

Ειδικό άρθρο

Ο ρόλος της κεταμίνης στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης

Γρηγόριος Ν. Καρακατσούλης,¹ Εύα-Μαρία Τσαπάκη,^{2,3} Κωνσταντίνος Ν. Φουντουλάκης¹

¹Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη,

²Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη,

³Ψυχιατρική Κλινική «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθεκτικότητα στη θεραπεία που παρουσιάζει συχνά η διπολική κατάθλιψη, δημιουργεί την ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μέσων αντιμετώπισής της. Στο πλαίσιο αυτό ερευνάται κατά τα τελευταία έτη η αποτελεσματικότητα τόσο της κεταμίνης όσο και του S-εναντιομερούς της. Η ευκολία της ενδορρινικής έναντι της ενδοφλεβίου οδού χορήγησης της εσκεταμίνης οδήγησε στην έγκρισή της (από το 2019) ως θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη. Στους μείζονες κινδύνους που ενέχει η θεραπεία με κεταμίνη, περιλαμβάνονται η εμφάνιση ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογίας, η πιθανότητα κατάχρησης κι εξάρτησης ύστερα από επανειλημμένη χρήση και η παροδική αλλά μη αμελητέα μεταβολή της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, καθώς και η δυνητική τοξικότητα για το ουροθήλιο και το ήπαρ. Οι κίνδυνοι αυτοί ελαχιστοποιούνται όταν η θεραπεία δεν υπερβαίνει το ενδεδειγμένο δοσολογικό εύρος και διενεργείται από έμπειρο υγειονομικό προσωπικό. Επιπλέον, οι δυνητικοί αυτοί κίνδυνοι φαίνεται να αντισταθμίζονται αρκούντως από την αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων του καταθλιπτικού συνδρόμου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η ανηδονία, το συνοδό άγχος, η γνωσιακή έκπτωση, η αυτοκτονικότητα και η γενική λειτουργικότητα. Ωστόσο, η ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύει την ανάγκη εκπόνησης περισσότερων μελετών ώστε να αξιολογηθεί η συμπεριφορά του φαρμάκου σε μελέτες φάσης 4 καθώς και την εστίαση της μελλοντικής έρευνας στις μεθόδους επιμήκυνσης της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διπολική κατάθλιψη, κεταμίνη, ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εισαγωγή

Η διπολική κατάθλιψη (ΔΚ) η οποία αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας. Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για τη ΔΚ. Η δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης και ως εκ τούτου αποτε-

λεί πρωτεύοντα θεραπευτικό στόχο και για τη ΔΚ. Μετά το 2000 (αν και το φάρμακο είναι γνωστό από το 1962 και σε χρήση στην αναισθησιολογία από το 1970) αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η κεταμίνη παρουσιάζει μία ταχέως εμφανιζόμενη και σταθερή αντικαταθλιπτική δράση τόσο έναντι της ΔΚ όσο κι έναντι άλλων μορφών κατάθλιψης. Τόσο η ρακεμική κεταμίνη όσο και το S-εναντιομερές της, η εσκεταμίνη, μελετώνται διεξοδικά για την ταχείας έναρξης αντικαταθλιπτική τους δράση.

Η ενδοφλέβια (IV) έγχυση κεταμίνης, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, επι-

φέρει βελτίωση της διάθεσης εντός 4 ωρών με τη μέγιστη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται κατά τη συμπλήρωση του πρώτου 24ώρου. Η ευκολία της ενδορρινικής (IN) έναντι της IV οδού χορήγησης της εσκεταμίνης οδήγησε στην έγκριση της εσκεταμίνης ως θεραπευτική επιλογή στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη παρά την ανωτερότητα της IV χορήγησης. Ωστόσο, η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης ψυχιατρικής συμπτωματολογίας και επιπλέον πειραματικά (προς το παρόν) δεδομένα αναδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο κατάχρησης κι εξάρτησης ύστερα από επανειλημμένη χρήση. Η μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συνιστούν έναν ακόμη πιθανό κίνδυνο για το άμεσο μετά τη χορήγηση χρονικό διάστημα.

Οι κίνδυνοι αυτοί φαίνεται να αντισταθμίζονται αρκούντως από την αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης σε ένα πλαίσιο παρακολούθησης τόσο κατά το άμεσο μετά τη χορήγηση του φαρμάκου χρονικό διάστημα όσο και κατά τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Η αποτελεσματικότητα αυτή αφορά σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων του καταθλιπτικού συνδρόμου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η ανηδονία, το συνοδό άγχος, η λειτουργική έκπτωση, η αυτοκτονικότητα και η γενική λειτουργικότητα. Η επιμήκυνση της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος δημιουργεί μια επιπρόσθετη ανάγκη για έρευνα, στα αποτελέσματα της οποίας θα εμπεδωθεί ένα ελπιδοφόρο νέο θεραπευτικό πλαίσιο.

Υλικό και Μέθοδος

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στο PubMed/Medline έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2021 χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους βασικούς όρους: "bipolar depression" [Όροι MeSH] AND "ketamine" [Όροι MeSH] AND "treatment resistant" [Όλα τα πεδία] AND "effectiveness" [Όλα τα πεδία] AND "adverse effects" [Όλα τα πεδία].

Δύο συγγραφείς (ΓΚ και ΕΜΤ) εξέτασαν τα εξαγόμενα άρθρα και αποφάσισαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Τα κριτήρια για ένταξη των άρθρων ήταν τα εξής: αγγλική γλώσσα, συστηματικές αναθεωρήσεις, ερευνητικό θέμα που αφορά στην αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης, ενήλικοι συμμετέχοντες. Πρωταρχική έκβαση ήταν η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης-εσκεταμίνης ως θεραπευτικού παράγοντα έναντι της ανθεκτικής στη θεραπεία διπολικής κατάθλιψης.

Τα άρθρα που συλλέχθηκαν στη συνέχεια εξετάστηκαν διεξοδικά ως προς το περιεχόμενο, για να επιβεβαιωθεί ότι πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Οι αναφορές στα άρθρα που ανακτήθηκαν σαρώθηκαν για να εντοπιστούν πρόσθετες σχετικές μελέτες. Τα ακόλουθα

δεδομένα εξήχθησαν από κάθε άρθρο: Η αντικαταθλιπτική δράση των γλουταμινεργικών ρυθμιστών, η αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης στην ανθεκτική στη θεραπεία διπολική κατάθλιψη, οι οδοί-τρόποι χορήγησης της κεταμίνης-εσκεταμίνης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης-εσκεταμίνης.

Τυχόν ασυμφωνίες σχετικά με τη συμπερίληψη άρθρων και την εξαγωγή δεδομένων επιλύθηκαν με συζήτηση μεταξύ όλων των συγγραφέων.

