

# Gydymui atsparios depresijos gydymo esketamino nosies purškalu praktinės rekomendacijos: fundamentalus mokslas, įrodymais pagrįstos žinios ir ekspertų rekomendacijos

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.  
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2020 Nov 12;1-15.

Siegfried Kasper<sup>a</sup>, Wiesław J. Cubała<sup>b</sup>, Andrea Fagiolini<sup>c</sup>, Josep A. Ramos-Quiroga<sup>d,e,f,g</sup>, Daniel Souery<sup>h</sup> and Allan H. Young<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Smegenų tyrimų centras, Vienos medicinos universitetas, Viena, Austrija

<sup>b</sup> Psichiatrijos klinika, Medicinos fakultetas, Gdanskio Medicinos Universitetas, Gdanskas, Lenkija

<sup>c</sup> Molekulinės medicinos katedra, Sienos universitetas, Siena, Italija

<sup>d</sup> Psichiatrijos klinika, Vall d'Hebron Universitetinė ligoninė, Barselona, Ispanija

<sup>e</sup> Psichiatrijos, psichinės sveikatos ir priklausomybės ligų tyrimų grupė, Vall d'Hebron tyrimų institutas (VHIR), Barselona, Ispanija

<sup>f</sup> Psichikos sveikatos biomedicininų tyrimų centras (CIBERSAM), Barselona, Ispanija

<sup>g</sup> Psichiatrijos ir teismo medicinos skyrius, Barcelonos autonominis universitetas, Barselona, Ispanija

<sup>h</sup> Europos psichologinės medicinos centras, Psy Pluriel, Briuselis, Belgija

<sup>i</sup> Psichologinės medicinos katedra, Londono Karališkasis Koledžas, Londonas, Didžioji Britanija

## SANTRAUKA

**Tikslai.** Nepaisant prieinamų gydymui atsparios depresijos (GAD) gydymo galimybių, įrodymais pagrįstų ir efektyvių gydymo galimybių skaičius šiai sunkiai gydomai populiacijai, yra ribotas. Esketamino nosies purškalas, intranasalinis N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato receptorių antagonistas, yra naujas, greito poveikio gydomasis preparatas šiai pacientų populiacijai. Šiame rankraštyje pateikiamos ekspertų rekomendacijos dėl esketamino nosies purškalo praktinių vartojimo aspektų.

**Metodai.** Šešių Europos depresinio sutrikimo (DS) ir GAD ekspertų grupė, turinti klinikinės, pacientų gydymo esketamino nosies purškalu, patirties, pirmiausia parengė praktines rekomendacijas, vėliau internetinio susitikimo metu jas koregavo ir balsavo, taip priimdami bendro sutarimo pareiškimus.

**Rezultatai.** Galutiniai sutarimo pareiškimai apima ne tik veiksnius, kuriuos reikia įvertinti prieš pradant gydymą esketamino nosies purškalu, pacientams, sergantiems GAD, bet ir specialias gaires gydytojams, apie preparato skyrimo metodiką ir būklės stebėjimą po skyrimo.

**Išvados.** Esketamino nosies purškalas yra naujas, greito poveikio preparatas, pacientams, sergantiems GAD, kuriems ankstesni keli gydymai buvo neefektyvūs. Čia pateikiamos rekomendacijos remiasi autorių klinikine patirtimi ir esamais literatūros duomenimis; ateityje, reali gydymo esketamino nosies purškalu patirtis, papildys turimas žinias apie šį gydymą pacientams, sergantiems GAD. Gairėse pateikiamos praktinės rekomendacijos gydytojams, kurie nėra susipažinę su esketamino nosies purškalu.

Adresas susirašinėti: Siegfried Kasper, Center for Brain Research, Medical University Vienna, Spitalgasse 4, Vienna, 1090, Austria, el. paštas: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

## ĮVADAS

Depresinis sutrikimas (DS) yra kompleksinė ir sekinanti liga, 2017 m. paveikusi daugiau nei 25,8 milijonus žmonių visame pasaulyje (Liu ir kt., 2020). Nepaisant didelės antidepresantų pasirinkimo galimybės DS gydyti (Bauer ir kt., 2019), šios ligos kompleksiskumas daugeliui pacientų apsunkina remisijos pasiekimo galimybę (Trivedi ir Daly 2008); maždaug 30 proc. pacientų nestebimas atsakas į gydymą antidepresantais (Al-Harbi 2012). DS gydymo galimybės yra ribotos dėl uždelstos antidepresantų veikimo pradžios, anksti pasireiškiančių nepageidaujamų poveikių (Kaur ir kt., 2019) ir mažo atsako į gydymą antidepresantais dažnio (Gaynes ir kt., 2008). Todėl atsirado greito poveikio ir efektyvaus GAD gydymo poreikis (Duman ir kt., 2016).

DS patofiziologijos tyrimai aprašo glutamaterginės transmisijos sutrikimus, kur N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato receptoriai nustatyti kaip galimas farmakoterapijos taikynys DS ir kitų nuotaikos sutrikimų gydymui (Mathews ir kt., 2012). Ketaminas, glutamato receptorių antagonistas, yra nekonkurencinis, didelio afiniteto NMDA receptorių antagonistas, yra vartojamas ne pagal patvirtintas indikacijas (angl. „off-label“) dėl greitai pasireiškiančio antidepresinio poveikio (Kraus ir kt., 2017). Tačiau ketamino vartojimas kaip gydymosi terapijos yra ribotas, dėl piktnaudžiavimo juo rekreaciniais tikslais, kuomet esant kartotiniam vartojimui atsiranda priklausomybės išsivystymo rizika (Kraus ir kt., 2017). Esketaminas, raceminis ketamino S-enantiomeras, turi keturis kartus didesnę afinitetą NMDA receptoriams nei R-enantiomeras (Muller ir kt., 2016). Esketamino nosies purškalo (Spravato®) yra glutamato receptorių antagonistas, kuris selektyviai blokuoja NMDA receptorius, esančius ant gama aminosviesto rūgšties (GARS) slopinančių interneuronų, taip sukeldamas glutamato išskyrimo padidėjimą (Kadriu ir kt., 2019). Klinikiniai tyrimai parodė, jog esketamino nosies purškalo sukėlė greitą antidepresinį poveikį (mažiausių kvadratų metodu nustatytas Montgomery-Åsberg depresijos vertinimo skalės, [MADRS] pokytis balais  $-3,3$  [95 proc. PI:  $-5,75$ ,  $-0,85$ ] 24 valandos po pirmosios dozės) pacientams, sergantiems GAD (1 lentelė). Esketamino nosies purškalo, 2019 m. buvo pirmasis, JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. FDA), GAD gydymui patvirtintas glutamaterginę transmisiją veikiantis vaistinis preparatas (Kaur ir kt., 2019). Europos vaistų agentūra (angl. EMA) vėliau patvirtino esketamino nosies purškalo vartojimą kartu su selektyviuoju serotonino reabsorbcijos inhibitoriumi (SSRI) arba serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriumi (SNRI) suaugusiems, sergantiems gydymui atspariu DS, kuriems nepasireiškė atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019). Pradinė rekomenduojama dozė suaugusiems  $<65$  metų amžiaus yra 56 mg,  $\geq 65$  metų amžiaus ir Japonų kilmės suaugusiems yra 28 mg (EMA 2019). Šios rekomendacijos skiriasi nuo FDA patvirtintų indikacijų, kurios nenurodo specifinės antidepresanto klasės ir nesėkmingo gydymo atvejų skaičiaus, norint nustatyti GAD ir rekomenduojama 56 mg dozė visoms pacientų grupėms, kartu su vartojimu antidepresantu (FDA 2019b).

Europoje, esketamino nosies purškalo yra pripažintas kaip veiksmingas GAD gydymo metodas, pasižymintis kitokiu

saugumo profiliu, ir skirtingu nuo esamų antidepresantų (Carvalho ir kt., 2016) – intranazaliniu vartojimo būdu (EMA 2019). Šio rankraščio tikslas yra pateikti praktines esketamino nosies purškalo vartojimo rekomendacijas ir taip palengvinti klinikinių sprendimų priėmimą dėl pacientų, sergančių GAD, gydymo.

## METODAI

Šį rankraštį parengė šeši Europos DS ir GAD ekspertai, turintys gydymo esketamino nosies purškalo klinikinės patirties. Rekomendacijų rengimo metu, šie ekspertai jau turėjo kelerių metų, daugiau nei 120 pacientų gydymo esketamino nosies purškalu, patirtį.

Autoriai sutiko parengti tikslinės pacientų grupės nustatymo ir jų gydymo esketamino nosies purškalu praktines rekomendacijas sutarimo pareiškimų forma, remiantis klinicine patirtimi ir literatūros duomenimis apie GAD gydymą. Visi autoriai sutarė dėl keturių temų, kurios aptariamos šiame rankraštyje – jos buvo aptartos, peržiūrėtos ir patvirtintos visų autorių.

Pirmiausiai autoriai praktines rekomendacijas aptarė bendro internetinio susitikimo metu ir elektroniniais laiškais, vėliau jas koreguodami ir balsuodami, taip parengdami bendro sutarimo pareiškimus (šis procesas nebuvo anonimiškas). Buvo šios šešios balsavimo galimybės: „visiškai sutinku“, „dažniausiai sutinku“, „šiek tiek sutinku“, „kiek nesutinku“, „dažniausiai nesutinku“ ir „visiškai nesutinku“. Autoriai vieningai „visiškai sutiko“ su 5 iš 11 pareiškimų. Dėl likusių pareiškimų autoriai balsavo arba „visiškai sutinku“, arba „dažniausiai sutinku“, o tik už vieną pareiškimą, vienas autorius balsavo „šiek tiek sutinku“. Visi autoriai peržiūrėjo ir patvirtino posėdžio ataskaitą, kurioje apibendrinti esminiai posėdžio metu aptarti punktai ir koreguoti sutarimo pareiškimai.

Autoriai gavo paramą iš medicininės literatūros rašymo agentūros (finansuota „Janssen Pharmaceutica NV“), kuri palengvino procesą ir parengė sutarimo pareiškimus bei rankraštį, remdamasi autorių nurodymais. Šis rankraštis buvo parengtas remiantis gerąja leidybos praktika (angl. Good Publications Practice, GPP3; Battisti ir kt., 2015). „Janssen Pharmaceutica NV“ tiesiogiai ar netiesiogiai nedalyvavo kuriant sutarimo pareiškimus, temas ar rankraštį.

