

Esketamin

MUDr. Veronika Málová

Institut neuropsychiatrické péče v Praze

Kazuistika demonstruje úspěšnou ambulantní léčbu pacientky s farmakorezistentní depresí. Přestože moderní medicína již nabízí celou řadu antidepresiv, stále se mnohdy setkáváme s opožděným klinickým nástupem účinku v rozmezí tří až šesti týdnů, nedostatečnou efektivitou či intolerancí léčby, které jsou pro efektivní léčbu značným limitem. Výsledkem je určité procento pacientů, kteří nedosáhnou remise či dlouhodobého snížení symptomů ani po vyčerpání dostupných možností léčby – kombinace antidepresiv, elektrokonvulzivní terapie (ECT), repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), chronoterapie apod. Oproti tomu je u esketaminu evidován promptní efekt a akutní okamžitá úleva od depresivních symptomů, a to včetně sebevražedných myšlenek či plánu k její realizaci (1). Pozitivní efekty léčby esketaminem prokazuje předložená kazuistika pacientky XY, u které se výskyt příznaků depresivního onemocnění od zahájení léčby LP Spravato rapidně snižoval a již po měsíci od zahájení léčby kleslo její skóre na škále MADRS (Montgomery Asberg depression rating scale) z původních 32 na 18 bodů. Pacientka však uváděla subjektivní zlepšení svého stavu již po druhé aplikaci léku. Předložená kazuistika prokazuje zároveň i dlouhodobý efekt léčby, jelikož skóre MADRS zůstalo po dvou měsících užívání stabilně na 18 bodech.

Klíčová slova: farmakorezistentní deprese, esketamin, Spravato, kazuistika.

Esketamine

The case report demonstrates the successful outpatient treatment of a patient with treatment-resistant depression (TRD). Although modern medicine already offers a whole range of antidepressants, we still often encounter a delayed clinical onset of effect in the range of three to six weeks, insufficient effectiveness or intolerance of treatment, which are a significant limit for effective treatment. The result is a certain percentage of patients who do not achieve remission or a long-term reduction of symptoms even after exhausting all available treatment options – a combination of antidepressants, electroconvulsive therapy (ECT), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), chronotherapy, etc.

In contrast, with esketamine, a prompt effect and acute immediate relief from depressive symptoms is recorded including suicidal thoughts or plans to commit suicide (1). The positive effects of esketamine treatment are demonstrated by the presented case report of the patient XY, in whom the occurrence of symptoms of a depressive illness decreased rapidly after starting treatment with Spravato. One month after starting treatment, her score on the MADRS (Montgomery Asberg depression rating scale) dropped from 32 to 18 points. However, the patient reported a subjective improvement in her condition already after the second application of the drug. The presented case report also demonstrates the long-term effect of the treatment, as after two months of using Spravato, as the MADRS score remained stable at 18 points after two months of use.

Key words: treatment-resistant depression, esketamine, Spravato, case study.

Úvod

Farmakorezistentní deprese (tzv. TRD – treatment resistant depression), nebo také refrakterní deprese je onemocněním, které je problematické hned v několika oblastech. Z perspektivy klinické praxe se jedná o onemocnění

se špatnou prognózou a vyšším rizikem suicidia, které však zasahuje i do dalších psychosociálních oblastí. U jedinců s TRD se zvyšuje šance na zneužívání návykových látek, zhoršení pracovního výkonu a celkového narušení psychosociálního fungování (2). Za TRD považujeme depresi, u kte-

ré není na základě dvou adekvátních léčebných kúr, kdy je každá založena na jiném mechanismu účinku, dosaženo klinicky relevantního efektu, a to ani při podávání léku po dostatečně dlouhou dobu a v dostatečné, ještě tolerovatelné dávce při dobré adhezenci k léčbě (3).

