

New drugs in psychiatry - cariprazine, lurasidone, esketamine

Nowe leki w psychiatrii – kariprazyna, lurazydon, esketamina

Kinga Pożarowska¹ BCDEF <https://orcid.org/0000-0003-0691-0155>,

Adam Rusinek¹ BCDEF, <https://orcid.org/0000-0001-7480-4501>,

Gracjan Rudziński¹ CDEF, <https://orcid.org/0000-0001-8911-9144>

Ewelina Soroka¹ BDEF, <https://orcid.org/0000-0001-6909-2749>,

Jolanta Masiak¹ BCDEF, <https://orcid.org/0000-0001-5127-5838>,

¹II Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Invariably, the search for an “ideal drug” in psychiatry has been going for years, one that is safe and effective, prevents relapse and shows the least possible side effects.

Material and methods: The aim of this study authors is to draw attention to new drugs used in psychiatry- cariprazine, lurasidone and esketamine, their mechanism of action, dosage, the most common side effects and metabolism.

The article reviews the research and works on these drugs available in Google Scholar and PubMed databases and the characteristics of medical products on years 2010-2021.

Results: Cariprazine is a drug registered in Poland for the treatment of schizophrenia in adults since July, 13 2017. In the world, it is additionally used in the treatment of manic and mixed episodes in the course of bipolar disorder, depression in the course of bipolar disorder and unipolar depression. Lurasidone in Poland is indicated for the treatment of schizophrenia in adult patients and adolescents from 13 years of age. In the world it is also used to treat depression in bipolar disorder, in some cases off-label in the treatment of mania in bipolar disorder and irritability and anger in autism spectrum disorders. Esketamine in nasal spray in combination with an oral antidepressant has been approved in the US for the treatment of depression in adults for whom other antidepressants have not benefited, in Poland, it is also used in such an indication.

Conclusions: The action profile of these drugs, the research to date and the results of treatment with these drugs are very promising. The drugs are safe and well tolerated. However, it is clinical practice that will verify the usefulness and effectiveness of treatment with them and show the effects of long-term therapies with their use.

Keywords: cariprazine, lurasidone, esketamine

Streszczenie

Wstęp: Niezmiennie, od lat trwają poszukiwania “idealnego leku” w psychiatrii, takiego, który będzie cechował się bezpieczeństwem, oraz skutecznością, zapobiegał nawrotom choroby oraz wykazywał jak najmniejsze działania niepożądane.

Materiał i metoda: Celem autorów niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na nowe leki stosowane w psychiatrii- kariprazynę, lurazydon oraz esketaminę, ich mechanizm działania, dawkowanie, najczęstsze działania niepożądane oraz metabolizm.

W artykule dokonano przeglądu dostępnych w bazach Google Scholar i PubMed badań i prac naukowych dotyczących tych leków oraz charakterystyki produktów leczniczych na lata 2010-2021.

Wyniki: Kariprazyna jest lekiem zarejestrowanym w Polsce w leczeniu schizofrenii u dorosłych od 13 lipca 2017 roku. Na świecie stosuje się ją dodatkowo w leczeniu epizodów maniакаlnych i mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, depresji w przebiegu ChAD oraz depresji jednobiegunowej. Lurazydon w Polsce wskazany jest do leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia. Na świecie stosowany jest również do leczenia depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w niektórych przypadkach w systemie “off label” w leczeniu manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym oraz drażliwości i złości w zaburzeniach ze spektrum autyzmu. Esketaminę w sprayu donosowym w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym zatwierdzono w USA do leczenia depresji u dorosłych

u których inne leki przeciwdepresyjne nie przyniosły korzyści, w Polsce jest również stosowana w takim wskazaniu.

Wnioski: Profil działania kariprazyny, lurasidonu, esketaminy, dotychczasowe badania oraz wyniki leczenia tymi lekami są bardzo obiecujące. Leki te są bezpieczne i dobrze tolerowane. Jednak to praktyka kliniczna zweryfikuje przydatność i efektywność leczenia tymi lekami oraz pokaże skutki długoterminowych terapii z ich wykorzystaniem.

Słowa kluczowe: kariprazyna, lurasidon, esketamina

Introduction

With the development of medicine, expectations regarding the pharmacological treatment of mental illnesses have changed. The "ideal drug" is still being sought, which is associated with high effectiveness of therapy in reducing psychopathological symptoms, but also with a high profile of safety and treatment tolerance. The ideal drug should have as few side effects as possible and prevent relapse. The patient should accept the treatment, understand it and be easy to follow. That is why it is so important to develop new therapies that ensure the fastest recovery and burden the patient the least. New drugs are placed on very high hopes. In this paper, an attempt was made to present relatively new drugs in psychiatry that have only recently been introduced to the market, i.e. cariprazine, lurasidone and esketamine. The research and works available in the Google scholar and PubMed databases as well as the characteristics of medicinal products containing the substances were analyzed.

Cariprazine

Cariprazine is a new drug [1], a second-generation antipsychotic drug [2] called by some authors a third-generation antipsychotic drug [3]. It has been approved in the world on September 17, 2015 for the treatment of schizophrenia, manic and mixed episodes in the course of bipolar disorder [4-6, 41]. It is also useful in the treatment of depression in the course of bipolar disorder [3] and unipolar depression [1].

The mechanism of action of cariprazine is complex. Its affinity for dopamine D3 receptors and action on 5HT1A, 5HT2A and alpha1B receptors differentiate it pharmacologically from other antipsychotics drugs [4]. As a partial agonist of D3- receptors, it induces an improvement in the elevation of positive, negative and depressive (by attenuating chronic behavior with a lack of points), it has a pro-cognitive effect. Partial agonism of the D2 receptors is responsible for the improvement in positive symptoms. Cariprazine has ten times higher affinity for D3 receptors than for D2 receptors. There are reports from studies on rats that partial agonism at D3 /D2 receptors, by reducing its effects on the reward system, may be the basis for the non-addictive effects of cariprazine [1,7-9].

Partial agonism of 5-HT1A receptors is responsible for the improvement in negative and depressive symptoms, additionally, their stimulation is combined with the antidepressant effect of SSRIs and vortioxetine [1,7]. Due to the antagonism of 5-HT2A receptors, there is a lower risk of extrapyramidal symptoms [7]. As an antagonist of 5-HT2B and 5-HT7 receptors, it improves depressive symptoms and has a pro-cognitive effect. The antagonism of 5-HT2C receptors induces an improvement in depressive symptoms. Its partial agonism at dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A receptors, and antagonism of serotonergic 5HT2B receptors make it similar to aripiprazole and brexpiprazole. Finally, cariprazine exhibits partial antagonism at the histamine H1 receptor, muscarinic M1 receptors. However, due to its relatively low affinity for these receptors, its use is expected to carry a low risk of sedation, metabolic side effects or hypotension [1,7-9]. High affinity for alpha 1B receptors is hypothetically associated with the reduction of extrapyramidal symptoms and actasia [4].

In Poland, a preparation containing cariprazine called Reagila has been approved for use in treatment of schizophrenia in adults since July,13 2017. It comes as hard capsules in doses of 1.5 mg; 3 mg; 4.5 mg; 6 mg [10]. Dosage of cariprazine in the treatment of schizophrenia with predominant and persistent negative symptoms (pallor, emotional withdrawal, poor contact with the environment, avolition, lack of spontaneity / fluency in conversation, slowness of movement, antisociality) should include: starting dose: 1.5 mg / day; target dose: 1.5–6 mg / day and maximum dose: up to 6 mg / day [11]. The recommended consumption of this medicine is: once a day at the same time of the day, with or without food [10]. A high-fat meal does not affect the absorption of the drug [6].

Advantage of cariprazine is its half-life, which is 2-4 days, and its active metabolites are 1-3 weeks (the longest among all atypical drugs). Such a long half-life results in the fact that to reach the steady state of the drug (the state in which the speed of drug introduction into the body is equal to the rate of its elimination), as many as 5 half-lives are needed, which means that even several weeks pass to achieve an effective dose of the drug despite taking the same dose every day. This may result in prematurely increasing the dose of the drug in the absence of immediate

clinical improvement in the patient. On the other hand, such a long half-life results in weeks after discontinuing cariprazine before it is eliminated from the body. The drug will continue to work at a therapeutic level in patients who occasionally miss a few doses. This can reduce the risk of decompensation and the need for hospitalization [4,8,9].

No dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal or hepatic impairment. However, the safety and efficacy of cariprazine in patients with severe renal or hepatic impairment has not been evaluated, therefore it is warranted not to recommend cariprazine in patients with severe renal or hepatic impairment [6,10].

The available data on treatment in elderly patients (≥ 65 years of age) is insufficient to assess whether the response to treatment in this group differs from that in younger patients. Dose selection in elderly patients should be more careful [10]. Information on prescribing cariprazine in the US includes a warning about increased mortality in elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs, which is associated with cardiovascular causes and infections. Cariprazine is not approved for the treatment of patients with dementia psychosis [12]. There is no data available to establish the safety and efficacy of cariprazine in children and adolescents under 18 years of age [10]. Cariprazine is contraindicated in patients with known hypersensitivity to this substance [13].

Cariprazine has few side effects compared to other antipsychotics [1]. The most common side effect is akathisia, extrapyramidal symptoms, nausea or constipation [13]. Suicidal behavior (thoughts of suicide, attempted suicide or completed suicide) may occur when treatment is started or when antipsychotic treatment is changed [10]. There may be tremors, insomnia, headaches, weight gain is insignificant and amounts 1-2 kg [14]. Complication that may also occur with this drug are: neuroleptic malignant syndrome, tardive dyskinesia, metabolic disorders, low blood count, orthostatic hypotension, convulsions, cognitive and motor disturbances, changes in body temperature and dysphagia [13]. Cariprazine does not affect metabolic parameters and does not increase prolactin level. Some clinical trials even reported a decrease in the concentration of prolactin, total cholesterol and LDL fraction [1]. Cariprazine should be used with caution in patients with risk factors for stroke, cardiovascular disease, venous thromboembolism (VTE) [10]. Even in supratherapeutic doses (three times the recommended dose, cariprazine did not have a clinically significant effect on the corrected QT interval [6].

Cariprazine has not yet been assigned a pregnancy category [13]. There is no data on the risk of using this drug in pregnancy [6]. Animal studies have shown reproductive toxicity, including malformations in

rats [10]. Newborns exposed to cariprazine in the third trimester are at risk of extrapyramidal and/or withdrawal symptoms postpartum [13]. Women of childbearing age must use a highly effective method of contraception during cariprazine treatment and for at least 10 weeks thereafter, it is currently unknown how cariprazine affects the effectiveness of systemic hormonal contraceptives, therefore, barrier method of contraception is recommended as an add-on [10]. The presence of cariprazine in breast milk and its effect on breastfed infant has not been studied. It is known, however, that cariprazine is present in the milk of rats [6]. Therefore, the manufacturer recommends considering the benefits of breastfeeding, the mother's need for cariprazine and the adverse effects of the drug on the infant [13].

Cariprazine interacts with CYP3A4 inhibitors (e.g. diltiazem, erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, antiviral drugs) and with CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) [14]. It is contraindicated to administer these substances with cariprazine and consume grapefruit juice [10].

Patients should refrain from operating hazardous equipment and vehicles during cariprazine treatment until it is ascertained that the treatment has no adverse effects on these activities as cariprazine may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines [10].

The drug has a favorable safety profile [11]. Cariprazine treatment is well tolerated [7]. There is no specific antidote to cariprazine. In the event of overdose, the focus should be on supportive measures and the patient should be closely monitored [10].

Numerous scientific studies on the effects of cariprazine have been carried out and it has been proven that this drug is the only one among the analyzed ones to have studies confirming its statistically significant advantage over another second-generation drug in the population of patients with predominantly negative symptoms, in whom this clinical state has remained stable for at least 6 months, therefore, it can be concluded that the drug significantly reduces the intensity of primary negative symptoms. Other scientific evidence concerns the general population, for which cariprazine has also been shown to be superior to placebo in reducing negative symptoms [11].

After a clinical comparison of cariprazine with risperidone, cariprazine was shown to be superior in eliminating the negative symptoms of schizophrenia [4,15].

What additional applications and what will be the final position of cariprazine in psychiatry, will be shown only by our practical experience and post-approval studies

on its effectiveness and safety. Perhaps cariprazine will also be used to potentiate the effect of antidepressants and in polytherapy of schizophrenia [1].

Lurasidone

Lurasidone is a second-generation antipsychotic drug [16]. Some people call it the third generation [3]. In 2010, it was approved as a drug in the treatment of schizophrenia by the US Food and Drug Administration (FDA) [17]. It was the first drug in the United States approved for the treatment of depression in bipolar disorder as monotherapy or in combination with lithium or valproate [18]. In some cases, it is used in the "off label" system to treat mania in bipolar disorder and irritability and anger in autism spectrum disorders [19].

In Poland, preparation called Latuda, containing lurasidone was admitted to trading on March 21, 2014 [23], while in 2018 received a refund in the indication: schizophrenia [20].

Lurasidone appears to offer a new pharmacological profile, although it has a dopamine D2 and serotonin 5HT_{2A} binding capacity comparable to other atypical antipsychotics. It has the highest affinity for the 5-hydroxytryptamine (5-HT) ₇ receptor, which is probably its most significant pharmacological feature. This antagonism presumably accounts for the antipsychotic, cognitive enhancement and antidepressant effects of lurasidone. Lurasidone also has high affinity for dopamine D₂, 5HT_{2A} receptors and other receptors related to cognitive functions. It is a partial agonist of 5-HT_{1A} receptors.

Partial agonism of the 5-HT_{1A} receptor and 5-HT₇ antagonism are responsible for the antidepressant properties of the drug. The blockade of D₂ and 5HT_{2A} receptors makes lurasidone one of the atypical antipsychotics. Additionally, lurasidone exhibits low affinity for α ₁-adrenergic, H₁-histamine and M₁-muscarinic receptors. As a result, the risk of orthostatic hypotension, sedation, weight gain and cognitive impairment is minimized [17,21,22].

Latuda is the only preparation containing lurasidone registered in Poland, indicated for the treatment of schizophrenia in adult patients and adolescents from the age of 13 years. It comes in doses of 18.5 mg, 37 mg and 74 mg. The recommended starting dose is 37 mg (40 mg worldwide) lurasidone once daily. No initial dose adjustment is necessary. This product is effective at doses ranging from 37 to 148 mg once a day, and in children and adolescents 37 to 74 mg once a day. The maximum daily dose should not exceed 148 mg in adults (in the world the value is 160mg), and in children and adolescents 74 mg (in the world- 80 mg) [21-23].

In bipolar depression, the recommended starting

dose for adults and children is 20 mg / day, with a maximum dose of 160 mg in adults and 80 mg in children [21]. Unfortunately, Latuda is not registered in Poland in such an indication [23].

When lurasidone is used in combination with CYP3A4 inhibitors, a dose adjustment is required in elderly, patients with renal or hepatic insufficiency. Lurasidone is taken orally once daily at the same time with a meal. If taken without food, the exposure to lurasidone will be significantly lower than when taken with food. Therefore, it is recommended that lurasidone be taken with a meal of at least 350 calories, regardless of fat content, which increases its bioavailability from 9 to 19% [21-23].

Lurasidone is an inhibitor of the BCRP (breast cancer resistance protein) carrier and a clinically significant inhibitory effect on intestinal BCRP cannot be ruled out, therefore co-administration with BCRP substrates may increase the plasma concentrations of these substrates [23]. No dose adjustment is necessary when taking lurasidone with digoxin, midazolam or oral contraceptives (estrogen/progesterone) [24]. Avoid drinking grapefruit juice during treatment with lurasidone (it increases serum levels of lurasidone). Concomitant administration of Latuda and other serotonergic drugs may lead to serotonin syndrome [23].