## REZULTATAI

### Praktinės rekomendacijos gydytojams, skiriantiems esketamino nosies purškala

Pateikiame sutarimo pareiškimus dėl pacientų, sergančių GAD, gydymo esketamino nosies purškalu aspektų, aktualių prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo. Pareiškimuose nuo 1 iki 4, pateikiamos rekomendacijos, apie veiksnius, į kuriuos reikia atsižvelgti prieš pradėdant gydymą; pareiškimuose nuo 5 iki 11 pateikiami gydymo esketamino nosies purškalu ypatumai ir rekomendacijos dėl klinikinio būklės stebėjimo po gydymo.

### Skirtingi gydymui atsparios depresijos aspektai

(1) GAD yra sudėtingas, daugialypis sutrikimas, susijęs su daugybe neurobiologinių, genetinių, klinikinių ir psichosocialinių veiksnių

GAD patofiziologija susijusi su daugybe struktūrinių ir

1 lentelė. Pacientų, sergančių GAD, gydymo esketamino nosies purškalu, 3 fazės klinikinių tyrimų santrauka

Klinikinis tyrimas	Tyrimo metodika	Esketamino nosies purškalo + AD, n	Placebo + AD, n	Esminiai rezultatai
ESKETINTRD3001 NCT02417064 (Fedgchin ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	231	113	Statistiškai reikšmingo MADRS balų pokyčio tarp prieš vartojimą ir 28 dienos po vartojimo, lyginant su placebo, nenustatyta (p=0,088).
ESKETINTRD3002 NCT02418585 (Popova ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	115	109	Pasireiškė greitas antidepresinis poveikis po 24 val. po pirmos dozės suvartojimo (mažiausių kvadratų metodu nustatytas MADRS balų pokytis –3,3 [95 proc. PI: –5,75, –0,85]. Reikšmingas MADRS balų pokytis tarp prieš ir po 28 dienų po esketamino nosies purškalo vartojimo, lyginant su placebo (p=0,020).
ESKETINTRD3005 NCT02422186 (Ochs-Ross ir kt., 2020)	Senyvų (≥65 metų amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės tyrimas	72	65	Statistiškai reikšmingo MADRS balų pokyčio tarp prieš vartojimą ir 28 dienos po esketamino nosies purškalo vartojimo, lyginant su placebo, nenustatyta (p=0,059) Esketamino nosies purškalo grupėje atsako į gydymą ir remisijos dažniai buvo didesni, palyginti su placebo grupe.
ESKETINTRD3003 NCT02493868 (Daly ir kt., 2019)	Suaugusių (18–64 m. amžiaus), sergančių GAD, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, nutraukimo tyrimas	619 <sup>a</sup>	145	Esketamino nosies purškalo 51 proc. sumažino atkryčio riziką pacientams, pasiekusiems stabilią remisiją (p=0,003) ir 70 proc. pacientams, kuriems buvo stabilus atsakas į gydymą (p≤0,001), palyginti su placebo.
ESKETINTRD3004 NCT02497287 (Wajs ir kt., 2020)	Suaugusių ir senyvo amžiaus pacientų, sergančių GAD, atviras saugumo tyrimas	802 <sup>b</sup>	–	Suaugę ir senyvo amžiaus pacientai ilgalaikį gydymą esketamino nosies purškalu toleravo gerai. NP, pasireiškę 1 metų laikotarpyje po gydymo, sutapo su trumpalaikių 2 ir 3 fazių klinikinių tyrimų metu pasireiškusiems NP. Nustatytas mažas nutraukimo dėl NP dažnis ir mažas sunkių NP dažnis. Daugelis NP buvo nuo lengvo iki vidutinio sunkumo.

AD: antidepresantas; NP: nepageidaujamas poveikis; PI: pasikliautinis intervalas; MADRS: Montgomery-Asberg Depresijos vertinimo skalė, angl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; GAD: gydymui atspari depresija; n – tiriamųjų skaičius

a Įtraukti 182 pacientų iš ESKETINTRD3001 ir ESKETINTRD3002 tyrimų, duomenys.

b Įtraukti 111 pacientų iš ESKETINTRD3005 tyrimo, duomenys (55 pacientai esketamino nosies purškalo grupėje ir 56 pacientai placebo grupėje; Doherty ir kt., 2020).

neurobiologinių veiksnių. Pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su gliukokortikoidų ir mineralokortikoidų receptorių disbalansu ir didele kortizolio koncentracija, pacientams, sergantiems GAD (Juruena ir kt., 2009). Taip pat, pacientams, sergantiems GAD, nustatytas sustiprėjęs uždegiminis atsakas, pasireiškiantis dideliais interleukino (IL)-6, IL-8, naviko nekrozės faktoriaus, C reaktyvaus baltymo ir makrofagų uždegimo baltymo-1 kiekiais (Strawbridge ir kt., 2019). Struktūrinės GAD charakteristikos apima baltosios medžiagos pakitimus smegenelėse, kurie susiję su klinikiniais GAD simptomais, pvz.: kognityvinių funkcijų sutrikimu (Peng ir kt., 2013). Sergantiems GAD, nustatyti funkciniai neuronų ryšių pokyčiai (Hahn ir kt., 2019) medialiniame-frontoparietaliniame tinkle (angl. default mode network), kurie buvo susiję su depresijos simptomų sunkumu (Yan ir kt., 2019). Pakitimai uodeguotame branduolyje ir parietalinės baltosios medžiagos neuronų aksonų pluoštuose, taip pat siejami su GAD simptomais (Klok ir kt., 2019). Šios neurobiologinės charakteristikos, streso ir uždegiminis atsakas siejami su GAD, atspindi daugialypę šio sutrikimo

patofiziologiją.

Specifiniai genai siejami su padidėjusia GAD rizika, tačiau literatūros duomenys šia tema yra riboti ir tyrimų rezultatai tarpusavyje skiriasi. Manoma, kad serotonino transporterio promotoriaus geno trumpojo alelio polimorfizmas sukelia serotoninerginės sistemos pokyčius, kas lemia atsparumą SSRI (Coplan ir kt., 2014). Tiksliau, trumpasis alelis sumažina serotonino transporterio, kuris yra SSRI poveikio taikynys, geno transkripciją (Lesch ir kt., 1996). Taip pat, kelių atskirų genų nukleotidų polimorfizmai, susiję su serotonineragine sistema, nustatyti ir sergantiems GAD (Bartova ir kt., 2019), pvz.: CREB1, BDNF ir 5HTR2A (Schosser ir kt., 2012). Tyrimų, pateikiančių duomenis apie GAD genetinį kompleksumą ir jo poveikį antidepresantų veiksmingumui, kiekis yra ribotas (Fabbri ir kt., 2019); reikalingi tolesni tyrimai.

Tam tikros klinikinės charakteristikos taip pat siejamos su GAD, įskaitant gretutinius susirgimus, dabartinio depresijos epizodo ypatybes ir simptomus, paciento ligos ir gydymo istoriją. Komorbidinės psichiatrinės ir somatinės ligos gali padidinti GAD išsivystymo riziką (Kornstein ir

Schneider 2001), įskaitant nerimo sutrikimus, priklausomybės ligas ir asmenybės sutrikimus, bei neurodegeneracines, neurovaskulines ir autoimunines ligas (Bennabi ir kt., 2019). Dabartinio depresijos epizodo ypatybės ir simptomatika gali būti susiję su ilgesne GAD epizodo trukme ir epizodo pasikartojimu. Nurodomi šie įtakojantys veiksniai: dabartinio depresijos epizodo sunkumas ir trukmė, ankstyva ligos pradžia (Bennabi ir kt., 2019), melancholiniai broožai (Jaffe ir kt., 2019) ar savižudybės rizika (Souery ir kt., 2007), kuri siejama su „Val66Met“ ir „rs10501087“ polimorfizmais (Schosser ir kt., 2017). Paciento ligos ir gydymo istorijos ypatybės, siejamos su didesne GAD išsivystymo rizika yra neigiamos vaikystės patirtys (Tunnard ir kt., 2014), ankstesnių depresijos epizodų skaičius (Bartova ir kt., 2019), trauminiai ar stresogeniniai gyvenimo įvykiai, ankstesnių epizodų gydymo metu nepasiekta remisija ar pasiekta tik dalinė remisija (Murphy ir kt., 2017). Manoma jog šie klinikiniai veiksniai prisideda prie didesnės GAD išsivystymo rizikos, dar labiau padidindami šios ligos kompleksiskumą.

(2) Yra daugybė skirtingų GAD apibrėžimų; tačiau šiame kontekste, norint priimti klinikinius sprendimus, pateikiamas praktinis GAD apibrėžimas: „nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant adekvačiai gydymo trukmei ir medikamento dozei, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019), kuris sutampa su EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013).

Šiuo metu nėra vieno, visuotinai pripažinto, klinikinio GAD apibrėžimo. Plačiausiai naudojami GAD apibrėžimai remiasi mažiausiai dvejomis gydymo nesėkmėmis, neatsižvelgiant į medikamentų klasę (Bartova ir kt., 2019; Brown ir kt., 2019). Remiantis autorių patirtimi, taip gali būti dėl to, kad vienos gydymo nesėkmės slenkstis, nustatyti GAD, būtų per žemas. Nepaisant to, neseniai atlikta sisteminė apžvalga nustatė 155 skirtingus GAD apibrėžimus; tačiau daugelio apibrėžimų kriterijai persidengė ar/ir buvo remiamasi gydytojo nuomone, o ne validuotu apibrėžimu (Brown ir kt., 2019). Įdomu tai, kad klinikinių tyrimų metu naudojami GAD apibrėžimai taip pat skiriasi; sisteminė apžvalga nustatė, jog tik 17 proc. intervencinių tyrimų GAD apibrėžė remiantis mažiausiai dvejomis gydymo nesėkmėmis (Gaynes ir kt., 2020). Šie duomenys pabrėžia GAD apibrėžčių įvairovę tiek klinikinėje praktikoje, tiek moksliniuose tyrimuose.