Διπολική κατάθλιψη

Η κατάθλιψη αντιπροσωπεύει τον κυρίαρχο πόλο της διάθεσης στη διπολική διαταραχή (ΔΔ). Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με καταθλιπτική συμπτωματολογία παρουσιάζει αντοχή στη θεραπεία με τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα αντικαταθλιπτικά. Επιπλέον, το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρουσιάζει συχνά μία χρονική καθυστέρηση που μπορεί να κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες.^{1,2} Η διπολική κατάθλιψη (ΔΚ) ειδικότερα, παρουσιάζει τυπικά πτωχή απάντηση στην αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η οποία επιπλέον ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης μετάπτωσης της πολικότητας, την επαγωγή μικτών καταστάσεων ή/και ταχείας εναλλαγής των φάσεων.² Η επαγωγή ταχείας εναλλαγής των φάσεων είναι συνήθης στους ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή, και ο υποκείμενος φαρμακολογικός μηχανισμός δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.³

Μέχρι σήμερα υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για τη ΔΚ. Οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούνται από ένα ευρύ φάσμα συστάσεων αντανάκλωντας τη μέχρι στιγμής ελλιπή τεκμηρίωση πάνω στο θέμα. Ορισμένες επιλογές, αν και αποδεδειγμένα αποτελεσματικές (όπως, για παράδειγμα, ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης ή η κουετιαπίνη), δεν στερούνται καρδιακών και μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών υπονομεύοντας μακροπρόθεσμα τη σωματική υγεία αυτών των ασθενών αυξάνοντας κατά συνέπεια τον βαθμό μη συμμόρφωσής τους και κατά συνέπεια τη συχνότητα υποτροπής.⁴

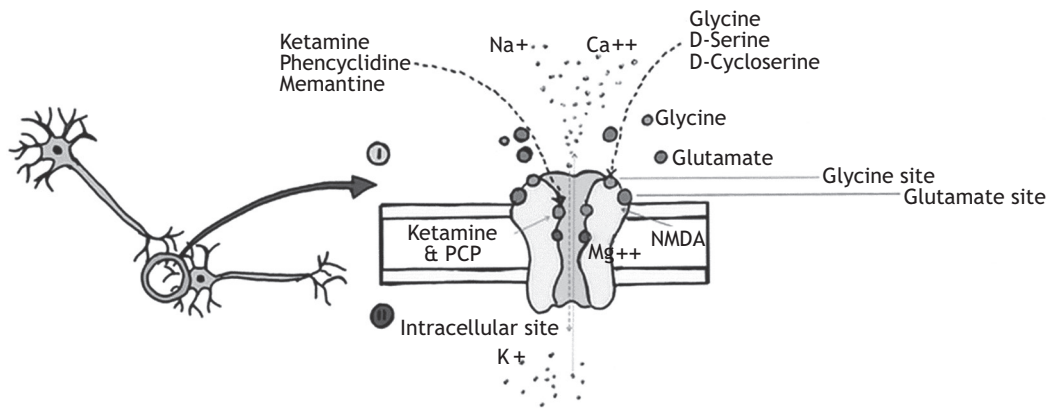
Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος και προέρχεται από μετατροπή του αμινοξέος γλουταμίνης μέσω ενός βιοχημικού κύκλου ενζυματικής μετατροπής και μεταφοράς, που είναι γνωστός ως κύκλος γλουταμινικού-γλουταμίνης (glutamate-glutamine cycle).⁵ Η δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος έχει συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης και ως εκ τούτου αποτελεί θεραπευτικό στόχο. Η ανάπτυξη ή η χρήση ήδη γνωστών γλουταμινεργικών φαρμακολογικών παραγόντων (είτε σε επίπεδο μονοθεραπείας είτε ως θεραπεία ενίσχυσης) αποτελεί ένα ελπιδοφόρο πεδίο ψυχοφαρμακολογικής έρευνας.⁶

Η αντικαταθλιπτική δράση των γλουταμινεργικών ρυθμιστών

Οι μέχρι στιγμής παράγοντες που σχετίζονται με τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση (εικόνες 1 και 2) και χρησιμοποιούνται ή ερευνώνται για την αντικαταθλιπτική τους δράση (πολλοί από τους οποίους βρίσκονται σε προκαταρκτικά στάδια ανάπτυξης) αναφέρονται στον πίνακα 1.

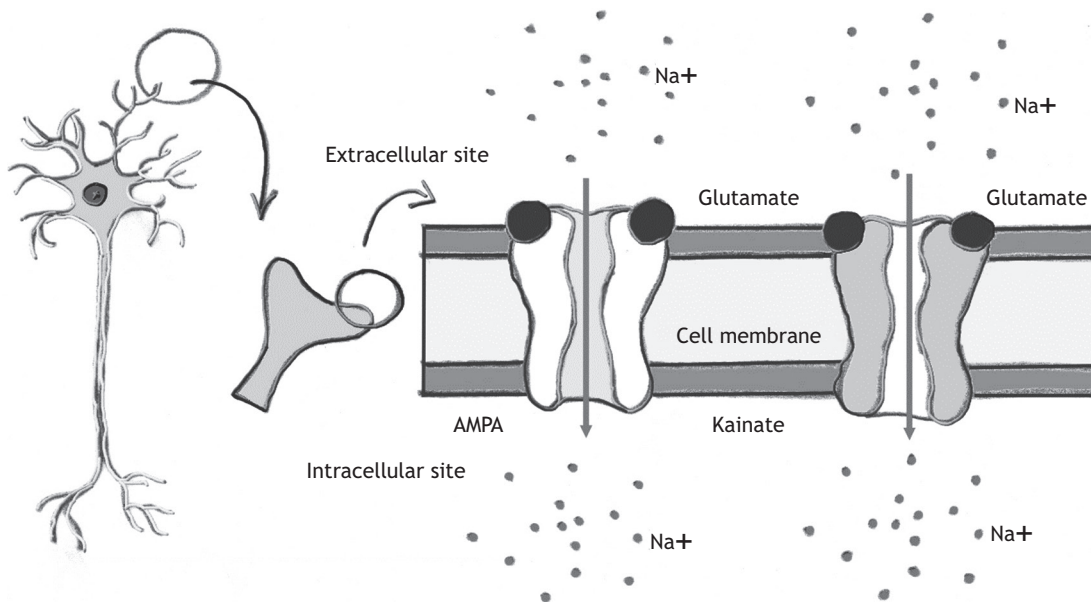
Οι ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές αποτελούν τους παράγοντες εκείνους για τους οποίους έχει συσσωρευ-

τεί η περισσότερη γνώση σχετικά με τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες. Σε αυτούς ανήκουν: η (ρακεμική) R,S-κεταμίνη, η (S) εσκεταμίνη, η (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη), η (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HNK], η δεξτρομεθορφάνη, ο συνδυασμός δεξτρομεθορφάνης και κινιδίνης (Nuedexta), η δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786], ο παράγοντας AXS-05, η δεξτρομεθαδόνη [REL-1017], το υποξείδιο του αζώτου (N₂O), οι παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751.⁷ Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε υπο-αναισθητικές δόσεις ερευνάται και στο πεδίο της ΔΚ.⁸



NMDA receptor complex

Εικόνα 1. Το σύμπλεγμα του NMDA υποδοχέα (Γρηγόριος Καρακατσούλης, The glutamatergic system as a target for the development of new pharmacological treatments of bipolar disorder). PCP: phencyclidine, NMDA: N-methyl-D-aspartate.



