ijnp/pyaa068](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068), indexed in Pubmed: [32861217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861217/).
- Khalifeh H, Hunt IM, Appleby L, et al. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(3): 233–242, doi: [10.1016/S2215-0366\(16\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00003-1), indexed in Pubmed: [26781366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781366/).
- Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10093): 480–489, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31264-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31264-3), indexed in Pubmed: [28619476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619476/).
- Machado C, Lacerda ALT, Bressan RA, et al. Esketamine for Postpartum Suicidality. *Biol Psychiatry*. 2021; 89(6): e35–e36, doi: [10.1016/j.biopsych.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.09.009), indexed in Pubmed: [33268031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268031/).
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, 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](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039), indexed in Pubmed: [31290965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290965/).
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, 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](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172), indexed in Pubmed: [31109201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109201/).
- Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020; 28(2): 121–141, doi: [10.1016/j.jagp.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008), indexed in Pubmed: [31734084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734084/).
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, 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](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189), indexed in Pubmed: [31166571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166571/).
- Wajs E, Aluisio L, Holder R, 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), doi: [10.4088/JCP.19m12891](https://doi.org/10.4088/JCP.19m12891), indexed in Pubmed: [32316080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316080/).
- Murawiec S. Usłyszeć od pacjenta: „Darowała mi Pani kolejne życie” Wywiad z dr Jolantą Klemens. *Psychiatria*. 2021; 18(2): 159–162, doi: [10.5603/psych.2021.0009](https://doi.org/10.5603/psych.2021.0009).

36. Tiller J. Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia*. 2013; 199(56), doi: [10.5694/mja12.10628](https://doi.org/10.5694/mja12.10628).
37. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16(9): 2111–2117, doi: [10.1017/S1461145713000485](https://doi.org/10.1017/S1461145713000485), indexed in Pubmed: [23683309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683309/).
38. Esketamina - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
39. Wilkinson ST, Howard DH, Busch SH. Psychiatric Practice Patterns and Barriers to the Adoption of Esketamine. *JAMA*. 2019; 322(11): 1039–1040, doi: [10.1001/jama.2019.10728](https://doi.org/10.1001/jama.2019.10728), indexed in Pubmed: [31373610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373610/).
40. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 2003; 24(1): 37–43, doi: [10.1002/bdd.336](https://doi.org/10.1002/bdd.336), indexed in Pubmed: [12516077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12516077/).
41. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. 2016; 10: 612, doi: [10.3389/fnhum.2016.00612](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612), indexed in Pubmed: [27965560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965560/).
42. Chong C, Schug SA, Page-Sharp M, et al. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: Preliminary findings from a three-way randomized, crossover study. *Clin Drug Investig*. 2009; 29(5): 317–324, doi: [10.2165/00044011-200929050-00004](https://doi.org/10.2165/00044011-200929050-00004), indexed in Pubmed: [19366273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366273/).
43. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, et al. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(4): 441–447, doi: [10.1007/s00228-015-1826-y](https://doi.org/10.1007/s00228-015-1826-y), indexed in Pubmed: [25724645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724645/).
44. Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(12): 970–976, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.03.026](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026), indexed in Pubmed: [24821196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821196/).
45. Janssen Pharmaceuticals. (2019). Spravato, ulotka dołączona do opakowania . <https://www.janssenlabels.com/package-insert/productmonograph/prescribing-information/SPRAVATO-pi.pdf> (2019).
46. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal Esketamine (SpravatoTM) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. *PT* 2019; 44(6): 340-375.
47. Pereira S, Brennan E, Patel A, et al. Managing dissociative symptoms following the use of esketamine nasal spray: a case report. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021; 36(1): 54–57, doi: [10.1097/YIC.0000000000000327](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000327), indexed in Pubmed: [32804743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804743/).
48. FDA report on esketamine for treatment resistant depression. 2019. <https://www.fda.gov/media/121376/download>.
49. Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007; 69(5): 810–812, doi: [10.1016/j.urology.2007.01.038](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.038), indexed in Pubmed: [17482909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482909/).
50. Tsai JH, Tsai KB, Jang MY. Ulcerative cystitis associated with ketamine. *Am J Addict*. 2008; 17(5): 453, doi: [10.1080/10550490802266243](https://doi.org/10.1080/10550490802266243), indexed in Pubmed: [18770091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18770091/).
51. van de Loo AJ, Bervoets AC, Mooren L, et al. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017; 234(21): 3175–3183, doi: [10.1007/s00213-017-4706-6](https://doi.org/10.1007/s00213-017-4706-6), indexed in Pubmed: [28755104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28755104/).
52. Folkerts HW, Michael N, Tölle R i wsp. *Acta. Psychiatr. Scand*. 1997; 96(5): 334-342.
53. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9360): 799–808, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5), indexed in Pubmed: [12642045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12642045/).
54. Berlim MT, McGirr A, Van den Eynde F, et al. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014; 159: 31–38, doi: [10.1016/j.jad.2014.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.016), indexed in Pubmed: [24679386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679386/).
55. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(3): 273–281, doi: [10.1097/JCP.0b013e3181db8831](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181db8831), indexed in Pubmed: [20473062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473062/).
56. Martin JLR, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry*. 2012; 27(3): 147–155, doi: [10.1016/j.eurpsy.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.07.006), indexed in Pubmed: [22137776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137776/).
57. Cao Xu, Deng C, Su X, et al. Response and Remission Rates Following High-Frequency vs. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Over Right DLPFC for Treating Major Depressive Disorder (MDD): A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind Trials. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 413, doi: [10.3389/fpsy.2018.00413](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00413), indexed in Pubmed: [30245641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30245641/).
58. Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, et al. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*. 2019; 12(1): 119–128, doi: [10.1016/j.brs.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.10.001), indexed in Pubmed: [30344109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344109/).
59. Schatzberg AF. A Word to the Wise About Intranasal Esketamine. *Am J Psychiatry*. 2019; 176(6): 422–424, doi: [10.1176/appi.ajp.2019.19040423](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19040423), indexed in Pubmed: [31109197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109197/).
60. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martín-Santos R, et al. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. 2018; 32(5): 411–420, doi: [10.1007/s40263-018-0519-3](https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3), indexed in Pubmed: [29736744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736744/).
61. Muller J, Pentylala S, Dilger J, et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016; 6(3): 185–192, doi: [10.1177/2045125316631267](https://doi.org/10.1177/2045125316631267), indexed in Pubmed: [27354907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354907/).
62. Mynors-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med*. 1997; 27(3): 731–736, doi: [10.1017/s0033291796004126](https://doi.org/10.1017/s0033291796004126), indexed in Pubmed: [9153693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9153693/).
63. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(4): 215–223, doi: [10.1097/YIC.0b013e3283542457](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457), indexed in Pubmed: [22572889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572889/).
64. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(10011): 2404–2412, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00308-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00308-6), indexed in Pubmed: [26423182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423182/).
65. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(10): 1299–1307, doi: [10.1001/jama.285.10.1299](https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1299), indexed in Pubmed: [11255384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11255384/).