GAD apibrėžties nepastovumas gali būti aiškinamas daugeliu veiksnių. Terminologija gali būti paini, pavyzdžiui, anglų kalboje GAD apibūdinama skirtingais terminais: „treatment-resistant depression“ ir „treatment-refractory depression“. „Treatment-resistant depression“ apibrėžimas remiasi dvejomis gydymo antidepresantais nesėkmėmis, o „treatment-refractory depression“ apibrėžimas remiasi trejomis ir daugiau gydymo nesėkmėmis, įskaitant ir elektros impulsų terapiją (EIT) (Kasper ir Frazer 2019). Be to, „pseudorezistentiškumas“ gali atsirasti, kuomet atsparumas gydymui atsiranda dėl klaidingai nustatytos diagnozės, individualių gydytojų skirtumų (Murphy ir kt., 2017), neadekvačios antidepresantų dozės ir gydymo trukmės ar gydymo režimo nesilaikymo (Dold ir kt., 2018). Nėra tarptautinių gairių, nurodančių „adekvačią gydymo antidepresantais trukmę ir dozę“; siūloma gydymo trukmė yra

nuo 4 iki 6 savaičių (Bennabi ir kt., 2019), mažiausiai nuo 2 iki 3 savaičių vartojant terapinę dozę (Dold ir Kasper 2017). Medikamento netoleravimas taip pat gali apriboti paciento galimybes užbaigti adekvatų gydymą antidepresantais (Ashton ir kt., 2005).

Be to, gydytojai turėtų sistemingai vertinti psichikos būklės pagerėjimą kuo anksčiau, nes ankstyvo pagerėjimo nustatymas gali padėti optimizuoti gydymą (Oluboka ir kt., 2018) ir yra susijęs su atsako į gydymą ir remisijos dažniais (Kraus ir kt., 2019). Norėdami įvertinti atsaką į gydymą, gydytojai gali remtis įvairiais klasifikacijos metodais, apibrėžiančiais GAD, taip pat ir jų pačių klinikiniu vertinimu (2 lentelė). Tačiau šių metodų patikimumui ir pagrįstumui, vertinant atsaką į gydymą, patvirtinti reikia tolesnių mokslinių tyrimų (Gaynes ir kt., 2020). Alternatyvūs atsako į gydymą nustatymo metodai gali būti skaitmeninės platformos, tokios kaip „HumanITcare“ (Jones 2019).

Rekomendacijos, dėl esketamino nosies purškalo skyrimo, remiasi trečios fazės klinikinio tyrimo duomenimis (1 lentelė), kur nurodomas toks GAD apibrėžimas: atsako nebuvimas į adekvatų gydymą (dozę, trukmę ir medikamento vartojimą) bent dviem skirtingais antidepresantais dabartinio depresijos epizodo metu (iš kurių vienas vertintas prospektyviai) (Popova ir kt., 2019). Kadangi tyrime pateikiamas GAD apibrėžimas nereikalauja jog antrasis antidepresantas būtų kitos klasės, pacientas, gavęs du iš eilės SSRI ar SNRI klasių antidepresantus, buvo laikomas atspariu gydymui.

Nepaisant GAD apibrėžčių įvairovės, Europos gydytojai, nusprendę GAD sergančius pacientus gydyti esketamino nosies purškalu, visada turėtų remtis vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateiktu apibrėžimu (EMA 2019), kuris remiasi EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013).

### **Veiksniai, kuriuos reikia įvertinti prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu**

(3) Gydytojas, sprenddamas, ar pacientui, sergančiam GAD, pradėti gydymą esketamino nosies purškalu, ar rinktis alternatyvias trečio pasirinkimo gydymo galimybes, turėtų atidžiai įvertinti paciento ankstesnio gydymo istoriją, gretutines ligas ir šiuo metu vartojamus vaistus, taip pat kiekvieno paciento individualias ypatybes ir pageidavimus gydymui

Pacientams, sergantiems GAD, be esketamino nosies purškalo, yra ir keletas kitų medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo galimybių (apibendrinta 1 pav.). Medikamentinio gydymo galimybės apima keitimą į kitą medikamentą (Moret 2005), vartojamo medikamento dozės didinimą, gydymą deriniais ir augmentaciją (Dold ir kt., 2018). Šiuo metu, ūminės fazės GAD gydymui, FDA yra patvirtinta tik kombinuota terapija olanzapinu ir fluoksetinu (Philip ir kt., 2010). Kiti atipiniai antipsichoziniai vaistai, kurie buvo efektyvūs augmentacijai sergant DS yra aripiprazolas, kvetiapienas (Dold ir kt., 2018) ir breksiprazolas (Wang ir kt., 2016). Neseniai atlikta metaanalizė parodė, kad esketamino nosies purškalo buvo beveik du kartus veiksmingesnis pacientams, sergantiems GAD, nei augmentacijos strategijos (metaanalizė apėmė olanzapino monoterapiją, o ne olanzapino ir fluoksetino derinį; Dold ir kt., 2020). STAR\*D tyrimo



2 lentelė. Klasifikacijos metodų pavydžiai, kurie gali būti taikomi apibrėžti GAD

Klasifikacijos metodas	Baziniai klasifikacijos metodo principai, taikomi apibrėžti GAD
Thase and Rush klasifikacijos modelis (Thase ir Rush 1997)	Modelio II etapas: Nesėkmingas gydymas antru adekvačiu antidepresanto gydymo kursu. Antras antidepresantas turi būti kitos klasės, nei vartotas I etape Gydymo etapams progresuojant, gydymo strategijos pereina nuo paprastesnių link sudėtingesnių, EIT paliekant atsparios depresijos (III ir IV etapai) gydymui
Europos klasifikacijos modelis (angl. European Staging Model, ESM) (Souery ir kt., 1999)	Modelio B etapas: Atsparumas gydymui dvejais ar daugiau adekvačių skirtingų klasių antidepresantų kursais (Ruhe ir kt., 2012; gydymo trukmė: nuo 12 iki 16 savaičių) Siūloma LAD apibrėžtis: atsparumas gydymui keliais antidepresantų kursais, įskaitant augmentacijos strategiją (gydymo trukmė: mažiausiai 12 mėnesių)
Gydymo antidepresantais istorijos forma (angl. Antidepressant Treatment History Form, ATHF) (Ruhe ir kt., 2012) (Sackeim ir kt., 2019)	Formos 1 etapas: Nesėkmingas gydymas adekvačia doze ir trukme bent vienu, bet kokių antidepresantų (mažiau nei 4 savaites arba mažesne nei minimalia terapine paros doze). Pateikiami išsamūs, gydymo kiekvienu antidepresantu, rezultatai depresijos epizodo metu, atsižvelgiant į gydymo trukmę ir dozės pakankamumą, gydymo režimo laikymąsi, derinius/augmentaciją ir DS rūšis.
Dviejų etapų modelis, skirtas operaciniam GAD apibrėžimui pateikti (Conway ir kt., 2017)	Siūlomas I etapo GAD apibrėžimas: nesėkmingas gydymas dvejais, skirtingų klasių, tinkamos dozės ir trukmės antidepresantais arba psichoterapija dabartinio epizodo metu (taikytas kombinuotas gydymas arba vienas po kito) (STAR*D, 3 lygis)
Maudsley klasifikacijos modelis (MSM) (Fekadu ir kt., 2018)	MSM balų suma nuo 7 iki 10: nesėkmingas, mažiausiai 6 savaičių trukmės ir adekvačios dozės, gydymas vienu antidepresantu Vertina klinikinius veiksnius, susijusius su GAD, pvz.: epizodo sunkumas ir trukmė
Nuoseklaus gydymo optimizavimo schema (Kraus ir kt., 2019)	Gydymo strategijos atitinkančios GAD etapus: 1 etapas: Monoterapija/dozės didinimas; 2 etapas: Augmentacija/medikamento keitimas; 3 etapas: EIT, KNS, TBS, ketaminas, MAOI; 4 etapas: Eksperimentinės gydymo strategijos

LAD: lėtinė atspari depresija (angl. chronic-resistant depression); EIT: elektros impulsų terapija; MAOI: monoaminooksidazės inhibitoriai; DS: depresinis sutrikimas; MSM: Maudsley klasifikacijos modelis; TBS: teta bangų stimuliacija (angl. theta-burst stimulation); GAD: gydymui atspari depresija; KNS: klajoklio nervo stimuliacija.