Εικόνα 2. AMPA και καϊνικοί υποδοχείς (Γρηγόριος Καρακατσούλης, The glutamatergic system as a target for the development of new pharmacological treatments of bipolar disorder). AMPA: α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

Πίνακας 1. Οι γλουταμινεργικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται ή βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα αναφορικά με την αντικαταθλιπτική τους δράση.

Ευρείς γλουταμινεργικοί ρυθμιστές	R, S-κεταμίνη (ρακεμικό μείγμα) (S)-κεταμίνη ή εσκεταμίνη (R)-κεταμίνη (ή αρκεταμίνη) (2R,6R)-υδροξυνορκεταμίνη [HMK] Δεξτρομεθορφάνη Nuedexta (συνδυασμός δεξτρο- μεθορφάνης και κινιδίνης) Δευδεξτρομεθορφάνη [AVP-786] Παράγοντας AXS-05 Δεξτρομεθαδόνη [REL-1017] Υποξείδιο του αζώτου (N ₂ O) Παράγοντες AZD6765, CLE100, AGN-241751
Ρυθμιστές της πλευράς της γλυκίνης	Ραπαστινέλη [GLYX-13] D-κυκλοσερίνη [DCS] NRX-101 4 χλωροκνουρενίνη [4-Cl-KYN/ AV-101] Απιμοστινέλη [NRX-1074] Σαρκοσίνη
Παράγοντες που δρουν στην ειδική υπομονάδα (NR2B) των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων	Τραξοπροδίλη [CP-101,606] Ελιπροδίλη [EVT-101] [MK-0657/CERC-301]
Οι ρυθμιστές των μεταβο-τροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού (mGluR)	Basimglurant (TS-161) RG1578 AZD2066
Ενεργοποιητές του μονο-πατιού σηματοδότησης του mTORC1	Παράγοντας NV-5138

Ο ρόλος της κεταμίνης-εσκεταμίνης στη θεραπεία της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης *Κεταμίνη*

Η κεταμίνη συντέθηκε για πρώτη φορά το 1962 από τον χημικό Calvin L. Stevens, λαμβάνοντας αρχικά την κωδική ονομασία CI-581. Πρόκειται για έναν NMDA ανταγωνιστή.⁹ Δοκιμάστηκε για πρώτη φορά σε ανθρώπους το 1964 κι έλαβε έγκριση για κυκλοφορία στις ΗΠΑ το 1970.¹⁰ Ακολούθως χορηγήθηκε για πρώτη φορά ως αναισθητικό σε Αμερικανούς στρατιώτες, κατά τη διάρκεια του πολέμου του Βιετνάμ. Πλέον συγκαταλέγεται στον κατάλογο των απαραίτητων φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.¹¹

Καθώς διαπιστώθηκε η ταχεία μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ύστερα από τη χορήγηση της σε υπο-αναισθητικές δόσεις σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη ξεκίνησε η έρευνα για τη χρησιμοποίησή της ως καινοτόμου αντικαταθλιπτικού παράγοντα αρχικά έναντι της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης.^{8,12}

Πολύ περισσότερο βέβαια, η σχετική έρευνα συνεισφέρει στη βαθύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών των διαταραχών της διάθεσης.¹²

Η πρώτη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη της αντικαταθλιπτικής της δράσης διεξήχθη το 2000. Έκτοτε αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η (R, S)-κεταμίνη παρουσιάζει μία ταχέως εμφανιζόμενη και σταθερή αντικαταθλιπτική δράση τόσο έναντι της ΔΚ όσο κι έναντι άλλων μορφών κατάθλιψης καθώς και λοιπών ψυχικών διαταραχών. Αποτέλεσμα της συνοδού αισιοδοξίας αποτελεί η διαπίστωση ότι κατά τα τελευταία χρόνια τουλάχιστον στις ΗΠΑ έχει γίνει ευρύτερη η χρήση της κεταμίνης ακόμη και σε περιπτώσεις εκτός ενδείξεων.¹

Τόσο η ρακεμική κεταμίνη όσο και το S-εναντιομερές της, η εσκεταμίνη, μελετώνται διεξοδικά για την ταχείας έναρξης σχετική τους δράση.^{2,13} Αυτή η ταχεία έναρξη ξεκινά σε δόση 0,5 mg/kg και μπορεί να τιτλοποιηθεί μέχρι το 1 mg/kg ανάλογα με το θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ η ανάγκη για ακόμη μεγαλύτερη δόση μπορεί να υποδεικνύει μια ευρύτερα πτωχή αποτελεσματικότητα.¹⁴ Η IV έγχυση κεταμίνης, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, επιφέρει βελτίωση της διάθεσης εντός 4 ωρών με τη μέγιστη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται κατά τη συμπλήρωση του πρώτου 24ώρου.^{1,15} Το αποτέλεσμα εξαντλείται σε περίπου επτά ημέρες και οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν υποτροπή της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας εντός 10 ημερών από τη χορήγηση. Μόνο σε μία μειονότητα ασθενών παρατηρείται σταθερή βελτίωση με διάρκεια 30 ημερών ή και περισσότερο.¹⁵⁻¹⁸ Σε κάθε περίπτωση πάντως η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης εξασθενεί ύστερα από μία μεμονωμένη χορήγηση, ενώ τα αποτελέσματα της επαναλαμβανόμενης χορήγησής της δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς.^{15,16,19}

Στο μεταξύ, άλλα προκλινικά δεδομένα προερχόμενα από ζωικά μοντέλα της κατάθλιψης υποδεικνύουν ότι το (R)-εναντιομερές της κεταμίνης [(R)-κεταμίνη], είναι δυνατόν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την (R, S)-κεταμίνη και την εσκεταμίνη. Παρόμοια πλεονεκτήματα πιθανώς να έχει και η (S)-νορκεταμίνη, με ενδεχομένως ίση αντικαταθλιπτική ισχύ και ταχύτητα έναρξης δράσης με την κεταμίνη και την εσκεταμίνη αλλά με ένα καλύτερο βιοχημικό προφίλ και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από την ψυχική σφαίρα.¹

