

Ειδικό άρθρο

Θεραπεία έγχυσης κεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη

Θεοδόσιος Εμ. Χριστοδουλάκης

Νευροψυχιατρική Κλινική «Παναγία η Γρηγορούσα», Νέο Ηράκλειο, Αττική

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την αδειοδότηση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) της χρήσης του S εναντιομερούς της κεταμίνης σε μορφή ρινικού εκνεφώματος στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης εγκαινιάστηκε μία νέα κατηγορία θεραπειών στην ψυχιατρική. Μια γνωστή κατηγορία ουσιών, τα ψυχεδελικά, εισάγονται με 30 χρόνια καθυστέρηση στη θεραπεία ψυχικών διαταραχών. Η ενδοφλέβια έγχυση κεταμίνης μελετάται στη θεραπεία της κατάθλιψης ήδη από τη δεκαετία του 1990. Παρουσιάζεται εδώ το σύγχρονο πρωτόκολλο θεραπείας έγχυσης κεταμίνης σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη και σχετικές κλινικές πληροφορίες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κεταμίνη, ψυχεδελικά, κατάθλιψη, ενδοφλέβια έγχυση.

Τα ψυχεδελικά είναι για τη μελέτη του εγκεφάλου ό,τι το μικροσκόπιο για τη βιολογία και το τηλεσκόπιο για την αστρονομία.

Stanislav Grof¹

Εισαγωγή: Ψυχεδελικές ουσίες – 30 «χαμένα» χρόνια έρευνας

Η έγκριση από την Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) του S εναντιομερούς της κεταμίνης (S-κεταμίνη) με τη μορφή ρινικού εκνεφώματος σηματοδοτεί μια νέα θεραπευτική εποχή στον χώρο της ψυχιατρικής και μια επιστημονική προσέγγιση απαλλαγμένη από ιδεολογικά προσκόμματα.

Ήταν η 16η Απριλίου του έτους 1943 όταν ο Ελβετός ερευνητής της εταιρείας Sandoz, Albert Hoffman, ερευνώντας νέες διεγερτικές ουσίες ήρθε τυχαία σε επαφή με το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (Lysergic Acid Diethylamide), LSD 25. Οι ψυχοδραστικές επιπτώσεις που βίωσε, τον οδήγησαν τρεις ημέρες μετά στην ηθελμένη κατάποση της ίδιας ουσίας. Με τον τρόπο αυτόν, η

19η Απριλίου 1943 ονομάστηκε από τον A. Hoffman «η ημέρα του ποδηλάτου», διότι επιστρέφοντας στο σπίτι του με ποδήλατο μαζί με τον βοηθό του βίωσε υπό την επήρεια του LSD 25, το πρώτο καταγεγραμμένο «ψυχεδελικό ταξίδι».

Η εταιρεία Sandoz τα επόμενα χρόνια χορηγούσε δωρεάν στους ιατρούς το LSD 25 προκειμένου να ερευνήσουν τις πιθανές θεραπευτικές του ιδιότητες. Η χρήση του LSD 25 βοήθησε ιδιαίτερα στην κατανόηση των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων, όπως επίσης και στην κατανόηση της δράσης των ψυχοφαρμάκων.

Χρησιμοποιήθηκε επίσης και στην ψυχοθεραπεία επιταχύνοντας τη διαδικασία πρόσβασης στο ασυνείδητο. Στο σημείο αυτό, πιστεύω ότι αξίζει μια αναφορά στον συνάδελφο Αθανάσιο Καυκαλίδη, ο οποίος από το 1960 έως το 1972 διενεργούσε πρωτοποριακή έρευνα συνδυάζοντας την ψυχανάλυση με τη χρήση ψυχεδελικών. Τα αποτελέσματα της έρευνάς του συνοψίζονται στο βιβλίο που εξέδωσε με τίτλο «Η γνώση της μήτρας - η αυτοψυχογνωσία με ψυχοδηλωτικά φάρμακα».²

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, υπήρξε από το 1964 έως και το 1970 σε τομείς όπως η θεραπεία του άγχους, των ψυχαναγκασμών, της κατάθλιψης και του αλκοολισμού. Στον αλκοολισμό τα αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας, έφταναν στο 50%. Παράλληλα με τη θεραπευτική έρευνα, υπήρξε δυστυχώς και η «σκοτεινή πλευρά» του πειραματισμού με LSD 25 από τον αμερικανικό στρατό και τη CIA...