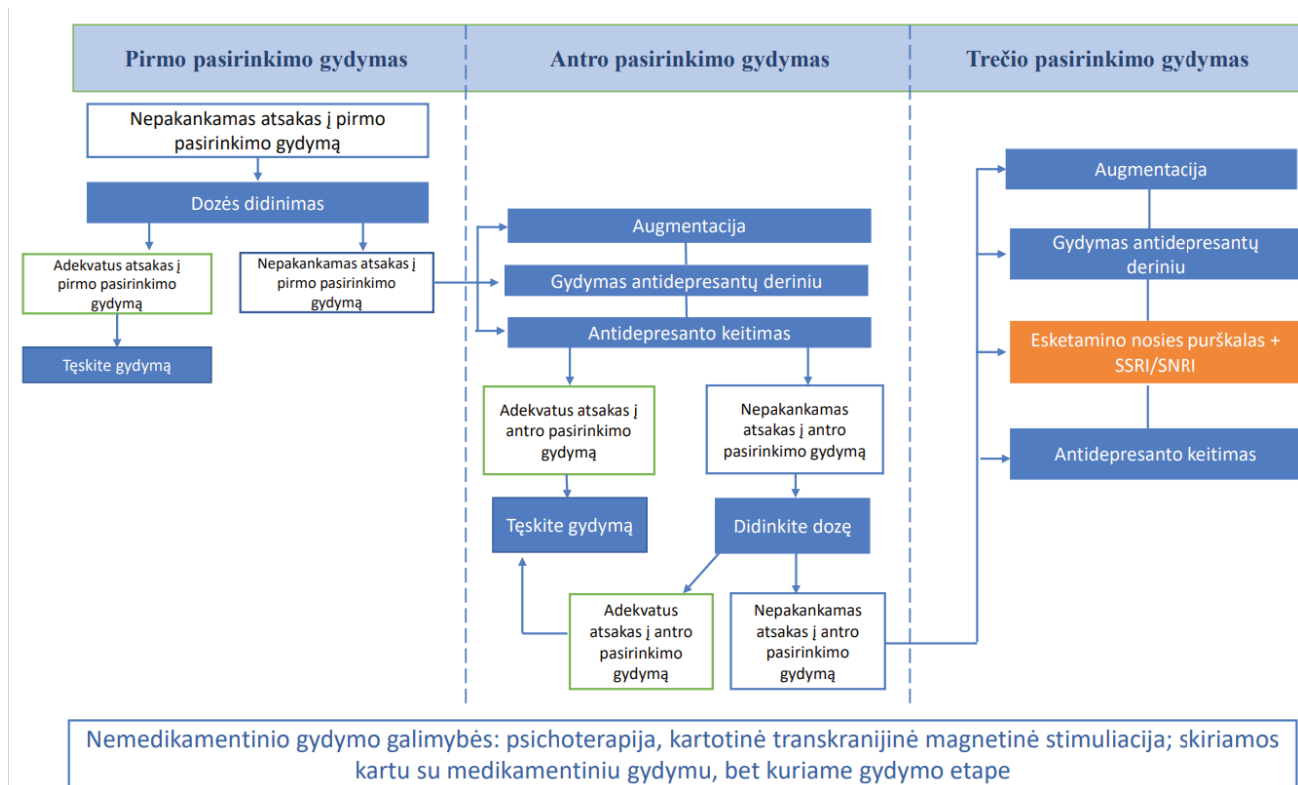
duomenimis, pacientų, sergančių GAD, 14 savaičių gydymas augmentuojant ličiu, lėmė 16,2 proc. atsako į gydymą dažnį (Gaynes ir kt., 2008). Nepaisant šių galimų augmentacijos strategijų, įrodymai dėl gydymo antidepresantų deriniais yra riboti (Bennabi ir kt., 2019). Nemedikamentinio gydymo galimybės pacientams, sergantiems GAD, yra kognityvinė elgesio terapija (KET), klajoklio nervo stimuliacija, fizinis aktyvumas (McAllister-Williams ir kt., 2020), šviesos terapija (Camardese ir kt., 2015), EIT ir psichoterapija, gydant deriniais (Moret 2005). Metaanalizės duomenimis, papildomas gydymas KET pagerino atsaką į gydymą, lyginant su gydymu tik farmakoterapija, ir padėjo išlaikyti pagerėjusią būklę iki vienerių metų po gydymo (Li ir kt., 2018). Nors yra GAD nemedikamentinio gydymo galimybių, jos yra ribotos dėl uždelsto antidepresinio poveikio pasireiškimo (Kaur ir kt., 2019) ir patikimų duomenų trūkumo (Gartlehner ir kt., 2017).

Daugybė veiksnių gali turėti įtakos GAD gydymo strategijos pasirinkimui, įskaitant pacientų pasirinkimą ir jų medicininę bei gydymo istoriją. Pirma, paciento gydymo pasirinkimą gali įtakoti gydymo trukmė ir poveikio pradžia, dozavimo grafikas ir simptomų sunkumas (Gelhorn ir kt., 2011). Paciento gydymo pasirinkimui gali turėti įtakos esketamino nosies purškalo skirtingas nei geriamųjų antidepresantų, intranazalinis vartojamo būdas (EMA 2019); autoriai pataria įtraukti pacientus į sprendimų dėl gydymo priėmimą. Gretutiniai susirgimai taip pat gali apspręsti tinkamiausią GAD gydymą. Pavyzdžiui, esketamino nosies purškalo susijęs su didesne arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimo rizika pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujagyslių

ligomis (EMA 2019). Jei pacientui nustatomi aukšto AKS rodmenys (>140/90 mmHg pacientams iki 65 metų amžiaus ir >150/90 mmHg 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams) apsvarstykite galimybę atidėti gydymą esketamino nosies purškalu (EMA 2019). Apibendrinant, gydytojai ir pacientai turėtų bendradarbiauti vertindami kiekvienos GAD gydymo strategijos riziką ir naudą.

(4) Dėl galimų ūmių nepageidaujamų poveikių, reikalingas klinikinis būklės stebėjimas po esketamino nosies purškalo vartojimo, kuriam atlikti reikalingas papildomas logistikos ir išteklių planavimas

Prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu, reikia atsižvelgti į svarbius logistikos veiksnius, apibendrintus 1 santraukoje. Esketamino nosies purškalo gali sukelti laikiną AKS padidėjimą; todėl EMA pataria įvertinti AKS prieš ir po preparato vartojimo. Be to, gydant pacientus, kuriems yra kliniškai reikšmingos ar nestabilios kvėpavimo ar širdies ir kraujagyslių sistemos būklės, turėtų būti prieinama tinkama gaivinimo įranga ir sveikatos priežiūros specialistai, gebantys atlikti kardiopulmoninį gaivinimą (EMA 2019). Esketamino nosies purškalo taip pat susijęs su kitais ūmiai nepageidaujamais poveikiais, pasireiškiančiais po preparato vartojimo (EMA 2019); todėl klinikinis būklės stebėjimas gali būti reikalingas iki 3 valandų po preparato vartojimo (Popova ir kt., 2019). Sveikatos priežiūros specialistas, remdamasis klinikiniu vertinimu, nusprendžia kuomet paciento būklė yra stabili ir stebėjimas nebereikalingas; yra prieinamas kontrolinis būklės vertinimo sąrašas (EMA 2019). Trečios fazės klinikinio tyrimo, tyrusio suaugusių (18–64 metų amžiaus) sergančius



1 paveikslas. Esketamino nosies purškalo vieta depresinio sutrikimo gydyme. SNRI: serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius; SSRI: selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius.

GAD, duomenimis, 93 proc. pacientų, gydytų esketamino nosies purškalu, buvo pasirengę išvykti praėjus 1,5 valandai, o likusieji 7 proc. pacientų – praėjus 3 valandoms po dozės suvartojimo (Popova ir kt., 2019). Remiantis autorių patirtimi, logistikos planavimas laikui bėgant tampa lengvesnis, remiantis kiekvieno preparato dozės vartojimo seanso patirtimi, panaudojant ją sekantiems seansams. Apibendrinant, esketamino nosies purškalas yra susijęs su specifiniais ūminiais nepageidaujama poveikiais, kuriems administruoti, gydymo įstaiga turi turėti reikiamą įrangą ir klinikinio būklės stebėjimo galimybę preparato vartojimo metu ir po jo.

**1 santrauka.** Esketamino nosies purškalo gydymo patalpos ypatumai

1. Suteikite pacientams patogią kėdę, galinčią atsiolti iki 45 laipsnių kampo (EMA 2019)
2. Autorių patirtis rodo, kad rami patalpa su minimaliais baziniu triukšmu ir kitais trukdžiais, gali padėti pacientams jaustis ramiais
3. Autorių patirtis rodo, kad remiantis klinikinio vertinimu, palaikomosios gydymo fazės metu, kognityviniai dirgikliai (pvz.: aplinkos apšvietimas ir (arba) paveikslai patalpoje) gali būti sustiprinti
4. Gaivinimo įrangą turėtų būti prieinama gydant pacientus, su kliniškai reikšmingais ar nestabiliais, širdies ir kraujagyslių ar kvėpavimo rizikos veiksniais (EMA 2019)
5. Remiantis autorių patirtimi, gali būti naudinga sveikatos priežiūros specialistams, preparato vartojimo metu ir po jo, likti šalia paciento ir esant reikalui, turėti lengvai prieinamą specializuotą įrangą.

**Praktiniai gydymo esketamino nosies purškalu aspektai**

5–11 pareiškimuose pateikiamos praktinės rekomendacijos dėl GAD gydymo esketamino nosies purškalu klinikinėje praktikoje.

(5) Esketamino nosies purškalas yra vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); įvertinkite paciento atsaką į gydymą, kad nuspręstumėte, ar tęsti gydymą dabartiniu SSRI/SNRI, pradėti gydymą nauju tos pačios klasės antidepresantu ar pradėti gydymą nauju, kitos klasės antidepresantu (SSRI/SNRI)

Esketamino nosies purškalas turi būti vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); sprendimas dėl konkretaus medikamento pasirinkimo, remiasi klinikinio vertinimu. Nors vienu metu dažniausiai keičiame tik vieną kompleksinio gydymo kintamąjį, klinikinį tyrimų duomenys rodo, jog esketamino nosies purškalas kartu su nauju geriamuoju antidepresantu buvo kliniškai veiksmingesnis nei placebo ir naujas geriamasis antidepresantas, remdami pasirinkimą keisti du gydymo kintamuosius vienu metu (Popova ir kt., 2019).

Jei nepasireiškia atsakas į gydymą ar šalutiniai reiškiniai yra netoleruojami, gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę keisti antidepresantą (Kudlow ir kt., 2014). Esant daliniam atsakui į gydymą, gydytojai turėtų užtikrinti gydymo režimo laikymąsi (QIDS 2009), prieš svarstydami augmentacijos, gydymo deriniais, ar keitimo į kitą medikamentą, galimybę. Detalesnės rekomendacijos pateiktos 2 paveiksle.

Dabartiniai STAR\*D tyrimo duomenys rodo, kad atsako į gydymą dažnis nesiskiria, kai gydymas keičiamas nauju tos pačios ar kitos klasės antidepresantu (Gaynes ir kt., 2008). Kai

kuriems pacientams gali būti naudinga rinktis naują tos pačios klasės antidepresantą, nes vieno SSRI ar SNRI netoleravimas, nerodo visos antidepresantų klasės netoleravimo (Al-Harbi 2012). Apibendrinant, pateikti duomenys rodo, kad kai kuriais atvejais gali nebūti naudinga keisti gydymą naujos klasės antidepresantu, lyginant su keitimu į tos pačios klasės antidepresantą.

Reikalingi tolimesni tyrimai nustatyti ar kitų klasių antidepresantai, pvz.: mirtazapinas, gali būti alternatyva vartoti kartu su esketamino nosies purškalu GAD gydymui. Vis dėlto, esketamino nosies purškalas šiuo metu yra patvirtintas vartoti tik derinyje su SSRI arba SNRI (EMA 2019).