The most common side effects are akathisia and somnolence. There may be extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, increased prolactin levels, weight gain, increased blood glucose, postural hypotension, nausea, vomiting, fatigue, exacerbation existing parkinsonian symptoms and early dystonia [22,23]. However, its low affinity to histamine H₁ receptors and to muscarinic receptors induces only minimal weight gain and shows a favorable metabolic profile. In clinical trials, no clinically significant changes in lipid, glucose, or QT-corrected interval (QTc) were usually observed [25]. During antipsychotic treatment, it may take a few days or even several weeks for your condition to improve. Suicidal behavior may occur at the beginning of treatment [23].

Similar side effects have been reported with the use of lurasidone in patients with bipolar depression [21].

Lurasidone has a minor influence on the ability to drive and use machines. Only after ensuring that this drug has no adverse effects, patients can operate dangerous machines, motor vehicles and bicycles [23].

Although lurasidone is currently classified as a category B drug in pregnancy, it is considered that it should only be used when needed. More studies are needed on its safety in pregnancy [22]. Lurasidone has not been shown to be teratogenic [24]. It is unknown whether lurasidone or its metabolites are excreted in human milk (penetration has been confirmed in female rats) and

therefore breastfeeding in women treated with lurasidone should only be considered if the potential benefit to the mother outweighs the potential risk to the child [23]. Newborns exposed to lurasidone in the third trimester of pregnancy are at risk of developing extrapyramidal and / or withdrawal symptoms [24].

There is no specific antidote to lurasidone and in the event of overdose, appropriate supportive measures should be taken and the patient should be closely monitored until symptoms resolve [23].

The available studies show that lurasidone is usually well tolerated [25]. Chronic lurasidone therapies may contribute to the improvement of functional capacity by increasing the mRNA level of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), which is a factor involved in neuronal survival, cellular immunity and cellular plasticity in response to dopaminergic, cholinergic and serotonergic stimuli in the central nervous system [17]. Its effectiveness in the treatment of acute episodes of schizophrenia, in reducing the severity of depressive symptoms in the monotherapy of major depression in the course of bipolar I disorder, or in combination with lithium or valproate, and its effect in reducing anxiety and subjectively perceived symptoms - quality of life and dysfunction, have been confirmed in numerous randomized, controlled trials [25]. Additionally, in the conducted studies of lurasidone in patients with schizophrenia, its procognitive and antidepressant potential is suggested due to the improvement of cognitive functioning and reduction of depressive symptoms during its treatment. Lurasidone may be functionally effective in the treatment of schizophrenia with underlying cognitive dysfunctions and comorbid depression [17]. In preclinical studies, lurasidone was the only one among aripiprazole, clozapine, lurasidone, olanzapine, and sertindole that did not impair social interaction nor the recognition of individuals of the same species [25].

High doses of lurasidone (80 and 240 mg/day) resulted in clinically significant improvements in psychopathological, cognitive, and functional parameters in patients with stable TRS who did not show significant improvement in any of these parameters prior to lurasidone administration [26].

Esketamine

In March 2019, the FDA approved esketamine nasal spray named Spravato in combination with an oral antidepressant for the treatment of depression in adults for whom other antidepressants have not benefited [27,28, 42]. The European Medicines Agency (EMA) approved esketamine in the same form (Spravato) on 18 December 2019 for use in combination with a selective serotonin reuptake inhibitor or a serotonin norepinephrine reuptake

inhibitor (SSRI or SNRI) for treatment of refractory adults major depressive disorder who failed to respond to at least two different antidepressant drug therapies in the current moderate to severe depressive episode [42].

Some sources say that esketamine may be a breakthrough in the treatment of depression that has not been observed in the last two decades [29].

Treatment-Resistant Depression (TRD) is a depressive disorder in adults who have not responded to at least two different antidepressants (used in the correct dose for an appropriate length of time) in a current episode of moderate depression to heavy. In 1/3 of patients, treatment-resistant depression (TRD) can be diagnosed [30]. These patients have an increased risk of suicide compared to the general population and patients with depression responding to treatment. At least 1/3 of these patients attempt suicide [31].

Known to all, ketamine is a racemic mixture of the S (+) enantiomer and the R (-) - arketamine enantiomer [32]. Esketamine is the S-enantiomer of the ketamine racemate. It is a non-selective, competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. Compared to the R-enantiomer, it has a higher affinity for the NMDA receptor (3 to 4 times), its effect is less psychomimetic and more analgesic and anesthetic [28, 33]. The active metabolite of esketamine, noresketamine, has a lower affinity for the NMDA receptor than esketamine itself. Although we know that esketamine binding increases CNS glutamate levels, the exact mechanism by which esketamine works as an antidepressant is unclear [28,34].

The maximum plasma concentration after administration of esketamine occurs after 20-40 minutes [34]. The mean half-life of esketamine is 7-12 hours, and its active metabolite, noresketamine, is 8 hours [28]. Intranasal esketamine avoids first pass metabolism [34]. Drug metabolism occurs in the liver, mainly by CYP2B6 and CYP3A4, and additionally by CYP2C9 and CYP2C19. The kidneys are responsible for the elimination of the drug [28].

The FDA has approved the use of esketamine only in combination with an oral antidepressant. Esketamine is delivered by a nasal device which delivers a total of 28 mg of esketamine in two sprays, one into each nostril [28,34]. If a dose of 56 mg is planned, two devices are required, and five minutes rest is required between esketamine administration from one device and the other. Similarly, for administration of 84 mg, three devices are needed with another five minutes between application from the second and third devices [34]. During induction (first 4 weeks), the first dose should be 56 mg, followed by 56 mg or 84 mg. Give the drug twice a week.

During maintenance therapy (5-8 weeks of treatment), esketamine should be administered weekly

at a dose of 56 or 84 mg. After week 9 of treatment, esketamine 56 or 84 mg should be administered once every 2 weeks or once a week [28]. The patient should be observed immediately after administration of the drug for 2 hours [31]. Patients should avoid eating food for two hours and drinking fluids 30 minutes before the planned intake of esketamine due to side effects of nausea and vomiting. Nasal corticosteroids or decongestants should be taken at least one hour before intranasal esketamine intake [34,35]. Patients should not drive, operate machinery or perform any activities requiring full alertness until the next day, after fully restful sleep after administration of esketamine [28,35].

No dose adjustment is required for renal impairment, although there have been no studies in severe renal impairment. Close monitoring and dose adjustment should be made in liver disorders [28].

Nasal esketamine has not been tested in pregnant women and during breastfeeding due to its embryo-fetal toxicity in animal studies. In these situations, it is recommended that treatment with esketamine be discontinued and pregnancy be planned and prevented carefully [34]. Esketamine has been detected in breast milk [35]. Esketamine has not been studied in pediatric patients and no significant differences have been observed in patients > 65 years of age than in the adult population [28,34]. SPRAVATO drug has not been approved for use in children [35].

Side effects: dissociation, nausea, dizziness, dysgeusia, headache, drowsiness. Usually, they appeared soon after drug administration and disappeared after 1.5 hours after administration [33,36,37]. No clinically significant prolongation of the QT interval has been observed with the therapeutic dose of esketamine [35]. However, you may experience suicidal thoughts and behavior, as well as increased heart rate and increased blood pressure, vomiting, fatigue, anxiety [28]. In addition, there is an increased risk of suicidal ideation and behavior in children and young adult patients taking antidepressants [34]. Some patients experienced side effects related to the lower urinary tract - increased frequency of urination and painful urination, urinary urgency, cystitis [28,35] and feeling intoxicated [27, 35]. It should keep side effects of ketamine in mind while taking esketamine [32].

While taking intranasal esketamine, sedation was a common side effect, peaking 30 minutes after dosing and resolving after 60 minutes, and temporary cognitive impairment may also occur [38]. Concomitant use of esketamine with substances that depress CNS-benzodiazepine, alcohol, opioids, may increase sedation; with psychostimulants - amphetamine, methylphenidate, modafanil, armodafinil and monoamine oxidase inhibitors

(MAOIs) and may increase blood pressure [35].

It is contraindicated to use esketamine in patients with blood vessels aneurysms, arteriovenous malformations, intracerebral haemorrhage, and in patients with hypersensitivity to esketamine, ketamine or any excipient and in patients whose blood pressure would be dangerous to increase [34].