«Ατυχής συγκυρία» υπήρξε ο Μάιος του '68 και το κίνημα κατά του πολέμου στο Βιετνάμ, διότι συνέδεσε στη συντηρητική αντίληψη τη χρήση των ουσιών αυτών με συμπεριφορές κοινωνικά ανατρεπτικές. Σχετικό παράδειγμα αποτέλεσε ο Timothy Leary, ψυχολόγος στο Harvard, που έλεγε ότι όλοι θα έπρεπε να δοκιμάσουν LSD προκειμένου να διευρύνουν τη συνείδησή τους. Τελικά το Harvard απέλυσε τον T. Leary και οδήγησε τον R. Νίχσον στη δήλωση «Ο T. Leary είναι ο πιο επικίνδυνος άνθρωπος στην Αμερική!». Το ερευνητικό τέλος για τις ψυχεδελικές ουσίες ήρθε την 27η Οκτωβρίου 1970 με τον νόμο 921-513 που υπέγραψε ο R. Νίχσον και ανέφερε ότι οι ουσίες αυτές έχουν υψηλό κίνδυνο κατάχρησης και δεν γίνονται πλέον αποδεκτές για ιατρική χρήση. Με αυτόν τον τρόπο, «χάθηκαν» 30 χρόνια έρευνας...

Οι ψυχεδελικές ουσίες αποτελούν μια ομάδα ουσιών που τροποποιούν τη συνείδηση μέσω ενεργοποίησης του 2A σεροτονινεργικού υποδοχέα. Υπάρχουν δύο υποκατηγορίες ψυχεδελικών ουσιών:

A. Ινδολο αλκυλαμίνες: LSD, DMT (N-dimethyltryptamine, συστατικό του αφεψήματος αγιαχουάσκα), psilocybin (ψυλοκυβίνη).

Οι ουσίες αυτές ομοιάζουν δομικά με το μόριο της σεροτονίνης.

B. Φαινυλαιθυλαμίνες: mescaline (μεσκαλίνη).

Δομικά ομοιάζει με το μόριο της νορεπινεφρίνης.

Κεταμίνη

Η δομή της κεταμίνης, που είναι παράγωγο της φαινυλκυκλιδίνης, προσομοιάζει αυτή της ψυλοκυβίνης, αλλά ο μηχανισμός δράσης της είναι διαφορετικός. Η κεταμίνη δεσμεύει έναν τύπο γλουταμινικού υποδοχέα, τον NMDA, και μέσω αυτού τροποποιεί το επίπεδο της συνείδησης.

Ανακαλύφθηκε το 1962 και πήρε έγκριση ως αναισθητικός παράγοντας (ketalar) για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση από τον FDA το 1970. Τη δεκαετία του 1990 η ενδοφλέβια έγχυση κεταμίνης άρχισε να μελετάται στη θεραπεία της κατάθλιψης. Στις 5 Μαΐου του έτους 2019 ο FDA αδειοδότησε τη χρήση του εναντιομερούς S-ketamine σε μορφή ρινικού εκνεφώματος στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης με παράλληλη χρήση αντι-

καταθλιπτικών, ανοίγοντας επισήμως την αυλαία σε μια νέα κατηγορία θεραπειών στην ψυχιατρική.

Μέχρι σήμερα περισσότερη εμπειρία έχουμε με την ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης, η οποία διαφέρει από την ενδορρινική διότι επιδρά με διαφορετικό τρόπο στους εγκεφαλικούς υποδοχείς. Επίσης, η οδός χορήγησης (ενδοφλέβια ή ενδορρινική) επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αλλά και την εμφάνιση παρενεργειών. Αναφορικά με τις παρενέργειες, αυτές σχετίζονται με τη μέγιστη δόση (peak dose), η οποία επιτυγχάνεται σε πολύ πιο σύντομο χρονικό διάστημα με την ενδορρινική χορήγηση, σε αντίθεση με την ενδοφλέβια και έχει ως αποτέλεσμα τη συχνότερη εμφάνιση παρενεργειών στην ενδορρινική χορήγηση.³