(6) Esketamino nosies purškalo dozė yra kintanti viso gydymo metu, o dozavimo režimas po pradinės palaikomosios fazės yra lankstus. Sprendimas pakeisti dozę arba sumažinti dozavimo dažnumą turėtų remtis klinikinio vertinimu, pagrįstu gydymo veiksmingumo rezultatais

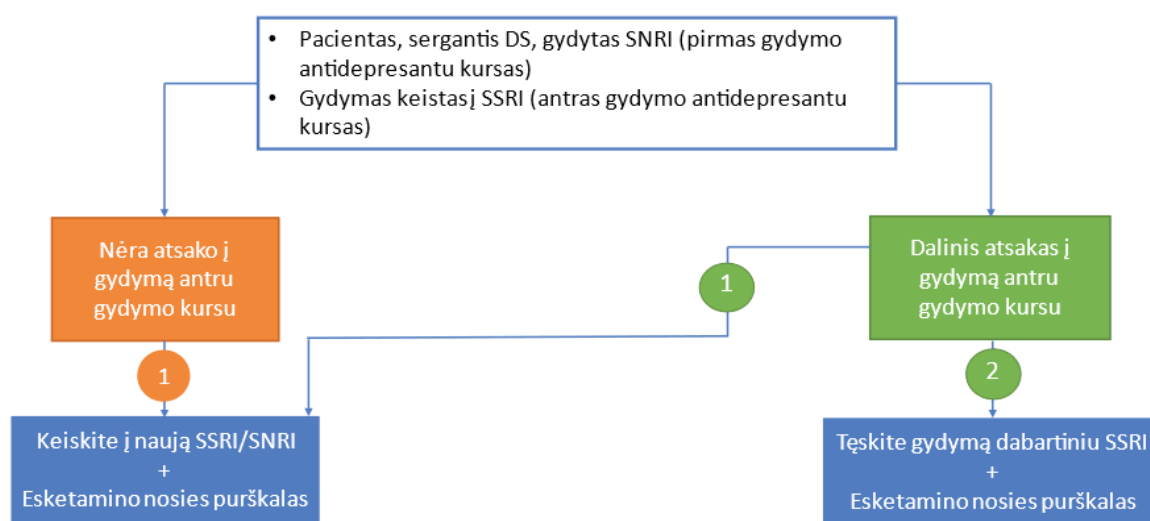
Esketamino nosies purškalo dozavimo režimas skiriasi nuo ankstesnių GAD gydymo galimybių ir turi būti reguliariai vertinamas. Keturių savaitių indukcijos fazėje esketamino nosies purškalo dozė gali būti įvairi, rekomenduojamos skirtingos dozės du kartus per savaitę, atsižvelgiant į amžių ir rasę (EMA 2019). Po pirmųjų 4 savaitių EMA rekomenduoja pacientams tęsti palaikomosios fazės gydymą, kurioje dozavimo režimas yra lankstus: kartą per savaitę arba kas antrą savaitę (EMA 2019). Pavyzdžiui, 3 fazės nutraukimo tyrimo metu, suaugusių (18–64 metų), sergančių GAD, esketamino nosies purškalo ilgalaikio dozavimo režimas buvo skirtingas; dauguma pacientų, pasiekusių stabilią remisiją, didžiąją palaikomosios fazės dalį buvo gydomi kas antrą savaitę (68,9 proc.), tuo tarpu dauguma pacientų kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą (remisija nepasiekta) buvo gydomi dažniau, dažniausiai kartą per savaitę (54,8 proc.; Daly ir kt., 2019). Rekomenduojamas individualus dozavimo režimas, nes 76 proc. pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą esketamino nosies purškalu, nustatytas ilgalaikis arba

didėjantis veiksmingumas, net ir esant retesniai dozavimo režimui (Nijs ir kt., 2020). Be to, pradinę dozę skirtą indukcijos fazėje galima padidinti iki 84 mg, jei manoma, kad tai tinkama (EMA 2019). Pavyzdžiui, vienas iš autoriaus pacientų nuo 2017 m. (3 metai iki šių rekomendacijų rašymo), kaip 3-ios fazės tęstinės priežiūros tyrimo dalį (ClinicalTrials.gov 2020a), vartojo esketamino nosies purškala; šiuo metu jis vartoja 84 mg mėnesinę dozę (kaip tiriamąjį dozavimo režimą) kartu su kasdien vartojamu venlafaksinu. Remiantis autorių patirtimi, jei gydymas yra gerai toleruojamas, skiriamą dozę reikia išlaikyti. Gydytojai, remdamiesi savo vertinimu ir klinicine patirtimi, kartu su paciento ir gydytojo pateikiamais gydymo veiksmingumo rezultatais (3 lentelė), turėtų įvertinti atsaką į gydymą esketamino nosies purškalu, per apibrėžtą laikotarpį.

Pacientų edukacija gali pagerinti esketamino nosies purškalo dozavimo režimo laikymąsi; tyrimai rodo, kad pacientas gali nesilaikyti gydymo režimo, dėl preparato veikimo mechanizmo nesupratimo (Kornstein ir Schneider 2001). Autoriai siūlo, jog su pacientu aptarus GAD apibrėžtį ir išsivystymo priežastis, simptomų atpažinimą ir gydymo esketamino nosies purškalu praktinius aspektus, pagerėtų gydymo režimo laikymasis. Autoriai taip pat nustatė, kad priminimo skambučiai, trumposios žinutės ar skaitmeniniai kalendoriai skatino laikytis gydymo režimo. Jei pacientas nesilaiko rekomendacijų prieš gydymo pradžią – vengti maisto ir skysčių ir nevertoti intranazaliųjų kortikosteroidų ar dekongestantų – apsvarstykite galimybę atidėti gydymą ar suplanuoti kitą vartojimo laiką. Remiantis autorių patirtimi, pacientų edukacija skatina pacientų supratimą ir įsitraukimą į gydymo esketamino nosies purškalu procesą.

#### Klinikiniai nepageidaujamų gydymo poveikių valdymo aspektai

(7) Dėl nepageidaujamų poveikių pasireiškimo laikotarpio eigos, pacientai, po esketamino nosies purškalo vartojimo, turi būti kliniškai stebimi, ypač dėl padidėjusio AKS,



2 paveikslas. Įvairių gydymo galimybių pavyzdys pradedant GAD gydymą esketamino nosies purškalu.

DS: depresinis sutrikimas; SNRI: serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius; SSRI: selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitorius; GAD: gydymui atspari depresija.

disociacijos ir sedacijos (EMA 2019)

Remiantis autorių patirtimi, tam tikri rizikos veiksniai gali būti susiję su esketamino nosies purškalo nepageidaujama poveikiais. Autoriai teigia, kad didesnė rizika gali būti pacientams, turintiems gretutinį emociškai nestabilaus tipo asmenybės sutrikimą, nerimo, potrauminio streso sutrikimą, arba tiems, kuriems pasireiškė daug nepageidaujamų poveikių vartojant kitus antidepresantus. Todėl, autorių nuomone, naudinga išsiaiškinti šiuos rizikos veiksnius, atliekant būklės stebėjimą dėl su esketamino nosies purškalu susijusių nepageidaujamų poveikių pasireiškimo. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, jog su esketamino nosies purškalo vartojimu susijusių nepageidaujamų poveikių trukmė buvo panaši; dauguma buvo laikini, atsirado netrukus po preparato vartojimo (per pirmąsias 30–40 minučių) ir išnyko per 1,5 valandos po dozės vartojimo (Popova ir kt., 2019). Pavyzdžiui, dauguma nepageidaujamų kardiovaskulinių reiškinų pasireiškė netrukus po vaisto vartojimo ir sumažėjo per 1,5 valandos po dozės (Doherty ir kt., 2020); nepageidaujamų poveikių trukmė sutampa su esketamino nosies purškalo farmakokinetika (FDA 2019a).

(8) AKS padidėjimas: Jei paciento AKS yra aukštas ir išlieka padidėjęs tam tikrą laiką, toliau reguliariai stebėkite AKS ir apsvastykite galimybę skirti antihipertenzinius vaistus, remiantis klinikinio vertinimu, kol AKS vertės normalizuosis

Norint sumažinti ūmaus AKS padidėjimo riziką, prieš skiriant esketamino nosies purškala, reikia gydyti ir stabilizuoti arterinę hipertenziją (>140/90 mmHg pacientams iki 65 metų amžiaus ir >150/90 mmHg 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams) (EMA 2019). Taip pat, gydytojai turėtų įvertinti, ar vartojamas ir toleruojamas antihipertenzinis gydymas. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu nustatyta, jog ūminis AKS padidėjimas kaip nepageidaujamas poveikis

dažniau pasireiškė tiriamiesiems, sergantiems arterine hipertenzija (Doherty ir kt., 2020). Šie duomenys parodo arterinės hipertenzijos gydymo svarbą prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu.

Gydantis gydytojas ir pacientas turėtų žinoti, kad dauguma su AKS susijusių nepageidaujamų poveikių pasireiškia netrukus po vaisto vartojimo, yra trumpalaikiai ir savaime praeinantys. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, AKS maksimaliai padidėjo per 40 minučių po dozės vartojimo ir normalizavosi per 1,5–2 valandas (Doherty ir kt., 2020). Dauguma padidėjusio AKS atvejų buvo besimptomiai, nesukėlė rimtų pasekmių širdies ir kraujagyslių sistemai ir neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio elektrokardiogramos parametrams, ir tik mažiau nei 2 proc. pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų kardiovaskulinių poveikių (Doherty ir kt., 2020). Šie duomenys rodo, kad ūmus AKS padidėjimas paprastai yra laikinas ir savaime praeinantis.

Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, dauguma padidėjusio AKS atvejų buvo savaime praeinantys ir nereikalavo medikamentinio gydymo (Popova ir kt., 2019; Doherty ir kt., 2020). Tačiau trumpalaikio, dvigubai aklo tyrimo metu, mažai daliai tiriamųjų, anamnezėje nesirgusių arterine hipertenzija, prireikė gydymo antihipertenziniais vaistais (2,1 proc. esketamino grupėje ir 1,2 proc. placebo grupėje; Doherty ir kt., 2020). Esketamino grupėje skirti antihipertenziniai vaistai buvo amlodipinas, kaptoprilis, losartanas, metoprololis ir propranololis (Doherty et al. 2020). Esant ūmiam AKS padidėjimui, sprendimas dėl antihipertenzinio vaisto skyrimo ir konkretaus medikamento pasirinkimo, priimamas remiantis klinikinio vertinimu ir individualiomis paciento ypatybėmis.