A major safety concern with esketamine may be its potential for abuse, induction of neurocognitive disorders, and impairment of long-term and short-term memory. As is the case with ketamine, people taking esketamine may experience immediate acute dissociation and sedation, which may contribute to the urge to abuse it [31,34]. Due to the high risk of sedation and dissociation after administration, the patient should be monitored 2 h after administration [35]. Esketamine causes less cognitive impairment and less loss of concentration and primary memory than racemic ketamine [32].

The FDA, considering the benefits and risks of using esketamine, has approved it in the Risk Assessment and Mitigation Strategy (REMS) system [31]. The goal of the REMS program is to ensure safe use and mitigate the risks of serious adverse outcomes resulting from sedation, dissociation and misuse of esketamine [39]. In the United States, esketamine will be administered to patients only in REMS certified health care facilities under the supervision of a physician who is obligated to observe the patient at least 2 hours after drug administration [31].

There is no specific antidote to esketamine [35].

Research confirms the efficacy and safety of esketamine nasal spray as a fast-acting antidepressant for patients with treatment-resistant depression [33]. The addition of nasal esketamine to a new antidepressant increases TRD response and remission rates [38]. The time of depression recurrence in patients who finally responded to treatment (oral plus esketamine) with drug-resistant depression was lower in patients who were on maintenance treatment containing an oral antidepressant and esketamine than the oral antidepressant and placebo [31].

In a comparative study of the efficacy and safety of switching an ineffective antidepressant to a new antidepressant with esketamine nasal spray or a new antidepressant plus nasal placebo was administered in patients with refractory non-psychotic depression. The change in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MARDS) score (on day 28 from the start of treatment) in patients who received esketamine additionally with an antidepressant was significantly greater than in patients who received placebo with an antidepressant (there was also a clinically significant benefit 24 hours after the administration of 1 dose) [33]. Furthermore, in patients with TDR who achieved remission or response to

esketamine treatment, continued use of esketamine nasal spray in addition to oral antidepressant treatment was clinically advantageous in delaying relapse compared to antidepressant plus placebo [37].

In addition, preliminary research results show that nasal esketamine, compared to placebo administered as an adjunct to standard comprehensive antidepressant treatment, may result in a much faster improvement in depression symptoms, including suicidal thoughts, in depressed patients with a direct risk of suicide [36].

Esketamine nasal spray has a rapid onset of action and sustained efficacy in patients with treatment-resistant depression and in patients at immediate risk of suicide [33].

Esketamine also in intravenous administration shows a quick (within two hours) and strong antidepressant effect in patients with TRD. Moreover, a lower dose of esketamine 0.20 mg / kg was as effective as higher 0.40 mg / kg but caused fewer side effects, it was better tolerated [40].

Nasal esketamine appears to be safe and well tolerated in the short term and evidence so far is promising [38]. Frequent, chronic use of ketamine, the enantiomer of which is esketamine, leads to ulcerative cystitis and liver damage. However, no clinically relevant effects on the liver

or ulcerative cystitis have been observed with esketamine use [32].

Long-term studies, particularly to look at urinary and cognitive side effects, and to assess addiction potential are underway [38].

Due to the fact that esketamine is used in the real world, more research / data will be available on its addictive potential, actual effectiveness and optimal treatment duration [38].

Conclusions

There is a need in psychiatry for novel treatments. Some of the currently available forms are very burdensome for patients due to side effects or the possibility of only stationary treatment. The introduction of new drugs, i.e. cariprazine, lurasidone and esketamine with the above properties and action profile, brings hope that the development of psychopharmacotherapy is heading in the right direction. They appear to be safe drugs, but their long-term effects are yet to be seen in clinical practice. Their additional applications and the final pharmacological position will surely be established over the next few years. So far, research, operation and results of treatment with these drugs are very promising.

Wstęp

Wraz z rozwojem medycyny, zmieniły się oczekiwania co do leczenia farmakologicznego zaburzeń psychicznych. Poszukiwany jest "idealny lek", z którym wiąże się dużą skuteczność terapii w redukowaniu objawów psychopatologicznych, ale i wysoki profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Idealny lek powinien wykazywać jak najmniej działań niepożądanych oraz zapobiegać nawrotom choroby. Pacjent powinien akceptować leczenie, rozumieć je i z łatwością się do niego stosować. Dlatego tak ważny jest rozwój nowych terapii, które dają jak najszybszy powrót do zdrowia a najmniej obciążają pacjenta. Bardzo duże nadzieje pokłada się w nowych lekach. W niniejszej pracy podjęto próbę zaprezentowania stosunkowo nowych leków w psychiatrii, które dopiero niedawno zostały wprowadzone na rynek tj. kariprazyna, lurasydona oraz esketamina. Dokonano analizy badań oraz prac naukowych dostępnych w bazach Google scholar i PubMed oraz charakterystyki produktów leczniczych zawierających dane substancje.

Kariprazyna

Kariprazyna jest nowym lekiem [1], przeciwpsychotycznym drugiej generacji [2], przez niektórych autorów zaliczana do leków przeciwpsychotycznych trzeciej generacji [3]. Na świecie

lek został zatwierdzony 17.09.2015 roku w leczeniu schizofrenii, epizodów maniакаlnych i mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [4-6]. Wykazuje również przydatność w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [3] oraz depresji jednobiegunowej [1].

Mechanizm działania kariprazyny jest złożony. Jej powinowactwo do receptorów dopaminowych D3 oraz działanie na receptory 5HT1A, 5HT2A i alfa1B odróżnia ją farmakologicznie od innych leków przeciwpsychotycznych [4]. Jako częściowy agonista receptorów D3- indukuje poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz depresyjnych (poprzez osłabianie przewlekłe występujących zachowań związanych z brakiem odczuwania przyjemności wywołanych stresem i lękiem), ma działanie prokognitywne. Częściowy agonizm receptorów D2 odpowiada za poprawę w zakresie objawów pozytywnych. Kariprazyna wykazuje prawie dziesięciokrotnie wyższe powinowactwo do receptorów D3 niż D2. Istnieją doniesienia z badań na szczurach, że częściowy agonizm wobec receptorów D3/D2 poprzez zmniejszone oddziaływanie na układ nagrody może stanowić podstawę braku uzależniającego działania kariprazyny [1,7-9].

Częściowy agonizm receptorów 5-HT1A jest odpowiedzialny za poprawę w zakresie objawów

negatywnych oraz depresyjnych, dodatkowo ich pobudzenie łączy się z działaniem przeciwdepresyjnym leków z grupy SSRI i wortioksetyny [1,7]. Dzięki antagonizmowi receptorów 5-HT_{2A} występuje mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych [7]. Natomiast jako antagonist receptorów 5-HT_{2B} oraz 5-HT₇ wywołuje poprawę w zakresie objawów depresyjnych oraz ma działanie prokognitywne. Antagonizm receptorów 5-HT_{2C} indukuje poprawę w zakresie objawów depresyjnych. Jej częściowy agonizm receptorów dopaminowych D₂ i D₃ oraz serotoninowych 5-HT_{1A}, antagonizm serotoninergicznych receptorów 5-HT_{2B} upodabniają ją do aripiprazolu i breksiprazolu. Wreszcie kariprazyna wykazuje częściowy antagonizm wobec receptora histaminowego H₁, muskarynowych receptorów M₁. Jednakże ze względu na stosunkowo niskie powinowactwo wobec tych receptorów oczekuje się, że jej stosowanie będzie się wiązało z niewielkim ryzykiem sedacji, wystąpienia metabolicznych skutków ubocznych czy niedociśnienia [1,7-9]. Wysokie powinowactwo do receptorów alfa 1B hipotetycznie związane jest ze zmniejszeniem objawów pozapiramidowych i akatyzi [4].

W Polsce dopuszczony jest do użytku od 13 lipca 2017 roku, preparat zawierający kariprazynę o nazwie Reagila, zarejestrowany w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Występuje on w postaci kapsułek twardych w dawkach 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg [10]. Dawkowanie kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (błady afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolacja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność) powinno obejmować: dawkę początkową: 1,5 mg/dobę; dawkę docelową: 1,5–6 mg/dobę oraz dawkę maksymalną: do 6 mg/dobę [11]. Zalecane dawkowanie tego leku to: raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku [10]. Posiłek wysokotłuszczowy nie wpływa na przyswajalność leku [6].