Με ποιον τρόπο ασκεί τη δράση της η κεταμίνη

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει απόλυτα κατανοηθεί, γνωρίζουμε ότι η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης ασκείται με τελείως διαφορετικό τρόπο, από αυτόν των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η κεταμίνη συνδεδεμένη με τους NMDA υποδοχείς του εγκεφάλου αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού. Το γλουταμινικό με τη σειρά του ενεργοποιεί τον υποδοχέα AMPA. Η δέσμευση των NMDA και η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων προάγει τη συναπτογένεση μέσω απελευθέρωσης άλλων μορίων που διευκολύνουν την επικοινωνία των νευρώνων σε νέες νευρωνικές οδούς. Υπάρχει σημαντική αύξηση της πυκνότητας των δενδριτών μετά από έγχυση κεταμίνης. Η συναπτογένεση επηρεάζει τη διάθεση και τη διαδικασία της σκέψης.

Η κεταμίνη φαίνεται να επιδρά στην κατάθλιψη και με άλλους τρόπους. Μπορεί να μειώνει τα σήματα που πυροδοτούν τη φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία συνδέεται με τις διαταραχές της διάθεσης, αλλά και να διευκολύνει την επικοινωνία των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Θα λέγαμε λοιπόν ότι η κεταμίνη ασκεί τη δράση της με πολλούς διαφορετικούς τρόπους ταυτόχρονα, οι οποίοι βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση.⁴

Ποσοστά ανταπόκρισης

Η χορήγηση κεταμίνης σε ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη οδηγεί σε κλινική ανταπόκριση της τάξεως του 70–80%.⁵ Όταν όμως μετράμε τα ποσοστά ανταπόκρισης στη φάση συντήρησης, αυτά μειώνονται στο 20%.

Θεραπεία έγχυσης κεταμίνης

Παρουσιάζονται παρακάτω οι πιο σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την εφαρμογή της θεραπείας έγχυσης κεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη.

Κριτήρια εισαγωγής

- Μείζων κατάθλιψη (μονοπολική, διπολική – I και διπολική II) ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή
- Αποτυχία σε 2 τουλάχιστον αντικαταθλιπτικά (σε ικανή δόση και επαρκή χρόνο λήψης)
- Αποτυχία στη λήψη σταθεροποιητών
- Ηλικία 18–64 ετών
- Αξιολόγηση, από την οποία να προκύπτει ότι ο/η ασθενής έχει σωστή αντίληψη αναφορικά με τη θεραπεία.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Κατάχρηση ουσιών (εκτός εάν υπάρχει 12μηνη αποχή)
- Ιστορικό ψύχωσης
- Παρόν επεισόδιο με διάρκεια μεγαλύτερη των δύο ετών
- Εγκυμοσύνη
- Άνοια
- Αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση
- Οξεία ή ασταθής καρδιαγγειακή νόσος
- Έλλειψη απάντησης σε προηγούμενη θεραπεία κεταμίνης.

Εισαγωγή στη θεραπεία

Κατά τη συνέντευξη αξιολόγησης πρέπει να λαμβάνεται πλήρες ψυχιατρικό ιστορικό και ιστορικό προηγούμενων θεραπειών. Ελέγχεται η απουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων. Τέλος συμπληρώνεται γραπτή φόρμα συναίνεσης μετά από ενημέρωση σχετικά με την off label χρήση της κεταμίνης.

Απαιτείται επίσης η διενέργεια ΗΚΓ. Ο/η ασθενής θα πρέπει να έχει εν ηρεμία το ακόλουθο εύρος τιμών: αρτηριακή πίεση συστολική 90–150 mmHg και διαστολική 50–95 mmHg, καρδιακή συχνότητα 60–100/min.

Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει: γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, ουρία ορού, κρεατινίνη ορού, test κυήσεως, HGBA1c (γλυκοζυλιωμένη), σάκχαρο αίματος, TSH, FT3, FT4, INR (κατά περίπτωση), μέτρηση επιπέδων φαρμάκων (κατά περίπτωση).