(9) Disociacija: Paprastai disociacija nereikalauja specifinės intervencijos, nes yra laikina; tačiau retais atvejais, kai pasireiškia stiprus sujaudinimas ar nerimas, apsvastykite galimybę skirti benzodiazepiną, pvz.: lorazepamą

3 lentelė. Gydymo efektyvumo vertinimo metodai, skirti patvirtinti klinikinį būsenos vertinimą

Gydymo efektyvumo vertinimo metodas	Apibūdinimas
Depresijos simptomų savizinos indeksas (angl. Inventory of Depressive Symptomatology self-report, IDS-SR) (Rush ir kt., 2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciento nurodyti depresijos simptomų sunkumas ir depresijos simptomų pokyčiai</li> </ul>
Depresijos simptomų trumpasis savizinos indeksas (angl. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report, QIDS-SR) (Rush ir kt., 2000)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sutrumpintas IDS-SR variantas</li> </ul>
Klinikinė bendro įspūdžio skalė (angl., Clinical Global Impression scale, CGI) (Kadouri ir kt., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gydytojo pildomas klausimynas, skirtas paciento ligos sunkumo, bendro būklės pagerėjimo ir medikamentinio gydymo efektyvumo vertinimui</li> </ul>
Protinės būklės tyrimas (angl. Mental State Examination, MSE) (Snyderman ir Rovner 2009)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apima paciento pateiktus ir stebėjimo duomenis, kuriuos gydytojas surinko klinikinio interviu metu</li> <li>Vertina paciento išvaizdą, bendrą elgesį, nuotaiką, mintis ir jausmus</li> </ul>
Europos gyvenimo kokybės skalės – vizualinės analogijos skalės (angl. EuroQol-visual analogue scales, EQ-VAS) (Feng ir kt., 2014)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciento pildoma vertikali vizualinė analogijos skalė, vertinant nuo 0 (blogiausia įsivaizduojama sveikata) iki 100 balų (geriausia įsivaizduojama sveikata)</li> </ul>
Montgomery Asberg Depresijos vertinimo skalės savizinos variantas (angl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale-Self, MADRS-S) (Wikberg ir kt., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paciento pildomas 9 punktų įrankis, vertinimas nuo 0 (mažiausias) iki 6 (didžiausias) balų</li> </ul>
Hamiltono Depresijos vertinimo skalė (angl. Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (Kautzky ir kt., 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gydytojo pildoma 17 punktų skalė</li> <li>Nurodo vidutinio sunkumo depresijos simptomų buvimą po adekvataus gydymo laikotarpio</li> </ul>



Disociacija pasireiškia plačiu simptomų spektru ir simptomų sunkumas gali būti subjektyvus; todėl kiekvieno paciento patirtis yra skirtinga ir gali būti teigiama arba neigiama (Nijenhuis 2001). Disociacija gali pasireikšti disociacine amnezija, depersonalizacija, derealizacija, tapatumo sutrikimu/fragmentacija, subjektyviu jausmu, kad yra atskirtas nuo supančios aplinkos ar savo kūno (Nijenhuis 2001) ir praeinančiu atsiskyrimo nuo erdvės ir laiko jausmu (EMA 2019). Nors disociacija pacientams pasireiškia skirtingai, svarbu pažymėti, kad disociacija yra nepageidaujamas poveikis, susijęs su gydymu esketamino nosies purškalu, ir neturėtų būti naudojamas terapiniu tikslu, norint suprasti paciento „nesąmoningą pasaulį“.

Pacientų edukacija yra pagrindinis būdas valdyti pacientų lūkesčius dėl nepageidaujamų disociacinių simptomų (2 Santrauka). Esminis pacientų edukacijos aspektas yra nuolatinė gydančio gydytojo priežiūra ir nuraminimas prieš gydymą ir jo metu. Remiantis autorių patirtimi, gali būti naudinga paskatinti pacientus galvoti apie teigiamas savo gyvenimo patirtis preparato vartojimo metu, nes tai gali sumažinti riziką patirti neigiamą disociacinį poveikį. Be to, svarbu pabrėžti, kad klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, nepageidaujami disociaciniai poveikiai buvo laikini, savaime praeinantys, atsirandantys preparato vartojimo dieną ir daugeliu atvejų išnykę per 1,5 val. po dozės vartojimo be medicininės intervencijos (EMA 2019; Popova ir kt., 2019). Klinikinių tyrimų metu disociacijos gydymui nebuvo naudojami medikamentai; tačiau nerimą ar sujaudinimą, susijusį su disociacija, galima būtų gydyti trumpo veikimo benzodiazepiniais; 3 fazės GAD tyrimuose, tik 10 iš 1601 pacientų, gydytų esketamino nosies purškalu, buvo skirti tokie medikamentai (neskelbti duomenys pateikti „Janssen Pharmaceutica NV“). Remiantis autorių patirtimi, medikamentai disociacijos simptomų gydymui gali būti naudingi. Tačiau, autorių nuomone, pacientų švietimas buvo naudingiausias (2 Santrauka).

(10) Sedacija: jei pacientas patiria sunkią sedaciją arba praranda sąmonę, rekomenduojama atidžiai stebėti kvėpavimo slopinimo požymius ir hemodinamikos parametrų pokyčius

Keli veiksniai gali padėti valdyti nepageidaujamo sedacinio poveikio sunkumą dėl esketamino nosies purškalo vartojimo. Pirmiausia, pacientų edukacija padeda valdyti pacientų lūkesčius. Gydytojai gali nuraminti savo pacientus, kad sedacijos atvejai dažnai būna trumpalaikiai ir lengvo ar vidutinio sunkumo. Klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, dėl nepageidaujamo sedacijos poveikio, kvėpavimo sutrikimo požymių nepastebėta, ir sedacija nebuvo susijusi su hipoksemija (Popova ir kt., 2019). Be to, visuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose (1 lentelė) sunkūs sedacijos atvejai buvo nedažni (EMA 2019). Pavyzdžiui, iš 802 pacientų, dalyvavusių ilgalaikiame saugumo tyrime, 5 pacientai (<1 proc.) patyrė sunkią sedaciją, įvertintą Modifikuotos tyrėjo budrumo ir sedacijos vertinimo skalės (angl. *Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) scale*) balais 0 (jokios reakcijos į skausmingą trapecinio raumens suspaudimą) arba 1 (tikslingas refleksinis atsitraukimas reaguojant į skausmingą trapecinio

raumens suspaudimą (Wajs ir kt., 2020). Antra, autoriams taip pat atrodė naudinga, jei gydymo patalpa yra tinkamai apšviesta ir yra numatyta patogiai sėdima vieta preparato vartojimui. Trečia, remiantis autorių patirtimi, buvo naudinga pradėti nuo mažos esketamino nosies purškalo dozės ir ją didinti vėliau, tik jei reikia, remiantis klinikiniu vertinimu.

Trečios fazės esketamino nosies purškalo ilgalaikio saugumo tyrimo metu, sedacijos atvejais (EMA 2019) buvo įvertinti gyvybiniai požymiai ir deguonies prisotinimas arteriniame kraujyje, taip pat visi kvėpavimo sutrikimo simptomai (Wajs ir kt., 2020). Remdamiesi šiais duomenimis, autoriai pataria reguliariai vertinti gyvybinius požymius, norint išvengti kvėpavimo sutrikimų ar hipotenzijos, esant nepageidaujamam sedacijos poveikiui. Be to, remiantis autorių patirtimi, naudinga įvertinti kognityvines funkcijas ir budrumą, siekiant nustatyti, jog pacientas nebepatiria sedacijos.

**2 Santrauka.** Paciento ir gydytojo diskusijos temos, dėl disociacijos, kaip nepageidaujamo, gydymo esketamino nosies purškalo, poveikio

Esketamino nosies purškalo klinikinių tyrimų įrodymai

- Profesionali priežiūra bus suteikta viso gydymo esketamino nosies purškalo metu (EMA 2019)
- Nepageidaujami disociaciniai poveikiai bus monitoruojami gydančio sveikatos priežiūros specialisto (EMA 2019)
- Disociaciniai simptomai yra įvairūs ir gali būti patirti kaip teigiami arba neigiami (EMA 2019)
- Paprastai disociacija pasireiškia netrukus po esketamino nosies purškalo vartojimo (EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Paprastai disociacijos simptomai išnyksta gana greitai ir savaime (per 1,5 val. po dozės vartojimo; EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Esant kartotiniam gydymui, disociacinių simptomų sunkumas mažėja (EMA 2019; Popova ir kt., 2019)
- Klinikinių tyrimų metu sunkios disociacijos dažnis buvo mažas (<4 proc.; EMA 2019)
- Iš 802 pacientų, dalyvavusių ilgalaikiame saugumo tyrime, tyrimą dėl pasireiškios disociacijos nutraukė tik 5 pacientai (0,6 proc.; Wajs ir kt., 2020)

**Autorių siūlymai:**

- Prieš preparato vartojimą gali būti naudinga sutelkti dėmesį į teigiamas ir (arba) sąmoningas mintis
- Disociaciniai nepageidaujami poveikiai neturėtų būti naudojami terapiniu tikslu.

Remiantis klinikiniu vertinimu, apsvarstykite galimybę riboti bet kokius kartu vartojamus benzodiazepinus (Kaur ir kt., 2019) arba tam tikrus antipsichozinius vaistus (Miller 2004), dėl didesnės sedacijos rizikos (Kaur ir kt., 2019).