Η IV χορήγηση της κεταμίνης εντός του δοσολογικού εύρους που αναφέρθηκε προηγουμένως θεωρείται καλά ανεκτή και γενικά ασφαλής υπό την προϋπόθεση ότι πραγματοποιείται από έμπειρο υγειονομικό προσωπικό. Η θεμελιώδης ανάγκη που ανακύπτει κατά τη θεραπεία της κατάθλιψης με κεταμίνη είναι εκείνη που αφορά στην

επιμήκυνση της διάρκειας του θεραπευτικού αποτελέσματος. Μία ελπιδοφόρα επιλογή εξυπηρέτησης αυτού του σκοπού θα μπορούσε να είναι η θεραπεία συντήρησης, η οποία κυμαίνεται από χορήγηση με συχνότητα από μία φορά στις δύο εβδομάδες έως δύο φορές την εβδομάδα. Ωστόσο, κι αυτή η επιλογή δείχνει σταθερά από τα μέχρι στιγμής δεδομένα να είναι ανεπαρκής.^{15,16,19}

Εσκεταμίνη

Το S-εναντιομερές της κεταμίνης, η (S)-κεταμίνη ή εσκεταμίνη παρουσιάζει μία μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς NMDA σε σχέση με την (R)-κεταμίνη και η διαπίστωση αυτή είχε ως αποτέλεσμα την προσέλκυση της έρευνας προς αυτή. Στις 5 Μαρτίου του 2019 εγκρίθηκε από την Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) η χρήση της εσκεταμίνης σε μορφή εκνεφώματος για τη θεραπεία της ανθεκτικής (στα συμβατικά μονοαμινοεργικά αντικαταθλιπτικά) κατάθλιψης.^{2,20} Παρόλ' αυτά, υπάρχουν προκλινικά δεδομένα που επισημαίνουν τη θεραπευτική υπεροχή και τη μεγαλύτερη διάρκεια των αποτελεσμάτων της (R)-κεταμίνης (ή αρκεταμίνης) τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα. Επιπροσθέτως, τα ίδια δεδομένα υπογραμμίζουν και το πλεονεκτικότερο προφίλ παρενεργειών της (R)-κεταμίνης έναντι τόσο της ρακεμικής όσο και της (S)-κεταμίνης.²

Κλινικά διαπιστώνεται ότι η εσκεταμίνη επιφέρει βελτίωση της διπολικής κατάθλιψης (ΔΚ) και ιδιαίτερα τα συμπτώματα της ανηδονίας και του αυτοκτονικού ιδεασμού που τη συνοδεύουν και η βελτίωση αυτή είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνη που επιφέρουν τα συμβατικά μονοαμινοεργικά αντικαταθλιπτικά.²⁰ Ωστόσο η δοσολογία κατά την οποία αρχίζει να παρατηρείται αυτή η βελτίωση είναι συγκρίσιμη με τη δοσολογία εμφάνισης και της σχιζοφρενικόμορφης ψυχωτικής συμπτωματολογίας.²⁰

Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ρακεμικής κεταμίνης με την εσκεταμίνη

Αν και συνολικά τα προκλινικά δεδομένα αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα γενικώς της κεταμίνης και της εσκεταμίνης, υπάρχει χαμηλή μέχρι σήμερα τεκμηρίωση σχετικά με τη συγκριτική τους αποτελεσματικότητα τόσο στη θεραπεία της μονοπολικής όσο και της ΔΚ.²¹ Επιπλέον, υπάρχει αβεβαιότητα ως προς τη θέση που θα πρέπει να λάβουν αυτοί οι φαρμακευτικοί παράγοντες στους σχετικούς θεραπευτικούς αλγορίθμους ενώ υπάρχει κι ένας διαρκώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων που αφορούν στη μελέτη της αποτελεσματικότητας που χαρακτηρίζει και τις διάφορες οδούς χορήγησης αυτών των φαρμάκων καθώς και τον προσδιορισμό των υποδομών και της εξειδίκευσης του προσωπικού που θα εξασφαλίζει την αποτελεσματική και ασφαλή τους χορήγηση.²²

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση η εσκεταμίνη φαίνεται εξίσου αποτελεσματική προκειμένου τόσο για τη μονοπολική όσο και για τη ΔΚ.²³ Η ίδια μελέτη διερεύνησε και τη συγκριτική αποτελεσματικότητα της IV χορηγούμενης ρακεμικής κεταμίνης έναντι της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης. Στα συμπεράσματά της αναδεικνύεται η συνολική αποτελεσματικότερη δράση της IV χορηγούμενης ρακεμικής κεταμίνης έναντι της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης (ποσοστό ύφεσης 3,01 έναντι 1,38).²³

Ανοχή κι εξάρτηση

Δεδομένα που προέρχονται από πειράματα σε ζώα επιβεβαιώνουν τον κίνδυνο κατάχρησης κι εξάρτησης από την κεταμίνη ύστερα από την επανειλημμένη χρήση της. Παρόλ' αυτά η σχετική επίπτωση είναι επί του παρόντος άγνωστη.²⁴ Η ταχεία έναρξη της δράσης της πάντως, καθιστά ελκυστική τη χρήση της για ψυχαγωγικούς σκοπούς. Η βραχεία δράση της ευνοεί την επεισοδιακή υπερκατανάλωσή της (bingeing). Η ανοχή αναπτύσσεται ταχύτατα κι αυτό ισχύει φυσικά κι όταν η χρήση της εντάσσεται σε θεραπευτικό πλαίσιο, ωθώντας στη χρήση όλο και μεγαλύτερων δόσεων. Αντιληπτικές διαταραχές, νοητικά ελλείμματα και αποσυνδεδετική συμπτωματολογία παρατηρούνται σε άτομα που κάνουν συχνή χρήση κεταμίνης για ψυχαγωγικούς σκοπούς.²⁵ Στα συμπτώματα απόσυρσης –όπως αυτά περιγράφονται από χρήστες κεταμίνης σε καθημερινή βάση– συμπεριλαμβάνονται το άγχος, η έντονη εφίδρωση, το αίσθημα παλμών και ο τρόμος.²⁴

Αντενδείξεις

Οι κύριες αντενδείξεις χρήσης της κεταμίνης είναι οι εξής: (α) η σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, όπως είναι η αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση ή η ασταθής στηθάγχη,²⁶⁻²⁸ (β) η αυξημένη ενδοκρανιακή ή ενδοφθάλμια πίεση (ωστόσο τα δεδομένα και για τις δύο αυτές περιπτώσεις παραμένουν αντιφατικά),²⁸ (γ) η σοβαρή ηπατική νόσος (όπως η κίρρωση), (δ) η ενεργός διαταραχή χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών, (ε) η μη ελεγχόμενη ψύχωση, (στ) η εγκυμοσύνη,²⁶⁻²⁸ (ζ) ηλικία μικρότερη των 3 μηνών.²⁷