Τεχνική χορήγησης

Δεν γίνεται διακοπή της *per os* φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο/η ασθενής.

Στην περίπτωση μόνο που λαμβάνει σελεγιλίνη, θα πρέπει να έχει διακόψει 15 ημέρες πριν. Επίσης μερικοί, αλλά όχι όλοι, συστήνουν τη διακοπή των βενζοδιαζεπινών 4 ημέρες πριν τη χορήγηση κεταμίνης, διότι εξασθενούν τη δράση της κεταμίνης.

Ο/η ασθενής θα πρέπει να μην έχει λάβει τροφή τις προηγούμενες 6 ώρες, να μην έχει λάβει νερό ή άλλα υ-

γρά τις προηγούμενες δύο ώρες και να μην έχει πει χυμό grapefruit την ημέρα της έγχυσης.

Το τυπικό πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης κεταμίνης στην κατάθλιψη, απαιτεί χορήγηση 0,5 mg/kg σε χρόνο 40 λεπτών. Η δόση αυτή και η ταχύτητα χορήγησης δεν προκαλεί φαινόμενα γενικής αναισθησίας. Για την ακρίβεια, η μέγιστη συγκέντρωση κεταμίνης στο πλάσμα (peak plasma concentration), 70–200 ng/mL, είναι κατά πολύ κατώτερη από αυτή που επιτυγχάνεται στην αναισθησία με κεταμίνη (2000–3000 ng/mL) και σημαντικά πιο χαμηλή από τη συγκέντρωση αφύπνισης, μετά από γενική αναισθησία με κεταμίνη (500–1000 ng/mL). Σημαντικό επίσης για την ασφάλεια είναι το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις κεταμίνης στο πλάσμα στη θεραπεία της κατάθλιψης δεν επιδρούν στην αναπνευστική λειτουργία των ασθενών.⁶

Για αυτούς τους λόγους, η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία δεν δίνει ειδικές οδηγίες (guidelines) για την ενδοφλέβια χρήση κεταμίνης στην κατάθλιψη, ούτε απαιτεί κάποια ειδική εκπαίδευση (training requirements). Συστήνει μόνο να παρευρίσκεται ιατρός και η δομή στην οποία γίνεται η έγχυση, να διαθέτει δυνατότητα ΗΚΓ καταγραφής, καταγραφής αρτηριακής πίεσεως και κορεσμού οξυγόνου.⁷ Κατά τη χορήγηση χρησιμοποιούμε monitor καταγραφής αρτηριακής πίεσεως – ρυθμού – καρδιακής συχνότητας και κορεσμού οξυγόνου, όπως επίσης και ειδική αντλία έγχυσης για την ακριβή χορήγηση του φαρμάκου. Για επιπλέον ασφάλεια, δεδομένου ότι η παρουσία αναισθησιολόγου δεν κρίνεται αναγκαία, ο χρόνος χορήγησης μπορεί να αυξάνεται στα 100 min σύμφωνα με πρωτόκολλο έγχυσης που εξέδωσε η Mayo clinic το 2017.⁸

Μέτρα ασφαλείας

Προγραμματίζουμε το monitor σε λήψη ζωτικών σημείων ανά 5 min.

Εάν ο/η ασθενής εμφανίσει προβλήματα ανοχής, επιβραδύνουμε την ταχύτητα έγχυσης στην αντλία.

Διακόπτουμε την έγχυση όταν :

- Η συστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 180 mmHg
- Η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι μεγαλύτερη από 110 mmHg
- Οι σφίξεις είναι περισσότερες από 120/min για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 min
- Παρατηρηθεί αιφνίδια πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη από 10mmHg
- Στην κλίμακα MOAA/S (modified observer's assessment of alertness/sedation scale) ο/η ασθενής σκοράρει 2 ή λιγότερο.

Περιβάλλον χορήγησης

Το δωμάτιο θα πρέπει να είναι ήσυχο με χαμηλό φωτισμό. Συνήθως στους ασθενείς δίνουμε ακουστικά μέσω των οποίων απομονώνουμε τους ήχους από το περιβάλλον (monitor κ.λπ.) και στα οποία ακούγεται χαλαρωτική μουσική. Μερικοί ασθενείς επιθυμούν να έχουν και τα μάτια καλυμμένα αλλά δεν το συστήνουμε στην πρώτη έγχυση.