(11) Prieš nusprendžiant tęsti gydymą esketamino nosies purškalu, įvertinkite nepageidaujamų poveikių dažnį ir sunkumą, dozės pritaikymą, atsaką į gydymą, paciento pageidavimą, kartu vartojamus medikamentus ir psichiatrinę istoriją

Visų klinikinių esketamino nosies purškalo tyrimų metu, sunkūs nepageidaujami poveikiai buvo nedažni (EMA 2019); tačiau norint valdyti šiuos poveikius, būtinas reguliarius

klinikinis stebėjimas. Preparato vartojimo nutraukimo dėl nepageidaujamų poveikių dažniai klinikinuose tyrimuose buvo nedideli; 3 fazės suaugusių (18–64 metų amžiaus), sergančių GAD, klinikinio tyrimo, 4 savaitių trukmės dvigubai akloje fazėje, gydymą esketamino nosies purškalu nutraukė 7 proc. pacientų (Popova ir kt., 2019) ir 3,8 proc. pacientų nutraukė gydymą 48 savaitių trukmės ilgalaikio saugumo tyrimo atviros optimizacijos/palaikomosios gydymo fazės metu (Wajs ir kt., 2020). Be to, 3 fazės klinikinių tyrimų aposteriorinė (angl. post-hoc) analizė parodė, kad, nors nepageidaujami poveikiai, tokie kaip disociacija, buvo gana dažni, jie nebūtinai lėmė preparato vartojimo nutraukimą (Citrome ir kt., 2020).

Sprendimas, ar tęsti gydymą esketamino nosies purškalu pasireiškus sunkiam nepageidaujamam poveikiui, priklauso nuo nepageidaujamo poveikio tipo ir jo intensyvumo bei trukmės, kartu vartojamų medikamentų, paciento pageidavimų, bendro klinikinio įvertinimo ir padidėjusio AKS buvimo. Pavyzdžiui, vieno iš autorių pacientui, pirmą kartą vartojant esketamino nosies purškalą (56 mg doze), pasireiškė hipertenzinė krizė – sistolinis AKS padidėjo iki 210 mmHg. Nepaisant taikyto gydymo kaptoprilu, pacientas nusprendė nutraukti gydymą esketamino nosies purškalu (Wajs ir kt., 2020).

Nors nėra konkrečių gydymo trukmės gairių, EMA rekomenduoja tęsti gydymą esketamino nosies purškalu

mažiausiai 6 mėnesius po depresijos simptomų pagerėjimo. Be to, gydytojai turėtų periodiškai iš naujo įvertinti indikacijas gydymo tęsimui, visos palaikomosios gydymo fazės metu (EMA 2013). Klinikinio nutraukimo tyrimo duomenys (Daly ir kt., 2019) parodė, kad esketamino nosies purškalas pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas į gydymą, 70 proc. sumažino atkryčio riziką, palyginti su placebo (rizikos santykis 0,30; 95 proc. PI: 0,16–0,55). Be to, vidutinis laikas iki atkryčio buvo mažesnis pacientams, kurie esketamino nosies purškalu buvo gydomi 20 mėnesių, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi tik 4 mėnesius (atitinkamai 635 dienos ir 88 dienos; Daly ir kt., 2019). Tolimesnės gydymo trukmės gairės gali būti papildytos realaus gydymo praktikos patirtimi, ir įžvalgomis iš šiuo metu vykstančio ilgalaikio saugumo tyrimo (ClinicalTrials.gov 2020a). Apibendrinant, gydymo tęsimis priklauso nuo daugelio veiksnių ir turi būti priimtas bendradarbiaujant gydytojui ir pacientui.

## IŠVADOS

Remiantis autorių klinicine patirtimi ir literatūros duomenimis, šiame rankraštyje pateiktos praktinio esketamino nosies purškalo vartojimo rekomendacijos dėl gydymo pradžios, aspektų, aktualių prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo (apibendrinta 4 lentelėje).

### 4 lentelė. Esketamino nosies purškalo vartojimo sutarimo rekomendacijų santrauka

Nr.	Sutarimo pareiškimai
Skirtingi gydymui atsparios depresijos aspektai	
1	GAD yra sudėtingas, daugialypis sutrikimas, susijęs su daugybe neurobiologinių, genetinių, klinikinų ir psichosocialinių veiksnių
2	Yra daugybė skirtingų GAD apibrėžimų; tačiau šiame kontekste, norint priimti kliniskus sprendimus, pateikiamas praktinis GAD apibrėžimas: „nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem skirtingais antidepresantais, esant adekvačiai gydymo trukmei ir medikamento dozei, esant vidutinio sunkumo ar sunkiam depresijos epizodui (EMA 2019), kuris sutampa su EMA pateikiamu GAD apibrėžimu (EMA 2013) Veiksniai, kuriuos reikia įvertinti prieš pradėdant gydymą esketamino nosies purškalu
3	Gydytojas, sprenddamas, ar pacientui, sergančiam GAD, pradėti gydymą esketamino nosies purškalu, ar rinktis alternatyvias trečio pasirinkimo gydymo galimybes, turėtų atidžiai įvertinti paciento ankstesnio gydymo istoriją, gretutines ligas ir šiuo metu vartojamus vaistus, taip pat kiekvieno paciento individualias ypatybes ir pageidavimus gydymui
4	Dėl galimų ūmių nepageidaujamų poveikių, reikalingas klinikinis būklės stebėjimas po esketamino nosies purškalo vartojimo, kuriam atlikti reikalingas papildomas logistikos ir išteklių planavimas Praktiniai gydymo esketamino nosies purškalu aspektai
5	Esketamino nosies purškalas yra vartojamas kartu su SSRI/SNRI (EMA 2019); įvertinkite paciento atsaką į gydymą, kad nuspręstumėte, ar tęsti gydymą dabartiniu SSRI/SNRI, pradėti gydymą nauju tos pačios klasės antidepresantu ar pradėti gydymą nauju, kitos klasės antidepresantu (SSRI/SNRI)
6	Esketamino nosies purškalo dozė yra kintanti viso gydymo metu, o dozavimo režimas po pradinės palaikomosios fazės yra lankstus. Sprendimas pakeisti dozę arba sumažinti dozavimo dažnumą turėtų remtis klinikinio vertinimo, pagrįstu gydymo veiksmingumo rezultatais Klinikiniai nepageidaujamų gydymo poveikių valdymo aspektai
7	Dėl nepageidaujamų poveikių pasireiškimo laikotarpio eigos, pacientai, po esketamino nosies purškalo vartojimo, turi būti kliniškai stebimi, ypač dėl padidėjusio AKS, disociacijos ir sedacijos (EMA 2019)
8	AKS padidėjimas: Jei paciento AKS yra aukštas ir išlieka padidėjęs tam tikrą laiką, toliau reguliariai stebėkite AKS ir apsvarstykite galimybę skirti antihipertenzinius vaistus, remiantis klinikinio vertinimo, kol AKS vertės normalizuosis
9	Disociacija: Paprastai disociacija nereikalauja specifinės intervencijos, nes yra laikina; tačiau retais atvejais, kai pasireiškia stiprus sujaudinimas ar nerimas, apsvarstykite galimybę skirti benzodiazepiną, pvz.: lorazepamą
10	Sedacija: jei pacientas patiria sunkią sedaciją arba praranda sąmonę, rekomenduojama atidžiai stebėti kvėpavimo slopinimo požymius ir hemodinamikos parametrų pokyčius
11	Prieš nusprendžiant tęsti gydymą esketamino nosies purškalu, įvertinkite nepageidaujamų poveikių dažnį ir sunkumą, dozės pritaikymą, atsaką į gydymą, paciento pageidavimą, kartu vartojamus medikamentus ir psichiatrinę istoriją

Esketamino nosies purškalo skirtas GAD gydymui, turintis kitokį veikimo mechanizmą nei kiti GAD gydymo variantai ir yra dar viena gydymo galimybė pacientams, kuriems ankstesni keli gydymai buvo neefektyvūs. Dabartiniai moksliniai įrodymai pabrėžia jo greitą antidepresinį poveikį (Popova ir kt., 2019), gerą atsaką į gydymą dažnį (Kaur ir kt., 2019) ir trumpalaikius nepageidaujamus poveikius (Popova ir kt., 2019). Tęsimi tolesni esketamino nosies purškalo tyrimai pacientams, sergantiems GAD: ilgalaikio saugumo tyrimas (ClinicalTrials.gov 2020a) ir tyrimas, kuriame tiriama esketamino nosies purškalo efektyvumas, lyginant su kvetiapino pailginto atpalaidavimo forma (ClinicalTrials.gov 2020b). Esketamino nosies purškalo efektyvumas taip pat tiriama DS sergantiems pacientams, kurie turi suicidinių minčių ir ketinimų. Šioje populiacijoje esketamino nosies purškalo, po 24 valandų po pirmosios dozės vartojimo, buvo susijęs su greitu depresijos simptomų pagerėjimu; tačiau jis nebuvo reikšmingai efektyvesnis nei placebo, suicidiškumo sunkumui mažinti (Fu ir kt., 2020; Ionescu ir kt., 2020). Remdamasi šiais duomenimis, „Janssen Pharmaceutica NV“ kreipėsi į EMA dėl papildomų indikacijų patvirtinimo (JNJ 2020).

Pateikiame rekomendacijas, pagrįstas autorių klinicine patirtimi ir turimais moksliniais įrodymais. Ateityje, esketamino nosies purškalo, realios gydymo praktikos patirtis papildys turimas žinias apie šį gydymą pacientams, sergantiems GAD.

#### Autorių indėlis

Visi autoriai prisidėjo prie rankraščio koncepcijos ir metodikos kūrimo, parengė ir peržiūrėjo rankraštį dėl svarbaus intelektualinio turinio ir patvirtinto galutinį rankraščio variantą, parengtą publikavimui.

#### Finansavimas

Medicininio rašymo paslaugą finansavo „Janssen Pharmaceutica NV“.