Zaletą kariprazyny jest jej okres półtrwania który, wynosi 2-4 dni, a jej aktywnych metabolitów od 1 do 3 tygodni, (najdłuższy spośród wszystkich leków atypowych). Tak długi okres półtrwania skutkuje, tym, że aby osiągnąć stan stacjonarny leku (stan, w którym szybkość wprowadzenia leku do organizmu jest równa szybkości jego eliminacji) potrzeba aż 5 okresów półtrwania, co oznacza że mija nawet kilka tygodni, aby osiągnąć skuteczną dawkę leku mimo przyjmowania codziennie takiej samej dawki. Może to skutkować za wczesnym zwiększaniem dawki leku w przypadku braku natychmiastowej poprawy klinicznej pacjenta. Z drugiej strony tak długi okres półtrwania skutkuje tym, że mija wiele tygodni po odstawieniu kariprazyny zanim zostanie całkowicie wydalona z organizmu. Lek będzie nadal

działał na poziomie terapeutycznym u pacjentów, którzy sporadycznie pominą kilka dawek. Może to zmniejszyć ryzyko dekompensacji i konieczności hospitalizacji [4, 8, 9].

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie oceniano natomiast bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego zasadnym jest nie zalecanie stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby [6,10].

Dostępne dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku podeszłym (≥65 lat) nie są wystarczające, aby ocenić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi młodszych pacjentów. Wybór dawki u pacjentów w wieku podeszłym powinien być bardziej ostrożny [10]. Informacje dotyczące przepisywania kariprazyny w USA zawierają ostrzeżenie o zwiększonej śmiertelności u starszych pacjentów z psychozą związaną z otępieniem leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, związana jest ona z przyczynami sercowo-naczyniowymi i infekcjami. Kariprazyna nie została zatwierdzona w leczeniu pacjentów z psychozą otępienną [12]. Brak jest dostępnych danych aby określić bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczności kariprazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat a dane dotyczące pacjentów powyżej 65 roku życia są niewystarczające [10]. Kariprazyna jest przeciwwskazana u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na tę substancję [13].

Kariprazyna w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych odznacza się niewielkimi działaniami niepożądanymi [1]. Najczęstsze działania niepożądane obejmują akatyzię, objawy pozapiramidowe, nudności lub zaparcia [13]. Możliwe jest wystąpienie zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze lub dokonane samobójstwa) po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego [10]. Mogą wystąpić drżenia, bezsenność, bóle głowy, przyrost masy ciała jest nieznaczny i wynosi 1-2 kg [14]. Powikłaniami, które również mogą wystąpić podczas stosowania tego leku są: złośliwy zespół neuroleptyczny, późne dyskinezy, zaburzenia metaboliczne, mała liczba krwinek, niedociśnienie ortostatyczne, drgawki, zaburzenia poznawcze i motoryczne, zmiany temperatury ciała i dysfagia [13]. Kariprazyna nie wpływa na parametry metaboliczne oraz nie zwiększa stężenia prolaktyny. Niektóre badania kliniczne notowały wręcz spadek stężenia prolaktyny, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL [1]. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka: udar, choroby układu sercowo-naczyniowego, żylnej

choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) [10]. Nawet w dawkach supratherapeutycznych (trzykrotność zalecanej dawki, kariprazyna nie wpływała istotnie klinicznie na skorygowany odstęp QT [6].

Kariprazynie nie przypisano jeszcze kategorii ciąży [13]. Brak jest danych dotyczących ryzyka stosowania tego leku w ciąży [6]. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na płód, w tym wady rozwojowe u szczurów [10]. Noworodki narażone na kariprazynę w trzecim trymestrze są narażone po porodzie na wystąpienie objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia [13]. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas leczenia kariprazyną i co najmniej przez 10 tygodni po jego zakończeniu, nie wiadomo jak kariprazyna wpływa na skuteczność systemowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych dlatego zalecana jest mechaniczna metoda antykoncepcji jako dodatek [10]. Nie badano obecności kariprazyny w mleku matki karmiącej oraz jej wpływu na karmione piersią niemowlę. Wiadomo, natomiast, że kariprazyna obecna jest w mleku szczurów [6]. Dlatego, producent zaleca, aby rozważyć korzyści płynące z karmienia piersią, potrzebą stosowania przez matkę kariprazyny a niekorzystnym wpływem leku na niemowlę [13].

Kariprazyna wchodzi w interakcje z inhibitorami CYP3A4 (np. diltiazem, erytromycyna, klaritromycyna, ketokonazol, itrakonazol, leki przeciwwirusowe) oraz z induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca lekarskiego) [14]. Przeciwwskazane jest podawanie tych substancji z kariprazyną oraz spożywanie soku grejpfrutowego [10].

Pacjenci powinni zaniechać obsługi niebezpiecznych urządzeń oraz pojazdów, podczas leczenia kariprazyną do czasu upewnienia się, że leczenie nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności, ponieważ kariprazyna może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [10].

Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa [11]. Występuje dobra tolerancja leczenia kariprazyną [7]. Nie istnieje swoista odtrutka na kariprazynę. W razie przedawkowania należy skupić się na leczeniu podtrzymującym oraz ściśle monitorować stan pacjenta [10].

Przeprowadzono liczne badania naukowe nad działaniem kariprazyny i udowodniono, że lek ten jako jedyny spośród analizowanych posiada badania potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy, dlatego można wnioskować, że lek w istotnym

stopniu wpływa na redukcję nasilenia pierwotnych objawów negatywnych. Inne dowody naukowe dotyczą populacji ogólnej, dla której wykazano również przewagę kariprazyny względem placebo w redukcji objawów negatywnych [11].

Po klinicznym porównaniu kariprazyny z risperidonem wykazano wyższość kariprazyny w eliminowaniu negatywnych objawów schizofrenii [4, 15].

Jakie dodatkowe zastosowania, jaka będzie ostateczna pozycja kariprazyny w psychiatrii pokaże praktyka kliniczna oraz badania porejestacyjne nad jej skutecznością oraz bezpieczeństwem. Być może, kariprazyna znajdzie też zastosowanie do potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych oraz w politerapii schizofrenii [1].

Lurazydon

Lurazydon jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji [16]. Przez niektórych zaliczany do leków przeciwpsychotycznych trzeciej generacji [3]. W 2010 roku został dopuszczony jako lek w leczeniu schizofrenii przez US Food and Drug Administration (FDA) [17]. Był pierwszym lekiem w Stanach Zjednoczonych dopuszczonym do leczenia depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z litem lub walproinianem [18]. W niektórych przypadkach jest on stosowany w systemie "off label" w leczeniu manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym oraz drażliwości i złości w zaburzeniach ze spektrum autyzmu [19].

W Polsce został dopuszczony do obrotu 21 marca 2014 roku preparat o nazwie Latuda, zawierający lurazydon [23], natomiast w 2018 otrzymał on refundację we wskazaniu: schizofrenia [20].

Lurazydon, wydaje się oferować nowy profil farmakologiczny, mimo, że ma zdolność wiązania receptorów dopaminy D2 i serotoniny 5HT2A porównywalną do innych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Posiada on największe powinowactwo do receptora 5-hydroksytryptaminy (5-HT)7, co jest prawdopodobnie jego najbardziej znaczącą cechą farmakologiczną. Ten antagonizm przypuszczalnie odpowiada za przeciwpsychotyczne, wzmacniające funkcje poznawcze oraz przeciwdepresyjne działanie lurazydonu. Lurazydon ma również wysokie powinowactwo do receptorów dopaminowych D2, 5HT2A oraz innych receptorów związanych z funkcjami kognitywnymi. Jest częściowym agonistą receptorów 5-HT1A.

Częściowy agonizm receptora 5-HT1A oraz antagonizm 5-HT7 odpowiadają za właściwości przeciwdepresyjne leku. Blokada receptorów D2, 5HT2A pozwala zaliczyć lurazydon do atypowych

leków przeciwpsychotycznych. Dodatkowo, lurazydon manifestuje niskie powinowactwo do receptorów α 1-adrenergicznych, H1-histaminowych i M1-muskarynowych. Dzięki czemu minimalizuje się ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej, sedacji, zwiększenia masy ciała i osłabienia funkcji poznawczych [17,21,22].