Διαδικασία αποχώρησης

Μετά τη θεραπεία με έγχυση κεταμίνης, ο/η ασθενής θα παραμείνει στον χώρο για 30 λεπτά, θα γίνεται έλεγχος των ζωτικών του σημείων και του επιπέδου συνείδησης.

Στη συνέχεια θα φύγει, πάντα με συνοδό και δεν θα πρέπει να οδηγήσει την ίδια ημέρα.

Πώς θα νιώθει ο/η ασθενής κατά τη διάρκεια έγχυσης κεταμίνης

Τα πρώτα 20 λεπτά δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις. Το δεύτερο 20λεπτο, ο/η ασθενής νιώθει θόλωση στην όραση ή διπλωπία, έχει μια αίσθηση «ελαφρότητας», σαν να «επιπλέει», και μερικές φορές, ένα μούδιασμα στα δάχτυλα των ποδιών ή γύρω από το στόμα.

Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανισθούν, περιλαμβάνουν ευφορία, ομιλητικότητα, ονειρική αίσθηση ή αίσθημα «αποσύνδεσης», αυξημένη αντίληψη (οι θόρυβοι του περιβάλλοντος μπορεί να ακούγονται πιο έντονα, τα χρώματα και τα φώτα να είναι πιο έντονα) και ένα ακαθόριστο αίσθημα το οποίο οι ασθενείς περιγράφουν σαν «περίεργο», «διαφορετικό» ή «ενδιαφέρον».

Σπανίως, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βιώσουν ήπιο άγχος, πονοκέφαλο, ναυτία ή εφίδρωση. Στις περιπτώσεις που τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται, αυτό συμβαίνει προς το τέλος της θεραπείας, όταν το φάρμακο είναι στην κορύφωση της δράσης του, αρχίζουν να υποχωρούν 10–15 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και διαρκούν έως 45–50 λεπτά από το τέλος της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την έγχυση είναι οι ακόλουθες:

- Αποπροσωποποίηση
- Οπτικές διαστρεβλώσεις (διπλωπία, μεγαλοψίες, οπτικές ψευδαισθήσεις, θολή όραση)
- Αποσυνδεδετικά φαινόμενα (εξωσωματικές εμπειρίες, ε-αυτοσκοπία)
- Συναισθησίες (π.χ. «ακούει» τα χρώματα ή «βλέπει» τους ήχους)

- Χρονική διαστρέβλωση
- Αλλαγή της σωματικής αντίληψης
- Άγχος
- Υπνηλία
- Ναυτία ή/και έμετος (για την πρόληψη των οποίων χορηγούμε αντιεμετικά πριν ή και κατά τη διάρκεια της έγχυσης).

Οι επιδράσεις αυτές εάν εμφανισθούν, υποχωρούν εντός δύο ωρών. Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται και στην ενδορρινική χορήγηση, αλλά με διαφορετική ταχύτητα και ένταση.

Από τη μακροχρόνια λήψη κεταμίνης, δηλαδή σε περιπτώσεις εθισμού, προκύπτουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Από το ουροποιητικό: Δυσουρία, υπερηβικό άλγος, επίπονη αιματουρία, ελκώδης κυστίτιδα, αποφρακτική νεφροπάθεια
- Από το γαστρεντερικό: κράμπες, κοιλιακά άλγη, άτυποι κοιλικοί εντέρου
- Νοητικά ελλείμματα σε μνήμη εργασίας, βραχύχρονη μνήμη, μακρόχρονη μνήμη
- Επιμένουσα κατάθλιψη.

Συχνότητα χορήγησης και φάση συντήρησης (σύμφωνα με το πρωτόκολλο Mayo clinic)

- Οξεία φάση (acute phase): 6 εγχύσεις σε διάστημα 2 εβδομάδων (0.5mg/kg σε 100 min)
- Συνεχιζόμενη φάση (continuation phase): 1 έγχυση/εβδομάδα, για 4 εβδομάδες
- Φάση βελτιστοποίησης (optimization phase): σταδιακή μείωση στο ελάχιστο ικανό διάστημα
- Φάση συντήρησης (maintenance phase): το ελάχιστο ικανό διάστημα.