Οδοί-τρόποι χορήγησης της κεταμίνης-εσκεταμίνης Ενδοφλέβια, ενδορρινική και από του στόματος χορήγηση κεταμίνης

Έχει μελετηθεί η συγκριτική αποτελεσματικότητα της κεταμίνης κατά τη χορήγησή της από διάφορες οδούς. Περισσότερο μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της υποδόριας (SC) σε σχέση με την IV και την IN χορήγηση της κεταμίνης. Αν και η IV χορήγηση είναι η πλέον συχνή, και η IN, SC ακόμη και η ενδομυϊκή (IM) οδός εξασφαλίζουν ίση αποτελεσματικότητα.¹³

Η SC χορήγηση αποτελεί μία οικονομική κι εύχρηστη οδό, η οποία χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στη ΔΚ η SC χορήγηση διενεργείται σε μία ή δύο δόσεις εβδομαδιαίως με τιτλοποίηση που κυμαίνεται εντός ενός δοσολογικού φάσματος μεταξύ 0,1 έως 0,5 mg/kg προκειμένου για τη ρακεμική κεταμίνη και 0,5–1 mg/kg προκειμένου για την εσκεταμίνη. Σε όλες τις μέχρι στιγμής μελέτες η SC χορηγούμενη κεταμίνη αποδείχτηκε ότι έχει μία ταχέως εμφανιζόμενη και ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση με δείκτες απόκρισης-ύφεσης κυμαινόμενους από 50 έως 100% και με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε ύστερα από μία δόση είτε κατόπιν πολλαπλών.²⁹

Στη ΔΚ (όπως βέβαια και στην ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη) οι IV χορηγούμενη σε υπο-αναισθητικές δόσεις κεταμίνη με χρόνο χορήγησης 10 λεπτών, δεν φαίνεται να πλεονεκτεί και επιπλέον παρουσιάζει και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής έναντι των άλλων οδών χορήγησης, όπως τουλάχιστον υποδεικνύεται από μία μελέτη.³⁰

Η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της IN χορηγούμενης κεταμίνης-εσκεταμίνης θεωρείται αδιαμφισβήτητη τουλάχιστον για τους ενήλικους ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη αν και δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επαρκή δεδομένα και για τη ΔΚ. Σύμφωνα πάντως με μία πρόσφατη αναφορά σχετική με την ασφάλεια και της αποτελεσματικότητας της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης στη ΔΚ αναφέρεται η δυνητική ασφάλεια της IN χορηγούμενης εσκεταμίνης σε συνδυασμό με τη χορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης υπό την αίρεση απουσίας ιστορικού πρόσφατου μανιακού ή υπομανιακού επεισοδίου.³ Σε κάθε περίπτωση πάντως τα σχετικά δεδομένα είναι επί του παρόντος ανεπαρκή. Επίσης ανεπαρκή είναι και τα δεδομένα που σχετίζονται με τη γενική (όχι μόνο προκειμένου για τη ΔΚ) αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης κεταμίνης-εσκεταμίνης.³¹

Αποτελεσματικότητα της κεταμίνης-εσκεταμίνης στη διπολική κατάθλιψη

Ταχεία βελτίωση ύστερα από την πρώτη υποδόρια ένεση εσκεταμίνης και η σχέση της με την περαιτέρω ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας – Ενίσχυση του αποτελέσματος της ηλεκτροσπασμοθεραπείας

Η ταχεία βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ύστερα από μία πρώτη SC χορήγηση κεταμίνης προμηνύει ισχυρότερα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα κατόπιν μιας σειράς τεσσάρων διαδοχικών χορηγήσεων. Ακόμη όμως κι αν δεν παρατηρηθεί αυτή η ταχεία αρχική βελτίωση κατά την πρώτη SC χορήγηση, η πιθανότητα περαιτέρω ύφεσης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας εξακολουθεί να είναι αρκετά πιθανή μετά από την τέταρτη διαδοχική χορήγηση.³² Γενικά, ασθενείς που δεν

ανταποκρίνονται επαρκώς ύστερα από τη χορήγηση της πρώτης δόσης εσκεταμίνης, εξακολουθούν να έχουν σημαντικές πιθανότητες βελτίωσης ύστερα από κάθε ακόλουθη δόση που τους χορηγείται SC.³³ Οι διαπιστώσεις αυτές αφορούν κυρίως σε ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη μιας και δεν υπάρχουν μέχρι τώρα αρκετά δεδομένα που να αφορούν στη ΔΚ. Λίγες είναι ακόμη και οι μελέτες που ερευνούν τη βέλτιστη δοσολογία. Παρόλ' αυτά η εν εξελίξει έρευνα υποδεικνύει ότι μία δόση 0,5 mg/kg ενεθείσα για περισσότερα από 40 λεπτά εξασφαλίζει το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα.³⁴ Όσον αφορά στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την επιτάχυνση της απόκρισης σε αυτήν ύστερα από προηγηθείσα χορήγηση κεταμίνης.¹³

Ο δείκτης μάζας-σώματος των ενηλίκων ως προγνωστικός δείκτης της αποτελεσματικότητας της ενδοφλεβίως χορηγούμενης κεταμίνης

Υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) με τη μεγαλύτερη αντικαταθλιπτική απάντηση στην IV χορηγούμενη κεταμίνη σε περιπτώσεις ΔΚ.³⁵

Βραχεία διάρκεια του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος της κεταμίνης

Γενικά η αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα της κεταμίνης έχει περιορισμένη διάρκεια κι αυτό φυσικά ισχύει προκειμένου και για ασθενείς με ΔΚ. Συγκεκριμένα, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μία μοναδική δόση κεταμίνης χορηγούμενη IV συνεπάγεται ένα ποσοστό ανταπόκρισης >60% εντός 4,5 ωρών μετά τη χορήγηση (και με συνεχές αποτέλεσμα μετά από 24 ώρες) και >40% μία εβδομάδα μετά¹⁷ ενώ η υποτροπή υπολογίζεται σε έναν μέσο χρόνο 2–4 εβδομάδων μετά τη χορήγηση (εάν δεν υπάρξει επαναληπτική).³⁶ Αυτό το μειονέκτημα υπογραμμίζει την ανάγκη για εύρεση μεθόδων μιας πιο μακροπρόθεσμης διατήρησης της αποτελεσματικότητας.^{19,36} Η IV χορήγηση πάντως φαίνεται να αποτελεί μέχρι στιγμής την οδό χορήγησης της κεταμίνης, που εξασφαλίζει το πιο παρατεταμένο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα και το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την επαναλαμβανόμενη IV χορήγηση της εσκεταμίνης (ωστόσο προκειμένου γι' αυτήν απαιτείται περαιτέρω σχετική έρευνα), όπως υπογραμμίζει μία πρόσφατη μετα-ανάλυση.³⁶