Preparat Latuda jest jedynym preparatem zawierającym lurazydon zarejestrowanym w Polsce, wskazanym do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia. Występuje w dawkach 18,5 mg, 37 mg oraz 74 mg. Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg (na świecie dawką zalecaną w tym przypadku jest 40 mg) lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny u dorosłych w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę, u dzieci i młodzieży 37 do 74 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać u dorosłych 148 mg (na świecie podaje się wartość 160 mg), natomiast u dzieci i młodzieży 74 mg (na świecie - 80 mg) [21-23].

W przypadku depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej zalecana początkowa dawka u dorosłych i dzieci wynosi 20 mg/ dobę przy maksymalnej dawce 160 mg u dorosłych i 80 mg u dzieci [21]. Niestety preparat Latuda, nie jest zarejestrowany w Polsce w takim wskazaniu [23].

W przypadku stosowania lurazydonu w skojarzeniu z inhibitorami CYP3A4, u osób starszych, chorych z niewydolnością nerek lub wątroby potrzebna jest modyfikacja dawki. Lurazydon stosuje się doustnie, raz na dobę, o tej samej porze, razem z posiłkiem. W razie przyjęcia leku bez posiłku ekspozycja na lurazydon będzie istotnie mniejsza niż po przyjęciu z posiłkiem. Dlatego zaleca się przyjmowanie lurazydonu z posiłkiem zawierającym co najmniej 350 kalorii, niezależnie od zawartości tłuszczu, co zwiększa jego biodostępność z 9 do 19% [21-23].

Lurazydon jest inhibitorem nośnika BCRP (białko oporności raka piersi) i nie można wykluczyć hamującego wpływu leku na jelitowe BCRP o znaczeniu klinicznym, dlatego jednoczesne stosowanie z substratami BCRP może powodować zwiększenie stężenia tych substratów w osoczu [23]. Dostosowanie dawki nie jest konieczne podczas przyjmowania lurazydonu z digoksyną, midazolamem lub doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (estrogen/progesteron) [24]. Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie leczenia lurazydonem (zwiększa stężenia lurazydonu w surowicy). Jednoczesne podawanie produktu Latuda i innych leków serotoninergicznych, może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego [23].

Najczęstsze działania niepożądane to akatyzja i senność. Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe,

późne dyskinezy, złośliwy zespół neuroleptyczny, zwiększenie stężenia prolaktyny, zwiększenia masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, wymioty, zmęczenie, zaostrzenie istniejących objawów parkinsonowskich i wczesna dystonia [22,23]. Jednak jego niskie powinowactwo do receptorów histaminowych H1 oraz do receptorów muskarynowych, indukuje jedynie minimalny przyrost masy ciała i wykazuje korzystny profil metaboliczny. W przeprowadzonych badaniach klinicznych zazwyczaj nie obserwowano klinicznie istotnych zmian stężenia lipidów, glukozy ani skorygowanego odstępu QT (QTc) [25]. Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu pacjenta może wystąpić dopiero po kilku dniach lub nawet po kilku tygodniach. W początkowym okresie leczenia mogą wystąpić zachowania samobójcze [23].

Podobne działania niepożądane występują podczas stosowania lurazydonu u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [21].

Lurazydon wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci dopiero po upewnieniu się, że ten lek nie wywiera niekorzystnego działania mogą obsługiwać niebezpieczne maszyny, pojazdy silnikowe oraz rowery [23].

Chociaż, lurazydon obecnie posiada kategorię B jako lek stosowany w ciąży, uważa się, że powinien być stosowany tylko gdy jest to konieczne. Potrzebne są dalsze badania nad bezpieczeństwem używania go w ciąży [22]. Nie wykazano działania teratogennego lurazydonu [24]. Nie wiadomo, czy lurazydon lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego (u samiec szczurów przenikanie zostało potwierdzone), dlatego karmienie piersią przez kobiety leczone lurazydonem można rozważyć tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka [23]. Noworodki narażone na lurazydon w trzecim trymestrze ciąży są narażone na wystąpienie objawów pozapiramidowych i/ lub objawów odstawiennych po porodzie [24].

Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, dlatego w przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i ścisły nadzór pacjenta [23].

Dostępne badania pokazują, że lurazydon jest zwykle dobrze tolerowany [25]. Przewlekłe terapie lurazydonem mogą przyczyniać się do poprawy zdolności funkcjonalnych poprzez zwiększenie poziomu mRna neurotrofiny BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego), która jest czynnikiem zaangażowanym w przeżycie neuronów, odporności komórkowej i plastyczności komórkowej w odpowiedzi na dopaminergiczne, cholinergiczne i serotoninergiczne bodźce w ośrodkowym układzie nerwowym [17]. Jego skuteczność w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii,

w zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych w monoterapii dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I, lub w skojarzeniu z litem lub walproinianem oraz jego efekt redukcji objawów lęku i postrzeganych subiektywnie – jakości życia i zaburzeń funkcjonowania zostały potwierdzone w licznych badaniach randomizowanych, kontrolowanych [25]. Dodatkowo, w przeprowadzonych badaniach lurazydonu u pacjentów ze schizofrenią, sugeruje się jego potencjał prokognitywny i przeciwdepresyjny z powodu poprawy funkcjonowania poznawczego i obniżenia objawów depresyjnych podczas leczenia nim. Lurazydon może być funkcjonalnie skuteczny w leczeniu schizofrenii z leżącymi u jej podstaw dysfunkcjami poznawczymi i współistniejącą depresją [17]. W badaniach przedklinicznych lurazydon jako jedyny spośród badanych neuroleptyków (aripiprazolu, kłozapiny, lurazydonu, olanzapiny, sertindolu) nie upośledzał interakcji społecznych i rozpoznawania osobników tego samego gatunku [25].

Lurazydon w dużych dawkach (80 i 240 mg/dziennie) spowodował klinicznie istotną poprawę parametrów psychopatologicznych, poznawczych i czynnościowych u pacjentów ze stabilną TRS, którzy nie wykazali znaczącej poprawy w żadnym z tych wskaźników w okresie poprzedzających przyjmowanie lurazydonu [26].

Esketamina

W marcu 2019 FDA zatwierdziła esketaminę w sprayu donosowym o nazwie Spravato w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym do leczenia depresji u dorosłych u których inne leki przeciwdepresyjne nie przyniosły korzyści [27,28, 42]. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) zarejestrowała 18 grudnia 2019 esketaminę w takiej samej formie (Spravato) do stosowania w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) w leczeniu osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [42].

Niektóre źródła podają, że esketamina może stanowić przełom w leczeniu depresji jaki nie był obserwowany w ostatnich dwóch dekadach [29].

Depresja oporna na leczenie (Treatment-Resistant Depression – TRD) jest to zaburzenia depresyjne u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej dwa różne leki przeciwdepresyjne (stosowane w odpowiedniej dawce przez odpowiedni czas) w obecnym epizodzie depresji o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. U 1/3 pacjentów można stwierdzić depresję

oporną na leczenie (TRD) [30]. Tacy pacjenci mają zwiększone ryzyko samobójstwa w stosunku do populacji ogólnej oraz do chorych na depresję reagującą na leczenie. Co najmniej 1/3 z tych chorych próbuje popełnić samobójstwo [31].

Znana wszystkim ketamina jest racemiczną mieszaniną enancjomeru S(+) oraz enancjomeru R(-)-arketaminy [32]. Esketamina jest S-enancjomerem racematu ketaminy. Jest ona nieselektywnym, konkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianu (NMDA). W porównaniu z enancjomerem R posiada wyższe powinowactwo do receptora NMDA (3 do 4 razy), jej działanie jest mniej psychomimetyczne a bardziej przeciwbólowe i znieczulające [28,33]. Aktywny metabolit esketaminy, noresketamina ma mniejsze powinowactwo do receptora NMDA niż sama esketamina. Mimo, że wiemy, że wiązanie esketaminy zwiększa poziom glutaminianu w ośrodkowym układzie nerwowym, dokładny mechanizm działania esketaminy jako leku przeciwdepresyjnego jest niejasny [28,34].

Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu esketaminy występuje po 20-40 minutach [34]. Średni okres półtrwania esketaminy wynosi 7-12 godzin, a jej aktywnego metabolitu- noresketaminy- 8 godzin [28]. Esketamina donosowa pozwala uniknąć metabolizmu pierwszego przejścia [34]. Metabolizm leku zachodzi w wątrobie, głównie przez CYP2B6 i CYP3A4, dodatkowo przez CYP2C9 and CYP2C19. Za eliminację leku odpowiedzialne są nerki [28].

FDA zatwierdziło stosowanie esketaminy tylko w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Esketamina dostarczana jest przez urządzenie donosowe, które w dwóch rozpyleniach, po jednym do każdego nozdrza dostarcza łącznie 28 mg esketaminy [28,34]. Jeżeli planowane jest przyjęcie dawki 56 mg wymagane są wówczas dwa urządzenia, a pomiędzy aplikacją esketaminy z jednego a drugiego urządzenia wymagane jest pięć minut odpoczynku. Analogicznie w przypadku podania 84 mg potrzebne są trzy urządzenia z kolejnymi pięcioma minutami przerwy między aplikacją z drugiego i trzeciego urządzenia [34]. Podczas indukcji leczenia (4 pierwsze tygodnie) pierwsza dawka powinna wynosić 56 mg, a kolejne dawki 56 mg lub 84 mg. Należy podawać lek dwa razy w tygodniu.

Podczas leczenia podtrzymującego (5-8 tygodnia leczenia) esketaminę należy podawać raz w tygodniu w dawce 56 lub 84 mg. Po 9 tygodniu leczenia esketaminę w dawce 56 lub 84 mg należy podawać raz na 2 tygodnie lub raz w tygodniu [28]. Pacjenta bezpośrednio po podaniu leku należy obserwować przez 2 godziny [31]. Pacjenci powinni unikać spożywania pokarmów na dwie godziny oraz przyjmowania płynów 30 minut przed planowanym przyjęciem esketaminy ze względu

na działania niepożądane leku w postaci nudności i wymiotów. Kortykosteroidy donosowe lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed przyjęciem esketaminy donosowej [34,35]. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych czynności wymagających pełnej czujności do dnia następnego, po pełnym spokojnym śnie po podaniu esketaminy [28,35].

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w zaburzeniach czynności nerek, chociaż nie było badań w ciężkich zaburzeniach. Należy ściśle monitorować i dostosowywać dawkę w zaburzeniach wątroby [28].

Esketamina donosowa nie była badana u kobiet w ciąży oraz podczas karmienia piersią ze względu na jej toksyczność dla zarodka i płodu w badaniach na zwierzętach. W tych sytuacjach zaleca się zaniechanie leczenia esketaminą oraz rozważne planowanie ciąży i zapobieganie jej [34]. Esketamina była wykrywana w mleku kobiecym [35]. Esketamina nie była badana na pacjentach pediatrycznych a u pacjentów >65 roku życia nie zaobserwowano istotnych różnic niż w populacji dorosłych [28,34]. Lek SPRAVATO nie został zatwierdzony do stosowania u dzieci [35].

Działania niepożądane: dysocjacja, nudności, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy, senność. Zwykle pojawiały się wkrótce po podaniu leku i ustępowały po 1,5h po podaniu [33,36,37]. Zaobserwowano brak klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT przy stosowaniu terapeutycznej dawki esketaminy [35]. Mogą natomiast wystąpić myśli i zachowania samobójcze oraz przyspieszone tętno i zwiększone ciśnienie krwi, wymioty, zmęczenie, lęk [28]. Dodatkowo obserwuje się zwiększone ryzyko myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodych dorosłych pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne [34]. U niektórych pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z dolnymi drogami moczowymi- zwiększona częstość oddawania moczu oraz bolesne oddawanie moczu, nagłe oddawanie moczu, zapalenie pęcherza [28,35] oraz uczucie upojenia alkoholowego [27,35].

Należy pamiętać działaniach niepożądanych ketaminy, podczas stosowania esketaminy [32].

Częstym działaniem niepożądanym esketaminy donosowo była sedacja, osiągała ona szczyt 30 minut po podaniu dawki i ustępowała po 60 minutach, może również wystąpić przejściowe upośledzenie funkcji poznawczych [38]. Jednoczesne stosowanie esketaminy z substancjami działającymi depresyjnie na OUN- benzodiazepiny, opioidy, alkohol, może nasilać sedację; z psychostymulantami-amfetamina, metylofenidat, modafanil, armodafinil oraz inhibitorami monoaminooksygenazy (IMAO) może zwiększać ciśnienie

krwi [35].

Przeciwwskazane jest używanie esketaminy u chorych z tętniakami naczyń krwionośnych, malformacjami tętniczo-żylnymi, krwotokiem śródmózgowym oraz u chorych z nadwrażliwością na esketaminę, ketaminę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą oraz u pacjentów u których wzrost ciśnienia krwi byłby niebezpieczny [34].

Głównym problemem bezpieczeństwa esketaminy może być możliwość jej nadużywania, indukcja zaburzeń neurokognitywnych oraz upośledzenie pamięci długo i krótkotrwałe tak jak to występuje w przypadku ketaminy. Osoby przyjmujące esketaminę mogą doświadczać natychmiastowej ostrej dysocjacji i uspokojenia, które mogą przyczynić się do chęci jej nadużyć [31,34]. Ze względu, na duże ryzyko sedacji i dysocjacji po podaniu należy monitorować pacjenta 2 h po podaniu [35]. Esketamina powoduje mniejsze upośledzenie funkcji poznawczych i mniejszy spadek zdolności koncentracji i pamięci pierwotnej niż racemiczna ketamina [32].

FDA mając na uwadze korzyści ale i zagrożenia ze stosowania esketaminy zatwierdziła ją w systemie oceny ryzyka i strategii jego łagodzenia (REMS) [31]. Celem programu REMS jest zapewnienie bezpiecznego użytkowania i ograniczenie zagrożeń poważnych skutków ubocznych wynikających z uspokojenia polekowego, dysocjacji i nadużywania esketaminy [39]. Esketamina w Stanach Zjednoczonych będzie podawana pacjentom tylko i wyłącznie w certyfikowanych REMS placówkach opieki zdrowotnej, pod kontrolą lekarza, który jest zobligowany do obserwacji pacjenta co najmniej 2 godziny po podaniu leku [31].

Nie ma swoistego antidotum na esketaminę [35].

Badania potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo esketaminy w postaci aerozolu do nosa jako szybko działającego leku przeciwdepresyjnego dla pacjentów z depresją oporną na leczenie [33]. Dodatek esketaminy donosowo do nowego leku przeciwdepresyjnego zwiększa wskaźniki odpowiedzi i remisji w TRD [38]. Czas nawrotu depresji u chorych którzy w końcu odpowiedzieli na leczenie (doustny plus esketamina) z lekooporną depresją był niższy u chorych którzy byli na leczeniu podtrzymującym zawierającym doustny lek przeciwdepresyjny oraz esketaminę niż doustny lek przeciwdepresyjny oraz placebo [31].

W badaniu porównawczym skuteczności i bezpieczeństwa zmiany nieskutecznego leku przeciwdepresyjnego na nowy lek przeciwdepresyjny dodatkowo z preparatem esketaminy w sprayu donosowym lub nowy lek przeciwdepresyjny plus donosowego placebo u chorych z oporną na leczenie depresją nie psychotyczną. Zmiana wyniku skali Depresji Montgomery-Asberg (MARDS) (w 28 dniu od rozpoczęcia

leczenia) u chorych u których była podawana esketamina dodatkowo z lekiem przeciwdepresyjnym była znacząco większa niż u chorych u których podawano placebo z lekiem przeciwdepresyjnym (wystąpiła też klinicznie znacząca korzyść 24h po podaniu 1 dawki) [33]. Co więcej u pacjentów z TDR u których wystąpiła remisja lub odpowiedź po leczeniu esketaminą, kontynuacja stosowania esketaminy w postaci aerozolu do nosa oprócz doustnego leczenia przeciwdepresyjnego skutkowało klinicznie przewagą w opóźnieniu nawrotu w porównaniu z lekiem przeciwdepresyjnym plus placebo [37].