Όπως φαίνεται οι δύο τελευταίες φάσεις είναι στην κρίση του θεραπευτή, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ακόμα συγκεκριμένες οδηγίες. Ο θεραπευτικός στόχος είναι να βρεθεί η βέλτιστη συχνότητα έγχυσης, με την οποία ο/η ασθενής θα διατηρεί τη θετική απάντηση στο φάρμακο.⁹

Τι προσφέρει τελικά η θεραπεία κεταμίνης στην κλινική πρακτική;

Ο ψυχίατρος αρκετές φορές στην καριέρα του θα αντιμετώπισει το ακόλουθο πρόβλημα: ασθενής με μείζονα κατάθλιψη και έντονο αυτοκτονικό ιδεασμό πρέπει οπωσδήποτε να νοσηλευθεί, κυρίως για λόγους ασφαλείας. Τις περισσότερες όμως φορές ο ασθενής αλλά και το οικογενειακό του περιβάλλον αρνούνται τη νοσηλεία, παρότι αναγνωρίζουν την επικινδυνότητα της κατάστασης. Δηλώσεις των ασθενών όπως «μην ανησυχείς γιατρέ, σου υπόσχομαι ότι δεν θα το κάνω» ή δηλώσεις των συγγενών

όπως «γιατρέ, θα είμαστε εμείς συνέχεια μαζί του» είναι συχνές και δυστυχώς «αναγκάζουν» μερικούς εκ των συναδέλφων να χορηγήσουν φαρμακευτική αγωγή χωρίς εισαγωγή ή άλλους στο να αρνηθούν να αναλάβουν θεραπευτική ευθύνη. Η πρόταση μιας θεραπευτικής αγωγής που θα απαιτήσει τρίωρη παραμονή σε κλινική και μετά επιστροφή στο σπίτι, είναι άμεσα αποδεκτή από τον/την ασθενή και από το οικογενειακό περιβάλλον.

Η μεγάλη δε ανταπόκριση από τις πρώτες ώρες έγχυσης, κυρίως στην αναστροφή του αυτοκτονικού ιδεασμού, είναι θα λέγαμε μία εκπληκτική θεραπευτική δυνατότητα, εάν αναλογιστούμε ότι τα αντικαταθλιπτικά απαιτούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες για να πετύχουν κάτι αντίστοιχο! Με τον τρόπο αυτόν, ο ασθενής ασφαρίζεται σε μεγάλο βαθμό και ο ιατρός έχει την πολυτέλεια του χρόνου, ώστε να οργανώσει καλύτερα το θεραπευτικό του πλάνο.

Η έλευση της S-κεταμίνης, προσθέτει επιπλέον μια νέα θεραπευτική διάσταση. Αν και δεν υπάρχουν αρκετές συγκριτικές μελέτες, υπάρχει η κλινική εντύπωση ότι η έγχυση κεταμίνης είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την ενδορρινική χορήγηση S-κεταμίνης. Κατά την άποψη του γράφοντος, θα πρέπει στην οξεία φάση να επεμβαίνουμε με εγχύσεις κεταμίνης, δεδομένης της μεγαλύτερης μας εμπειρίας και στη φάση συντήρησης να περνάμε σε ενδορρινική χορήγηση, δεδομένης της ευκολίας χορήγησης που έχει αυτή η οδός.¹⁰

Για τους υπόλοιπους ασθενείς που «αναφέρουν» ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη χωρίς αυτοκτονικότητα, θα πρέπει να γίνεται πολύ καλή διαγνωστική διερεύνηση, προκειμένου να αποφύγουμε τις «πέσεις» που ασκούν οι ασθενείς μας, όταν μαθαίνουν την ύπαρξη νέων και πολλά υποσχόμενων θεραπειών και την άσκοπη

υποβολή τους σε μια θεραπεία για την οποία δεν έχουν ένδειξη. Για την ώρα καλύτερες ενδείξεις αποτελούν η ανθεκτική κατάθλιψη με ή και χωρίς αυτοκτονικό ιδεασμό και η ινομυαλγία. Μελέτες γίνονται και σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές, με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τελευταία με διαταραχές προσωπικότητας.