Donedávna byl ketamin většinou používán pro anestezii, analgezii, sedaci a léčbu syndromů chronické bolesti. Jedinečné farmakodynamické vlastnosti ketaminu však zvýšily zájem o jeho použití k léčbě deprese. Předpokládá se, že ketamin odvrací patologické následky synaptického chronického stresu během jednoho dne po podání a poskytuje tak obnovu synaptické konektivity, která trvá dny nebo týdny (4).

Ketamin je disociativní anestetikum, které působí na centrální nervový systém především prostřednictvím antagonismu *n*-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru. Zda mechanické vysvětlení rychlého nástupu antidepresivního účinku ketaminu souvisí s jeho dobře známým antagonismem NMDA (N-methyl-D-aspartát) podtypu glutamátového receptoru nebo s něčím jiným, nebylo dosud plně objasněno (5).

Ketamin a esketamin představují farmakologicky nové léčebné cesty pro dospělá s farmakorezistentní depresí. Zároveň tyto látky představují první nemonoaminergní látky s prokázanou účinností a s rychlým nástupem u depresivní poruchy rezistentní na léčbu (6). Esketamin (Spravato), *S*-enantiomer racemického ketaminu, byl schválen FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu rezistentní deprese v roce 2019 (7).

Na základě dostupných údajů jsou nejčastější vedlejší účinky ketaminu/esketaminu přechodné, mírné a samy odezní. Patří mezi ně disociace, nevolnost, bolest hlavy, zvýšená srdeční frekvence a krevní tlak. Také byla hlášena dysurie nebo nutkání na močení. U pacientů užívajících dávky esketaminu/ketaminu v souladu s pokyny pro jejich preskripci v indikaci depresivního onemocnění nebyla hlášena závažná patologie močového měchýře (7).

Pacientka XY

Pacientka byla již od rané dospělosti léčena pro depresivní syndrom. Při anamnestickém rozhovoru byla odhalena velice bohatá farmakologická anamnéza, kdy pacientka vyzkoušela celou paletu antidepresiv a augmentujících psychofarmak, avšak vždy s pouze dočasným či mizivým efektem. Před rokem 2020 byl zkoušen citalopram, sertralin, fluoxetin a augmentace quetiapinem. Bližší informace z tohoto období nejsou k dispozici. Od listopadu 2020 do března 2021 užívala pacientka pravidelně agomelatin

v denní dávce 25 mg, klomipramin v denní dávce 75 mg a olanzapin 5 mg k podpoře spánku. Pro neuspokojivý klinický stav proběhla záměna z agomelatinu na duální antidepresivum venlafaxin, který byl postupně titrován na 300 mg pro die. V únoru 2022 byl klomipramin vysazen pro nedostatečný efekt (zároveň vyšší dávky nad 75 mg/d pacientka netolerovala). Následně byl nasazen paroxetin v denní dávce 40 mg. V červenci 2022 byl vysazen olanzapin pro možné negativní dopady při léčbě ketaminem dle doporučení Psychedelické kliniky Psyon. V době žádosti o schválení LP Spravato pacientka užívala kombinaci SNRI venlafaxin a SSRI paroxetin. V minulosti proběhla také série rTMS, která byla zcela bez efektu. Pacientka v rámci hospitalizace podstoupila také osm sérií elektrokonvulzivní terapie (ECT), která přinesla pouze dočasné zlepšení. V ECT se poté pokračovalo i ambulantně, avšak zlepšení stavu bylo klinicky nevýznamné a depresivní stav u pacientky přetrvával. Pacientka při rozhovoru popisuje své pocity zoufalství a bezmoci, které z přetrvávajících potíží bez sebemenšího zlepšení ve formě funkční léčby prožívá. Jinak tomu není ani u jejích rodičů, na které je značně odkázána. Nepříznivý vývoj vedl také k přerušení studia a tudíž i k odtržení od běžného sociálního kontaktu se svou věkovou skupinou.