**Rekomendacijas vertė ir parengė publikavimui  
gyd. Eglė Milašauskienė, LSMU Psichiatrijos klinika.**

#### LITERATŪRA

- Al-Harbi KS. 2012. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 6:369–388.
- Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein LW, Wagoner C. 2005. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp*. 66:96–106.
- Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, et al. 2019. Results of the European group for the study of resistant depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry*. 20:427–448.
- Battisti WP, Wager E, Baltzer L, Bridges D, Cairns A, Carswell CI, Citrome L, Gurr JA, Mooney LA, Moore BJ, et al.; International Society for Medical Publication Professionals. 2015. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med*. 163:461–464.
- Bauer M, Rush AJ, Ricken R, Pilhatsch M, Adli M. 2019. Algorithms for treatment of major depressive disorder: efficacy and cost-effectiveness. *Pharmacopsychiatry*. 52: 117–125.
- Bennabi D, Yroni D, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, Allaili N, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, et al. 2019. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental). *BMC Psychiatry*. 19:50.
- Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. 2019. Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry*. 64: 380–387.
- Camardese G, Leone B, Serrani R, Walstra C, Di Nicola M, Della Marca G, Bria P, Janiri L. 2015. Augmentation of light therapy in difficult-to-treat depressed patients: an open-label trial in both unipolar and bipolar patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11:2331–2338.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. 2016. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom*. 85:270–288.
- Citrome L, DiBernardo A, Singh J. 2020. Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 271:228–238.
- ClinicalTrials.gov. 2020a. Nct02782104: a long-term safety study of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression (SUSTAIN-3). [accessed 2020 Apr 07]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104>
- ClinicalTrials.gov. 2020b. Nct04338321: a long-term comparison of esketamine nasal spray versus quetiapine extended release, both in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, in participants with treatment resistant major depressive disorder (ESCAPE-TRD). [accessed 2020 May 19]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338321>
- Conway CR, George MS, Sackeim HA. 2017. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry*. 74: 9–10.
- Coplan JD, Gopinath S, Abdallah CG, Berry BR. 2014. A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression – mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Front Behav Neurosci*. 8:189.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, et al. 2019. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 76: 893–903.
- Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. 2020. Cardiac safety of esketamine nasal spray in treatment-resistant depression: results from the clinical development program. *CNS Drugs*. 34:299–310.
- Dold M, Bartova L, Kasper S. 2020. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 23: 440–445.
- Dold M, Bartova L, Mendlewicz J, Souery D, Serretti A, Porcelli S, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. 2018. Clinical correlates of augmentation/combination treatment strategies in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 137:401–412.
- Dold M, Kasper S. 2017. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 21:13–23.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. 2016. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 22: 238–249. EMA. 2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. [accessed 2020 May 19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf)
- EMA. 2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. [accessed 2020 May 19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf)
- EMA. 2019 (Spravato®) (esketamine) Summary of Product Characteristics. [accessed 2020 Jan 22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf)
- Fabbri C, Corponi F, Souery D, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Rujescu D, Mendlewicz J, Serretti A. 2019. The genetics of treatment-resistant depression: a critical review and future perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 22:93–104.
- FDA. 2019a. Odac briefing document: esketamine nasal spray. [accessed 2020 Mar 22]. <https://www.fda.gov/media/121379/download>
- FDA. 2019b. (Spravato®) (esketamine) summary of product characteristics. [accessed 2020 Mar]. [https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/2112431bl.pdf](https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/2112431bl.pdf)
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, et al. 2019. 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*. 22:616–630.
- Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. 2018. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 18:100.
- Feng YP, Parkin D, Devlin NJ. 2014. Assessing the performance of the EQ-VAS in the NHS PROMs programme. *Qual Life Res*. 23:977–989.
- Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. 2020. 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*. 81:19m13191.
- Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, Gaynes BN, Viswanathan M, Patel S, Lohr KN. 2017. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*. 7:e014912.
- Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, Boland E, Weber RP, Randolph C, Bann C, et al. 2020. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 37:134–145.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. 2008. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 75:57–66.
- Gelhorn HL, Saxon CC, Classi PM. 2011. Patient preferences for treatment of major depressive disorder and the impact on health outcomes: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 13:PCC.11r01161.
- Hahn A, Lanzenberger R, Kasper S. 2019. Making sense of connectivity. *Int J*



- Neuropsychopharmacol. 22:194–207.
35. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. 2020. 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.* pyaa068.
  36. Jaffe DH, Rive B, Denece TR. 2019. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 19:247.
  37. JNJ. 2020. Janssen seeks expanded use of (Spravato®) (esketamine) nasal spray in Europe as a treatment for depressive symptoms in adults with major depressive disorder who have current suicidal ideation with intent. 2020 Jan 15. [accessed 2020 Jul]. <https://www.jnj.com/janssen-seeks-expanded-use-of-spravato-esketamine-nasal-spray-in-europe-as-a-treatment-for-depressive-symptoms-in-adults-with-major-depressive-disorder-who-have-current-suicidal-ideation-with-intent>
  38. Jones GG. 2019. Humanicare: the first real-time symptoms tracking platform for mental illness patients. [accessed 2020 Apr 28]. <https://www.compasslist.com/insights/humanicare-the-first-real-time-symptoms-tracking-platform-for-mental-illness-patients>
  39. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. 2009. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry.* 194:342–349.
  40. Kadouri A, Corruble E, Falissard B. 2007. The improved Clinical Global Impression Scale (CGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry.* 7:7.
  41. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA. Jr. 2019. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments. *Int J Neuropsychopharmacol.* 22:119–135.
  42. Kasper S, Frazer A. 2019. Editorial for treatment-resistant depression (TRD). *Int J Neuropsychopharmacol.* 22:83–84.
  43. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. 2019. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*
  44. Kautzky A, Baldinger-Melich P, Kranz GS, Vanicek T, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J, Zohar J, Serretti A, Lanzenberger R, et al. 2017. A new prediction model for evaluating treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 78:215–222.
  45. Klok MPC, van Eijndhoven PF, Argyelan M, Schene AH, Tendolker I. 2019. Structural brain characteristics in treatment-resistant depression: review of magnetic resonance imaging studies. *BJPsych Open.* 5:e76.
  46. Kornstein SG, Schneider RK. 2001. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 62:18–25.
  47. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Jr., Kasper S. 2019. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry.* 9:127.
  48. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M, Bartova L, Gryglewski G, Papageorgiou K, Lanzenberger R, et al. 2017. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 21:2–12.
  49. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. 2014. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs.* 28: 601–609.
  50. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 274:1527–1531.
  51. Li JM, Zhang Y, Su WJ, Liu LL, Gong H, Peng W, Jiang CL. 2018. Cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 268:243–250.
  52. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. 2020. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the global burden of disease study. *J Psychiatr Res.* 126:134–140.
  53. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. 2012. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. *Drugs.* 72:1313–1333.
  54. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, Falkai P, Gorwood P, Hopwood M, Javed A, Kasper S, Malhi GS, et al. 2020. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord.* 267: 264–282.
  55. Miller DD. 2004. Atypical antipsychotics: Sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 6:3–7.
  56. Moret C. 2005. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 1:301–309.
  57. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. 2016. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharmacol.* 6:185–192.
  58. Murphy JA, Sarris J, Byrne GJ. 2017. A review of the conceptualisation and risk factors associated with treatment-resistant depression. *Depress Res Treat.* 2017:4176825.
  59. Nijenhuis ERS. 2001. Somatoform dissociation. *J Trauma Dissociation.* 1:7–32.
  60. Nijs M, Wajs E, Aluisio L, Turkoz I, Daly E, Janik A, Borentain S, Singh JB, DiBernardo A, Wiegand F. 2020. Managing esketamine treatment frequency toward successful outcomes: analysis of phase 3 data. *Int J Neuropsychopharmacol.* 23:426–433.
  61. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, et al. 2020. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression – TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 28:121–141.
  62. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, McIntosh D, MacQueen GM, Milev RV, McIntyre RS, Blier P. 2018. Functional recovery in major depressive disorder: providing treatment for the individual patient. *Int J Neuropsychopharmacol.* 21:128–144.
  63. Peng HJ, Zheng HR, Ning YP, Zhang Y, Shan BC, Zhang L, Yang HC, Liu J, Li ZX, Zhou JS, et al. 2013. Abnormalities of cortical-limbic-cerebellar white matter networks may contribute to treatment-resistant depression: a diffusion tensor imaging study. *BMC Psychiatry.* 13:72.
  64. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. 2010. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother.* 11:709–722.
  65. Popova V, Daly EJ, Trivedi MH, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, et al. 2019. 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.* 176: 428–438.
  66. Qids D. 2009. Tackling partial response to depression treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 11:155–162.
  67. Ruhe HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. 2012. Staging methods for treatment resistant depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 137:35–45.
  68. Rush AJ, Carmody TJ, Reimnitz P-E. 2000. The inventory of depressive symptomatology (IDS): clinician (IDS-C) and self-report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms [Review Article]. *Int J Methods Psychiatr Res.* 9:45–59.
  69. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, Conway CR, Demitrack MA, George MS, Prudic J, Thase ME, Rush AJ. 2019. The assessment of resistance to antidepressant treatment: rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res.* 113: 125–136.
  70. Schosser A, Carlberg L, Calati R, Serretti A, Massat I, Spindellegger C, Linotte S, Mendlewicz J, Souery D, Zohar J, et al. 2017. The impact of BDNF polymorphisms on suicidality in treatment-resistant major depressive disorder: a European multicenter study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 20:782–787.
  71. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, Kasper S. 2012. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)-where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 22:453–468.
  72. Snyderman D, Rovner B. 2009. Mental status exam in primary care: a review. *Am Fam Physician.* 80:809–814.
  73. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. 1999. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 9:83–91.
  74. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, et al.; Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). 2007. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 68: 1062–1070.
  75. Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Hotopf M, Hatch SL, Breen G, Cleare AJ. 2019. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 246:42–51.
  76. Thase ME, Rush AJ. 1997. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry.* 58:23–29.
  77. Trivedi MH, Daly EJ. 2008. Treatment strategies to improve and sustain remission in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 10:377–384.
  78. Tunnard C, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Fekadu A, Juruena M, Cleare AJ. 2014. The impact of childhood adversity on suicidality and clinical course in treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 152-154: 122–130.
  79. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, George JE, Morrison RL, Sanacora G, Young AH, et al. 2020. 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.* 81:19m12891.
  80. Wang SM, Han C, Lee SJ, Jun TY, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. 2016. Second generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: an update. *Chonnam Med J.* 52:159–172.
  81. Wikberg C, Nejati S, Larsson ME, Petersson EL, Westman J, Ariani N, Kivi M, Eriksson M, Eggertsen R, Hange D, et al. 2015. Comparison between the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-Self and the Beck Depression Inventory II in primary care. *Prim Care Companion CNS Disord.* 17;10.4088/PCC.14m01758.
  82. Yan CG, Chen X, Li L, Castellanos FX, Bai TJ, Bo QJ, Cao J, Chen GM, Chen NX, Chen W, Cheng C, et al. 2019. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116:9078–9083.