Dodatkowo, wstępne wyniki badań pokazują, że donosowa esketamina w porównaniu do placebo podawana jako uzupełnienie standardowego kompleksowego leczenia przeciwdepresyjnego, może skutkować znacznie szybszą poprawą objawów depresji w tym myśli samobójczych u pacjentów z depresją o bezpośrednim ryzyku wystąpienia samobójstwa [36].

Esketamina w postaci aerozolu do nosa wykazuje szybki początek działania i trwałą skuteczność u pacjentów z depresją oporną na leczenie, a także u pacjentów z bezpośrednim ryzykiem samobójstwa [33].

Esketamina również w podaniu dożylnym wykazuje szybkie (w ciągu dwóch godzin) i silne działanie przeciwdepresyjne u pacjentów z TRD, co więcej niższa dawka esketaminy 0.20 mg/kg była równie skuteczna co wyższa 0.40mg/kg ale niosła za sobą mniej działań niepożądanych, była lepiej tolerowana [40].

Esketamina donosowo wydaje się być bezpieczna i dobrze tolerowana w krótkim okresie, dotychczasowe dane są obiecujące [38]. Częste, przewlekłe stosowanie ketaminy, której enancjomerem jest esketamina prowadzi do wrzodziejącego zapalenia pęcherza, uszkodzenia wątroby. Podczas stosowania esketaminy nie zaobserwowano jednak klinicznie istotnego wpływu na wątrobę oraz wystąpienie wrzodziejącego zapalenia pęcherza [32].

Długoterminowe badania, szczególnie w celu przyjrzenia się skutkom ubocznym układu moczowego, poznawczego i oceny potencjału uzależniającego są prowadzone [38]

Dzięki temu, że esketamina jest używana w świecie rzeczywistym, będzie dostępnych więcej badań/danych dotyczących jej potencjału uzależniającego, rzeczywistej skuteczności oraz optymalnego czasu leczenia [38].

Wniosek

W psychiatrii istnieje zapotrzebowanie na nowatorskie metody leczenia. Niektóre z dostępnych obecnych form, ze względu na działania niepożądane albo możliwość tylko stacjonarnego przeprowadzenia leczenia są dla pacjentów bardzo uciążliwe. Wprowadzenie nowych leków tj.kariprazyna, lurazydon oraz esketamina

o powyższych właściwościach i profilu działania niesie nadzieje, że rozwój psychofarmakoterapii zmierza we właściwym kierunku. Wydaje się, że są to leki bezpieczne, jednak ich długotrwałe skutki działania dopiero zostaną zaobserwowane w praktyce klinicznej. Ich dodatkowe zastosowania oraz ostateczna pozycja farmakologiczna zapewne zostanie ugruntowana na przestrzeni najbliższych paru lat. Dotychczasowe badania, działanie oraz wyniki leczenia tymi lekami są bardzo obiecujące.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

1. Filip M., Gałecki P. Objawy psychotyczne w przebiegu depresji – zasady interwencji terapeutyczne. *CNS*. 2020;4: 49-59.
2. Citrome L. Cariprazine in Schizophrenia: Clinical Efficacy, Tolerability, and Place in Therapy. *Adv Ther*. 2013; 30:114-26.
3. Rybakowski J. Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część III: psychofarmakologia. *Psychiatr Pol*. 2020; 54: 845-864.
4. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine, *CNS Spectr*. 2016 ; 21: 123-127.
5. Pinto JV., Saraf G., Vigo D., Keramatian K., Chakrabart, T., Yatham LN. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*., 2020; 22:360-371.
6. Garnock-Jones KP. Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2017; 31:513-525.
7. Misiak B., Bieńkowski P., Samochowiec J. Kariprazyna – nowy lek przeciwpsychotyczny i jego miejsce w leczeniu schizofrenii. *Psychiatr Pol*. 2018; 52: 971-981.
8. Citrome L. Cariprazine for bipolar depression: What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2019;73:e13397.
9. Scarff JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7:237-239.
10. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf on May 12, 2021
11. Szulc A., Dudek D., Samochowiec J., Wojnar M., Heitzman J., Gałecki P. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatr Pol*. 2019;53:525-540.
12. McCormack PL. Cariprazine: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75: 2035-2043.
13. Scarff JR. Cariprazine for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Innov Clin Neurosci*. 2016; 13:49-52.
14. Bieńkowski P. Kariprazyna — lek przeciwpsychotyczny o profilu częściowego agonisty receptorów dopaminowych. *Psychiatria*. 2018; 15:77-81.
15. Németh G., Laszlovsky I., Czobor P., Szalai E., Szatmári B., Harsányi J., et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 1103-1113.
16. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2011;65:189-210.
17. Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a

- treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:107-115.
18. Loebel A., Xu J., Hsu J., Cucchiaro J., Pikalov A. The development of lurasidone for bipolar depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 ;1358:95-104.
 19. McClellan L., Dominick KC., Pedapati EV., Wink LK., Erickson CA. Lurasidone for the treatment of irritability and anger in autism spectrum disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26:985-989.
 20. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/012/REK/RP_30_2018.pdf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541057/>
 21. Nolan SF., Roman MW. Lurasidone (Latuda®): An Atypical Antipsychotic. *Issues Ment Health Nurs.* 2012; 33: 342-343.
 22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pl.pdf on May 12, 2021
 23. Cruz MP. Lurasidone HCl (Latuda), an Oral, Once-Daily Atypical Antipsychotic Agent for the Treatment of Patients with Schizophrenia. *P T.* 2011;36:489-92.
 24. Bieńkowski P., Dudek D., Samochowiec J. W kierunku lepiej zaplanowanej nieselektywności: rola receptorów 5-HT₇ w działaniu leku przeciwpsychotycznego II generacji - lurasydonu. *Psychiatr Pol.* 2015; 49: 243-253.
 25. Meltzer HY., Share DB., Jayathilake K., Salomon RM., Lee MA. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2020 ; 40: 240-249.
 26. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> on May 12, 2021
 27. Bozyski KM., Crouse EL., Titus-Lay EN., Ott CA., Nofziger JL., Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother.* 2019;0: 1-10
 28. Kaur U., Pathak BK., Singh A., Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271:417-429. doi: 10.1007/s00406-019-01084-z.
 29. Gałęcki P., Bliźniewska-Kowalska K. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, *Psychiatr Pol.* 2021; 55: 7-21.
 30. Kim J., Farchione T., Potter A., Chen Q., Temple R. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *N Engl J Med.* 2019; 381:1-4.
 31. Kryst J., Kawalec P., Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 ;21:9-20.
 32. Popova V., Daly E.J., Trivedi M., Cooper K., Lane R., Lim P., et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019;176:428-438.
 33. Bahr R., Lopez A., Rey JA. Intranasal Esketamine (Spravato™) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. *P T.* 2019;44:340-375.
 34. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf
 35. Canuso .M., Singh JB., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Lim P., et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2018;175:620-630.
 36. Daly EJ., Trivedi MH., Janik A., Li H., Zhang Y., Li X., et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76:893-903.
 37. Swainson J., Thomas RK., Archer S., Chrenek C., MacKay MA., Baker G., et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother.* 2019;19:899-911.
 38. Bahji A., Vazquez GH., Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;278:542-555.
 39. Singh JB., Fedgchin M., Daly E., Xi L., Melman C., De Bruecker G., et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry.* 2016;80:424-431.
 40. https://www.drugs.com/history/vraylar.html?fbclid=IwAR3kgW4zbFXTdWHQkYonx0P8M-pVoWQeehDB5bxH6lGqbYixYw_NydU_Fgk on September 27, 2021
 41. Gałęcki P., Bliźniewska-Kowalska K. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii, *Psychiatr Pol.* 2019; 158: 1-15.

Corresponding author

Kinga Pożarowska
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej
kpozarowska@gmail.com

Otrzymano: 21.06.2021
Zrecenzowano: 09.09.2021
Przyjęto do druku: 16.11.2021