Po tělesné stránce je pacientka zdravá, somatické léky dlouhodobě neužívá. Ani v minulosti vážněji nestonala. Výkyvy pacientčina stavu mají opakovaně depresivní charakter, vyskytuje se u ní snížená dynamogonie, celková výkonnost, pokleslá euforie, únava, katatymní myšlení, hypobulie, hypoprosexie a suicidální ideace.

V průběhu léčby byla u pacientky z důvodu zhodnocení afektivity a osobnostní struktury opakovaně provedena psychologická vyšetření, naposledy v červnu 2022 s následujícím závěrem: pacientka nesplňuje kritéria pro poruchu osobnosti. Obtíže úzkostně-depresivního charakteru jsou důsledkem nízké sebeúcty a následného upozadování vlastních potřeb, dominuje depresivita, sebenejistota a submise. Intelktově se pacientka nachází v pásmu nadprůměru. Na základě psychologických vyšetření byla pacientce doporučena dlouhodobá skupinová a/nebo individuální psychoterapie, které podstoupila. Již více než dva roky pokračuje v individuální Gestalt psychoterapii ve frekvenci jedenkrát týdně. Doplní ji krátké

vyjádření psychoterapeutky: „Za poslední dva roky vnímám obrovský posun. V psychoterapii se zaměřujeme na uznání všech jejích částí, tedy, že může být vším, čím je. V rodině se naučila upozadovat své vlastní potřeby na úkor druhých. Vnímat se jako cenná bytost a dávat váhu svým emocím a pocitům je pro ni vlastně nové. Za dominantní považují depresivní prožívání s doprovodnou anxiétou. Kritéria poruchy osobnosti nenaplní.“

V roce 2022 se pacientce nabídla příležitost konzultace svého stavu na Psychedelické klinice – Psyon. Pacientka byla shledána z psychiatrického hlediska jako vhodná k off-label podání ketaminu v rámci ketaminem asistované psychoterapie (KAP) při dg. F33.1, která spadá mezi vstupní kritéria. Pro možné negativní ovlivnění léčby za pomoci psychedelik bylo pacientce nejprve doporučeno přerušení léčby olanzapinem. Následovala dvě ketaminová sezení, která dosahovala poměrně dobrého, nicméně krátkodobého efektu, který dle slov pacientky vymizel cca po týdnu. Přes kontinuální farmakoterapii, četné pokusy rozličných léčebných metod i psychoterapii se u pacientky dlouhodobě nedaří uspokojivé zlepšení jejího stavu či jeho stabilizace. Pacientka trpí farmakorezistentní depresí, naplňuje indikační kritéria pro léčbu intranasálním esketaminem, nemá žádné kontraindikace. S podáváním LP Spravato souhlasila jak pacientka, tak její rodina.

Na základě Společného stanoviska VZP ČR a PS ČLS JEP ze dne 12. 9. 2022 byla podána žádost o schválení mimořádné úhrady léčivého přípravku Spravato v indikaci léčby dospělých trpících rezistentní středně těžkou až těžkou depresivní poruchou při selhání předchozí terapie (8, 9).

S ohledem na skutečnost, že o výjimečnou úhradu žádá lege artis pojištěnec, tedy pacient, který je ve smluvním vztahu se zdravotní pojišťovnou, a to prostřednictvím zplnomocnění svého ošetřujícího lékaře, jsme žádost o mimořádnou úhradu doplnili o stanovisko pacientky, které bylo v příloze obohaceno věcným vyjádřením pacientky o svůj zdravotní stav a svízelnosti dosavadní léčby (9). Žádost o mimořádnou úhradu nehrzeného léčivého přípravku byla následně úspěšně schválena zdravotní pojišťovnou a s velkým očekáváním (naším i pacientky) jsme s léčbou začali hned v týdnu obdržení schválení žádosti.