Επίλογος

Η σωστή χρήση της κεταμίνης ανοίγει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες και αποτελεί τον προπομπό μια παλαιάς κατηγορίας ουσιών, των ψυχεδελικών, που θα έρθουν με 30 χρόνια καθυστέρηση να συνδράμουν τομείς στους οποίους η μέχρι σήμερα θεραπευτική μας προσέγγιση είναι πτωχή και μάλιστα σε μια περίοδο που η έρευνα στην ψυχοφαρμακολογία δεν φαίνεται να παράγει σημαντικά νέα μόρια. Για παράδειγμα, η διεύρυνση της έννοιας του «τραύματος» και η επίδρασή του στις ζωές των ασθενών μας αποτελεί έναν χώρο στον οποίον η θεραπεία με ψυχεδελικές ουσίες θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικά. Επίσης, ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές αλλά και ασθενείς διπλής διάγνωσης που πάσχουν από σύνδρομο εθισμού και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ή /και κοινωνική φοβία, θα μπορούσαν επίσης να ωφεληθούν από τις θεραπείες αυτές. Τέλος, η έρευνα του ασυνείδητου θα μπορούσε να επιταχυνθεί ιδιαίτερα, με τη χρήση των ουσιών αυτών.¹¹ Αν η επιστημονική κοινότητα φανεί πιο «τολμηρή» και οι κοινωνία μας λιγότερο «φοβική», είναι αρκετά πιθανό να επιστρέψουμε στο ασυνείδητο του Freud μέσω της νευροεπιστήμης, συνδέοντας την ψυχοδυναμική με τη βιολογία, όπως ακριβώς κάποιες ψυχεδελικές ουσίες μάς συνδέουν με το περιβάλλον, σε μία αδιάσπαστη ενότητα...

Βιβλιογραφία

1. Grof S. LSD psychotherapy: *The healing potential of psychedelic medicine*. MAPS, Santa Cruz, CA, 2008
2. Καυκαλίδης Α. Η γνώση της μήτρας. *Η αυτοψυχογνωσία με ψυχοδελωτικά φάρμακα*. Captainbook.gr, 2010
3. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2019, 176:401–409, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.1807.0834
4. Meisner RC. Ketamine for major depression: New tool, new questions. Harvard health publishing 2019, Harvard Medical School. Available from: <https://www.health.harvard.edu/blog/ketamine-for-major-depression-new-tool-new-questions-2019052216673>
5. Henderson TA. Practical application of the neurogenerative properties of ketamine: real world treatment experience. *Neural Regen Res* 2016, 11:195–200, doi: 10.4103/1673-5374.177708
6. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry* 2017, 74:399–405, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
7. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018, 43:521–546, doi: 10.1097/AAP.0000000000000808
8. Parikh SV, Lopez D, Vande Voort JL, Rico J, Achtyes E, Coryell W et al. Developing an IV Ketamine Clinic for Treatment-Resistant Depression: a Primer. *Psychopharmacol Bull* 2021, 51:109–124, PMID: 34421148
9. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019, 176:401–409, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834
10. Bobo WV, Riva-Posse P, Goes FS, Parikh SV. Next-Step Treatment Considerations for Patients With Treatment-Resistant Depression That Responds to Low-Dose Intravenous Ketamine. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2020, 18:181–192, doi: 10.1176/appi.focus.20190048
11. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2019, 51:189–198, doi: 10.1080/02791072.2019.1587556

Special article

Ketamine infusion therapy in treatment-resistant depression

Theodosios E. Christodoulakis

Neuropsychiatric Clinic "Panagia Grigorousa", Neo Irakleion, Attika

ABSTRACT

The Food and Drug Administration (FDA) approval of the use of S-ketamine in the form of nasal spray for the treatment of treatment-resistant depression, launched a new category of therapeutic agents in psychiatry. A well-known class of substances, psychedelics, are introduced with a 30-year delay in the treatment of mental disorders. Intravenous ketamine infusion has been studied in the treatment of depression since the 1990s. Here we present the current protocol for the treatment of ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and related clinical information.

KEYWORDS: Ketamine, psychedelics, depression, intravenous infusion.