Tab. 1. Skóre MADRS a časy jeho měření

Vývoj v čase	Škála MADRS
Leden 2023	32 bodů
Únor 2023	30 bodů
Květen 2023	18 bodů
Červen 2023	18 bodů

Přípravek Spravato užívala pacientka v kombinaci s SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) paroxetinem a SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) venlafaxinem. Intranazální esketamin si aplikovala v našem zdravotnickém zařízení vždy pod dohledem zdravotnického pracovníka. V iniciační fázi (tedy v průběhu prvního měsíce léčby) docházela do našeho zařízení dvakrát týdně, kdy jí byly podávány dvě dávky IN esketaminu (56mg), a to vždy s pěti minutovou pauzou mezi jednotlivými aplikacemi. Během aplikace byla pacientka umístěna do tiché místnosti s aplikačním ležátkem. Dle doporučení byl monitorován krevní tlak a byly jí k dispozici i sluchátka k poslechu hudby (10). U pacientky se v průběhu aplikace objevovaly nežádoucí příznaky disociace, somnolence a psychomotorické inhibice, které však nenabývaly závažného charakteru a rozhodně tedy nebyly důvodem k ukončení léčby. Po každé aplikaci pacientka odcházela z počátku v doprovodu osoby blízké, posléze sama do 1,5 hodiny od aplikace.

Subjektivní zlepšení stavu popisovala pacientka již po druhé aplikaci. Po prvním měsíci léčby došlo ke klinicky signifikantnímu zlepšení stavu, které deklaruje i úspěšné dokončení prvního ročníku vysoké školy. Rodina sděluje zlepšení komunikace, energii a živost při běžných denních činnostech. Sama pacientka opakovaně vyjadřuje nesmírnou vděčnost za aktuální stav a naději, kterou má do budoucna. Po dvou měsících léčby tento efekt přetrvává.

Přehled naměřených skóre na škále MADRS přináší tabulka 1. První dvě měření jsou v čase před začátkem užívání LP Spravato. První aplikace LP Spravato proběhla na konci dubna 2023.

Diskuze

Thase a Rush vytvořili systém hodnocení závažnosti rezistence, kde je rezistentní deprese rozdělena do 5 následujících stupňů dle zvolené intervence. I. stadium – selhání jednoho AD, II. stadium – selhání AD z jiné farmakologické skupiny, III. stadium – neúspěch tricyklického AD, IV. stadium – neúspěch inhibitorů monoaminoxidázy (MAO), V. stadium – neúspěch elektrokonvulzivní léčby (11). Pokud stav pacienta nereaguje na adekvátní léčebný pokus, je vhodné ověřit předchozí způsoby léčby, včetně spolupráce, dále pak vyloučit somatické onemocnění, které může způsobovat sekundární depresi, ověřit možnost depresogenního působení současné farmakologické léčby. Zejména pak ověřit správnost diagnózy depresivní poruchy, ev. komorbiditu dalšího psychiatrického onemocnění, které mohou mít vliv na průběh a prognózu (závislosti, poruchy osobnosti, úzkostné poruchy aj.) (12).

Kazuistické sdělení se věnuje pacientce s diagnózou farmakorezistentní rekurentní depresivní poruchy; stupeň farmakorezistence hodnotím jako V. stadium, a sice na základě klasifikace, kterou vytvořil již zmíněný Thase a Rush. Jak již bylo uvedeno, po tělesné stránce je pacientka zdráva, somatická příčina rezistence na léčbu byla tedy vyloučena, stejně tak abúzus návykových látek. Z psychiatrických komorbidit se zde nabízí ovlivnění průběhu deprese osobnostní strukturou pacientky. Nicméně dle závěru psychologického vyšetření byla porucha osobnosti vyloučena.

Deprese často postihuje pacienty na vrcholu produktivního věku, a má tedy významný socioekonomický dopad. Invalidizuje a zneschopňuje nemocného. Bez ohledu na

ekonomickou sílu země je deprese jedno z pěti nejdražších onemocnění na světě (data WHO) (13). Za zcela zásadní považuji úhradu léčivého přípravku Spravato z veřejného zdravotního pojištění, bez kterého by pacientka úspěšnou léčbu nemohla podstoupit. Aby na léčbu mohlo dosáhnout více z řad pacientů, u kterých se dlouhodobě nedaří nalézt efektivní způsob léčby, bylo by v praxi zapotřebí celkové zjednodušení procesu preskripce a zmenšení rizika z prodlení. Vše samozřejmě za předpokladu striktního dodržení indikačních kritérií. Na tomto místě bych ráda podpořila otevřenost vůči novým pohledům k možnostem péče, které zde máme.

Závěr

Tradiční monoaminová hypotéza byla pro své značné nedostatky již v minulosti shledána za nedostatečnou. Schází v ní dnes zcela zásadní poznatky o neuroplasticitě mozku a vlivu imunity, zánětlivosti, stresových faktorů či genetiky na celkový rozvoj depresivního onemocnění. Chronický stres a depresivní onemocnění je dle výzkumu spojeno s poškozením neuroplasticity, ve smyslu neuronální atrofie a synaptické ztráty v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC) a hippocampu (14).

V posledních letech se však objevují nové léčebné postupy, které tyto faktory započítávají a staví na nich své léčebné postupy. Jedná se zejména o metody, které cílí na NMDA glutamátové receptory. Jejím zástupcem je i zmíněný intranazální esketamin, který by mohl a měl rozšířit naše možnosti léčby zejména u pacientů, kteří dosud neodpověděli na předchozí léčbu dostupnými antidepresivy. Intranazální podání esketaminu má velký potenciál rychlé úlevy od projevů deprese, hovoříme v řádech několika hodin, a u pacientů s akutním rizikem sebevraždy redukovat jejich sebevražedné úmysly (1).

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno společností Janssen-Cilag s. r. o.

CP-414422

LITERATURA

- Canuso CM, Ionescu DF, Li X, et al. J Clin Psychopharmacol. 2021;41(5):516-524. doi: 10.1097/JCP.0000000000001465. Available from: Esketamine Nasal Spray for the Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Major Depressive Disorder With Acute Suicidal Ideation or Behavior – PMC (nih.gov).
- Češková E, Farmakorezistentní deprese – jak dál? Psychiatr. praxi. 2016;17(3):92-95. Available from: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2016/03/03.pdf>
- Češková E, Možnosti léčby farmakorezistentní deprese v běžné klinické praxi. Psychiatr. praxi 2020;21(3):124-127. Available from: Treatment options for pharmacoresistant depression in routine clinical practice (solen.cz)
- Psychiatr Danub. 2020;32(3-4):325-333. doi: 10.24869/psyd.2020.325. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370729/>
- J Clin Pharm Ther. 2017;42(2):147-154. doi: 10.1111/jcpt.12497.

Epub 2017 Jan 22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111761/>

- McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert opinion on the Available Evidence and Implementation. Am J Psychiatry. 2021;178(5):383-399. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726522/>

Inzerce

7. Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, et al. Long-term safety of ketamine and esketamine in Treatment of depression. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):777-787. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416105/>.
8. Pracovní skupina pro nehrazené LP. Společné stanovisko VZP ČR a PS ČLS JEP. Available from: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/spolecna-stanoviska/spolecne-stanovisko-vzp-cr-a-ps-cls-jep_lp-esketamin-hydrochlorid.pdf.
9. Vedoucí oddělení kontroly léčivých přípravků. Jak žádat o výjimečnou úhradu léčivých přípravků z prostředků veřejného zdravotního pojištění nehrazených? Available from: <https://www.ozp.cz/web/files-c/62/26.pdf?230421>.
10. Spravato, INN Esketamine, souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_cs.pdf.
11. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(Suppl. 13):23-9.
12. Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiatr. praxi;* 2006;6: 276-277.
13. Janů L, Jak správně poznat a léčit depresi, *Med. praxi.* 2007;1:24-27, Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/01/06.pdf>.
14. Price BR., Duman R, Neuroplasticity in cognitive and psychological model mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry,* 2020;25(3):530-543. doi: 10.1038/s41380-019-0615-x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801966/>.