Αποτελεσματικότητα της επαναλαμβανόμενης ενδοφλεβίως χορηγούμενης κεταμίνης έναντι της ανηδονίας του συνοδού άγχους και της λειτουργικής έκπτωσης των ασθενών με κατάθλιψη

Η ανηδονία αποτελεί ένα πυρηνικό σύμπτωμα της ΔΚ και συσχετίζεται με πτωχή απαντητικότητα στην αντι-

καταθλιπτική θεραπεία, αντοχή της συμπτωματολογίας σε αυτήν, χαμηλότερη γενική λειτουργικότητα και αυτοκτονικότητα. Η κεταμίνη αποτελεί έναν από τους λίγους εκείνους φαρμακολογικούς παράγοντες που είναι αποδεδειγμένα αποτελεσματικοί στην ταχεία βελτίωση της ανηδονίας, που συνοδεύει τόσο τη μονοπολική όσο και τη διπολική κατάθλιψη. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη (η οποία ωστόσο παρουσιάζει ορισμένες μεθοδολογικές αδυναμίες)⁹ σημαντική βελτίωσή της παρατηρείται ύστερα από 6 εγχύσεις κεταμίνης, με το αποτέλεσμα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό 24 ώρες μετά από την πρώτη έγχυση, τόσο σε ασθενείς με μονοπολική όσο και σε ασθενείς με διπολική κατάθλιψη, και να αυξάνεται έτι περαιτέρω κατόπιν επαναληπτικών εγχύσεων.⁹ Όσον αφορά στο συνοδό άγχος και τη γενική λειτουργική έκπτωση, η IV χορηγούμενη κεταμίνη αποδεικνύεται μέχρι του παρόντος καλώς ανεκτή, αποτελεσματική και ασφαλής, τουλάχιστον σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, για την οποία υπάρχουν σχετικές μελέτες.³⁷

Αποτελεσματικότητα έναντι της αυτοκτονικότητας

Οι θάνατοι από αυτοκτονία υπολογίζονται σε 800.000 (αποτελώντας το 1,3% του ετήσιου συνόλου θανάτων) ανά έτος παγκοσμίως. Μία διαμεσολαβούμενη από φλεγμονή μείωση της ενεργότητας της συνθετάσης της γλουταμίνης και μια μείωση των γονιδίων γλουταμινάσης έχουν βρεθεί σε θύματα ολοκληρωμένης αυτοκτονίας. Επίσης, στα ίδια θύματα έχουν διαπιστωθεί ανωμαλίες στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεϊνικά τμήματα των NMDA υποδοχέων. Η ελάττωση του κινδύνου αυτοκτονίας από καταθλιπτικούς ασθενείς, που οφείλεται στο λίθιο αποδίδεται στην ιδιότητά του να αυξάνει την ενεργότητα της συνθετάσης της γλουταμίνης. Για τους NMDA ανταγωνιστές, όπως η κεταμίνη και η εσκεταμίνη πιθανολογείται (αλλά απομένει να αποδειχτεί) πως μετέρχονται τον ίδιο μηχανισμό για την άσκηση της αντι-αυτοκτονικής τους δράσης.⁵

Η IN χορηγούμενη εσκεταμίνη και η IV χορηγούμενη κεταμίνη αναφέρεται πως μπορούν να αναχαιτίσουν ταχέως τον αυτοκτονικό ιδεασμό, που μπορεί να συνοδεύει την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Μελέτες σχετικές με την αντι-αυτοκτονική αποτελεσματικότητα της IV χορηγούμενης κεταμίνης και IN εσκεταμίνης υποδεικνύουν μία ταχεία μείωση του αυτοκτονικού ιδεασμού σε καταθλιπτικούς ασθενείς που παρουσίαζαν πριν τη χορήγησή της, αν και αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα αυτή είναι ενδεχομένως βραχυπρόθεσμη.^{38,39}

Αποτελεσματικότητα στη γενική λειτουργικότητα

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα επί της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης και της εσκεταμίνης (τα οποία ως επί το πλείστον αφορούν σε ενήλικους ασθενείς με ανθε-

κτική στη θεραπεία κατάθλιψη) υποδεικνύουν βελτίωση της γενικής ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας ασθενών, ωστόσο απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών για να επιβεβαιώσει αυτή τη διαπίστωση τόσο για τη διπολική κατάθλιψη όσο και για τη γενικότερη μακροπρόθεσμη διάρκειά της.⁴⁰

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της κεταμίνης και της εσκεταμίνης αναφορικά με τη χρήση καθεμίας στη μονοπολική και στη διπολική κατάθλιψη

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα, που να συγκρίνουν την κεταμίνη σε σχέση με την εσκεταμίνη αναφορικά με την υπεροχή καθεμίας στη μονοπολική και στη διπολική κατάθλιψη.²¹

Αποτελεσματικότητα της θεραπείας της διπολικής κατάθλιψης με κεταμίνη-εσκεταμίνη στα άκρα του ηλικιακού φάσματος

Σε νέους ασθενείς με κατάθλιψη η κεταμίνη φαίνεται πως παρουσιάζει τα ίδια ευεργετικά θεραπευτικά αποτελέσματα όπως και στις μεγαλύτερες ηλικίες. Έτσι, υποστηρίζεται ότι μειώνει την οξεία αυτοκτονικότητα και τη συναισθηματική αστάθεια, βελτιώνοντας γενικά την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Ωστόσο αναφέρεται πως σε ορισμένους ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας είναι δυνατόν να παρατηρείται ανθεκτικότητα στη θεραπεία με κεταμίνη.⁴¹ Όσον αφορά ασθενείς με κατάθλιψη με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών φαίνεται πως η θεραπεία με κεταμίνη έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού, είναι καλά ανεκτή και οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες και παροδικές, ωστόσο το συμπέρασμα αυτό βασίζεται ακόμη σε μικρό αριθμό μελετών οι οποίες μάλιστα δεν είναι σχεδιασμένες αποκλειστικά για εκτίμηση ασθενών με ΔΚ.⁴² Επαναλαμβανόμενες IV χορηγήσεις σε ασθενείς ηλικίας ίση ή μεγαλύτερη των 60 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη συσχετίστηκαν με παροδική αλλά απαιτούσα επείγουσα αντιμετώπιση αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ενώ η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα φαίνεται να είναι η υπνηλία.⁴³

Ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης

Από το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών της κεταμίνης ιδιαίτερες ανησυχίες έχουν ανακύψει αναφορικά με τον κίνδυνο κατάχρησης-εξάρτησης, τα αποσυνδεδετικά συμπτώματα καθώς και τον δυνητικό κίνδυνο τοξικής νευρωνικής διέγερσης με επακόλουθη νευρωνική βλάβη κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων σε επαναληπτική βάση.¹²

Επίδραση της υποδορίως χορηγούμενης εσκεταμίνης στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό

Η υποδόρια οδός χορήγησης αποτελεί γενικά μία απλή και σχετικά ασφαλή μέθοδο χορήγησης της εσκε-

ταμίνης ακόμη και σε ασθενείς με σωματική συννοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων της ΑΥ, της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη. Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αυξάνεται ύστερα από την πρώτη SC χορήγηση εσκεταμίνης εγγίζοντας τα μέγιστα μέσα επίπεδα συστολικής/διαστολικής ΑΠ εντός 30–45 λεπτών. Οι μεταβολές αυτές στην ΑΠ ύστερα από επαναλαμβανόμενες SC χορηγήσεις εσκεταμίνης, θεωρούνται από πρόσφατες μελέτες ως ήπιες και επαρκώς ανεκτές προκειμένου για δόσεις μέχρι 1 mg/kg.⁴⁴ Παρόλ' αυτά συνιστάται γενικώς η παρακολούθηση της ΑΠ για τουλάχιστον 90 λεπτά μετά τη χορήγηση εσκεταμίνης.⁴⁴

Επίδραση του συνδυασμού υποδορίως ή ενδοφλεβίως χορηγούμενης εσκεταμίνης με την τρανυλκυπρομίνη

Σύμφωνα με προκαταρκτικές μελέτες έχει ερευνηθεί η συγχορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) με εσκεταμίνη με σκοπό τη διαπίστωση τυχόν επικίνδυνων αντιδράσεων. Ο παράγοντας τρανυλκυπρομίνη αποτελεί έναν τέτοιο μη αναστρέψιμο αναστολέα της MAO και χορηγείται σε περιπτώσεις ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Σύμφωνα με τουλάχιστον μία μελέτη που έλεγξε τα αποτελέσματα συγχορήγησης του με εσκεταμίνη, διαπιστώθηκε ότι αν και υπήρξαν σημαντικές μεταβολές στην ΑΠ των θεραπευομένων, αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.⁴⁵ Κατά συνέπεια η μελλοντική έρευνα μένει να επιβεβαιώσει με ασφάλεια αυτά τα προκαταρκτικά δεδομένα μιας και ορισμένοι αναστολείς της MAO εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ακόμη σε ανθεκτικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Δυνητική τοξικότητα για το ουροθήλιο και το ήπαρ

Η κεταμίνη είναι ουροτοξική (επαγόμενη από κεταμίνη ουροτοξικότητα (Ketamine-induced urological toxicity, KIUT) σε περιπτώσεις βαριάς χρήσης κεταμίνης κι ένα ποσοστό 20–30% των ατόμων που κάνουν συχνή χρήση της αναφέρει αιτιάσεις σχετιζόμενες με την ουροδόχο κύστη.^{26,46} Η κατάχρηση λοιπόν της κεταμίνης κι όχι η χορήγησή της σε θεραπευτικό πλαίσιο προκαλεί τοξικά αποτελέσματα στο εσωτερικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστεως, που είναι γνωστό και ως ουροθήλιο⁴⁷ αλλά και σε λοιπά όργανα του ουροποιητικού συστήματος. Ορισμένοι ωστόσο συγγραφείς υποστηρίζουν πως η KIUT μπορεί να παρατηρηθεί και σε υπο-αναισθητικές δόσεις κεταμίνης (0,5–1,0 mg/kg).⁴⁸ Σε κάθε περίπτωση, οι κλινικοί που αναλαμβάνουν τη θεραπεία της κατάθλιψης με χορήγηση κεταμίνης θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά, σε περίπτωση που τα ουροτοξικά αποτελέσματα επισυμβούν ως συνέπεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Τα αποτελέσματα αυτά περιλαμβάνουν ένα φάσμα διαταραχών, το οποίο εκτείνεται από την κυστίτιδα μέχρι την υδρονέφρωση

ή ακόμη και τη νεφρική ανεπάρκεια.⁴⁹ Η επαγόμενη από κεταμίνη κυστίτιδα χαρακτηρίζεται τυπικά από συχνουρία, δυσουρία, ενίοτε αιματουρία και έπειξη προς ούρηση, η οποία ορισμένες φορές είναι επώδυνη.⁵⁰ Πιθανολογείται πως η κεταμίνη επάγει τη διαδικασία απόπτωσης των κυττάρων του ουροθηλίου.⁵¹ Το τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως παχύνεται παρουσιάζοντας ομοιότητες με την ιστολογική εικόνα της διάμεσης ή της ηωσινοφιλικής κυστίτιδας με τη χωρητικότητά της να περιορίζεται στα 10–150 mL.⁴⁹ Η αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης ξεκινά με τη διακοπή της κεταμίνης και συνεχίζεται με τη χορήγηση αντιχολινεργικών παραγόντων καθώς και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή –σε ιδιαίτερα επώδυνες καταστάσεις– και τραμαδόλης. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να απαιτηθεί η ενδοκυστική έγχυση υαλουρονικού οξέος ή βουτυλικής τοξίνης με στόχο την εξασφάλιση της προστασίας του ουροθηλίου.⁴⁹

Η ηπατοτοξικότητα της κεταμίνης επίσης αφορά στη χρήση της σε δοσολογία μεγαλύτερη του συνήθους θεραπευτικού εύρους. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρόνιας κατάχρησης αναφέρεται συχνότητα ηπατικής βλάβης της τάξης του 10%. Ο κλινικός και σ' αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να είναι ενήμερος για την πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοτοξικότητας και σε ασθενείς με κατάθλιψη που υποβάλλονται σε θεραπεία με επαναλαμβανόμενη χορήγηση κεταμίνης. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές περιπτώσεων κατά τις οποίες καταγράφονται αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία για χρόνιο πόνο.⁴⁹

Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ψυχική σφαίρα

Η αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης παρατηρείται σε δοσολογία, με την οποία είναι δυνατόν να επάγεται σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία,²⁰ όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Ψυχωτικομιμητικά και αποσυνδεδετικά συμπτώματα αναφέρονται σε συγκεντρώσεις κεταμίνης στο πλάσμα της τάξης περίπου των 100–250 ng/mL (0,42–1,1 μM).⁴⁸ Το γεγονός ότι η τυπική αντικαταθλιπτική δοσολογία είναι χαμηλή και δεν ξεπερνά τη συγκέντρωση στο πλάσμα τα 70 έως 200 ng/mL (0,29–0,84 μM)³⁴ αποτελεί μία εξασφάλιση έναντι ανάπτυξης ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογίας εφόσον τηρείται το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Σε κάθε περίπτωση ο κλινικός θα πρέπει να έχει υπόψη του ότι η ψυχοτρόπος δράση της κεταμίνης συνήθως απαιτεί την επαναλαμβανόμενη χρήση της, οδηγώντας έτσι συχνά σε υψηλά ποσοστά εξάρτησης.²⁰

Επίδραση της κεταμίνης στις νοητικές λειτουργίες

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση κεταμίνης αναφέρεται πως συνοδεύεται σταθερά από επιμέμοντα μνημονικά ελλείμματα²⁰ αν και υπάρχουν ορισμένες μελέτες που

υποστηρίζουν τη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, που λαμβάνουν θεραπεία με IV χορήγηση κεταμίνης και αποδίδουν αυτή τη βελτίωση είτε στην παράλληλη βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας είτε ανεξάρτητα από αυτήν.⁵² Η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών είναι απαραίτητα για την οριστική διασαφήνιση της επίδρασης της κεταμίνης στη μνήμη και τις νοητικές λειτουργίες γενικότερα.

Άλλοι ταχέως δρώντες αντικαταθλιπτικοί παράγοντες με δυνητική αποτελεσματικότητα έναντι της διπολικής κατάθλιψης

Σε προηγούμενο σημείο αναφέρθηκαν αρκετοί παράγοντες που μελετώνται στο πλαίσιο της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών παραγόντων έναντι τόσο της ανθεκτικής στη θεραπεία όσο και έναντι της διπολικής κατάθλιψης. Μελέτες αποδεικνύουν ότι παράλληλα με τη μελέτη της θεραπευτικής χρήσης των NMDA ανταγωνιστών, υπάρχουν κι άλλες κατηγορίες φαρμάκων στις οποίες εντάσσονται φάρμακα όπως είναι η καριπραζίνη (μερικός αγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης D3, D2 και της σεροτονίνης 5-HT1A) και η λουρασιδόνη (ισχυρός εκλεκτικός αποκλειστής των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης και των 5-HT2A και 5-HT7- υποδοχέων της σεροτονίνης), τα οποία υπόσχονται αποτελεσματική θεραπεία χωρίς να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη σωματική υγεία των καταθλιπτικών ασθενών.⁴ Επιπλέον υποσχόμενοι παράγοντες στο ίδιο πεδίο είναι οι μείζονες μεταβολίτες της κεταμίνης, νορκεταμίνη και υδροξυνορκεταμίνη, ο αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου τύπου-T, ο αποκλειστής των διαύλων καλίου Kir4.1 και τέλος, οι αρνητικοί ρυθμιστές του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.²

Βιβλιογραφία

- Zhang K, Hashimoto K. An update on ketamine and its two enantiomers as rapid-acting antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2019, 19:83–92, doi: 10.1080/14737175.2019.1554434
- Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019, 73:613–627, doi: 10.1111/pcn.12902
- Skriptshak C, Reich A. Intranasal esketamine use in bipolar disorder: A case report. *Ment Health Clin* 2021, 11:259–262, doi: 10.9740/mhc.2021.07.259
- Yalin N, Young AH. Pharmacological Treatment of Bipolar Depression: What are the Current and Emerging Options? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:1459–1472, doi: 10.2147/NDT.S245166
- Jimenez-Trevino L, Gonzalez-Blanco L, Alvarez-Vazquez C, Rodriguez-Reuelta J, Saiz Martinez PA. Glutamine and New Pharmacological Targets to Treat Suicidal Ideation. *Curr Top Behav Neurosci* 2020, 46:179–196, doi: 10.1007/7854_2020_168
- Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA Jr. Glutamatergic Modulators in Depression. *Harv Rev Psychiatry* 2018, 26:307–319, doi: 10.1097/HRP.0000000000000183
- Henter ID, Park LT and Zarate CA Jr. Novel Glutamatergic Modulators for the Treatment of Mood Disorders: Current Status. *CNS Drugs* 2021, 35:527–543, doi: 10.1007/s40263-021-00816-x
- Lener MS, Kadriu B, Zarate CA Jr. Ketamine and Beyond: Investigations into the Potential of Glutamatergic Agents to Treat Depression. *Drugs* 2017, 77:381–401, doi: 10.1007/s40265-017-0702-8
- Delfino RS, Del-Porto JA, Surjan J, Magalhães E, Sant LCD, Lucchese AC et al. Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2021, 278:515–518, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.056
- Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology* 2010, 113:678–684, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2
- World Health Organization. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. World Health Organization, Geneva, 2019

Συζήτηση

Ο ορισμός της ανθεκτικής κατάθλιψης διαφέρει μεταξύ μελετών. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει τόσο τη δυσκολία διάγνωσης της υποκείμενης διαταραχής (μονοπολικής έναντι διπολικής κατάθλιψης, κατάθλιψης με ψυχωτικά συμπτώματα, κ.λπ.) όσο και την πιθανή ύπαρξη διαταραχής προσωπικότητας που δυσχεραίνει την ανταπόκριση σε όποια θεραπεία.

Η κεταμίνη και η εσκεταμίνη επιδεικνύουν κλινική αποτελεσματικότητα στην ανθεκτική κατάθλιψη, τόσο κατά τη διάρκεια και την υποτροπή καταθλιπτικών επεισοδίων όσο και έναντι της αυτοκτονικότητας.

Η ευκολία της IN έναντι της IV χορήγησης της εσκεταμίνης έχει οδηγήσει στην έγκρισή της από τον FDA στην ανθεκτική κατάθλιψη παρά την ανωτερότητα της iv χορήγησης έναντι της IN.

Οι παρενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης κεταμίνης πέραν των 2 εβδομάδων και της εσκεταμίνης πέραν των 4 εβδομάδων δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς –μέχρι τουλάχιστον του παρόντος– με ειδικές μελέτες. Επιπλέον απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας καθώς οι περισσότερες ανασκοπήσεις στερούνται αυστηρής μεθοδολογίας και κατά συνέπεια η αξιοπιστία τους μπορεί να θεωρηθεί διαβλητή.

Συνάγεται λοιπόν η ανάγκη για περισσότερες μελέτες σε πληθυσμό ασθενών με ομογενή και ξεκάθαρη διάγνωση ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, μελέτες μακρύτερης διάρκειας, με λεπτομερή καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών σε άμεσο, μέσο και απώτερο χρόνο, παρακολούθηση αλλαγών στις νευροψυχολογικές παραμέτρους και πιο ξεκάθαρες οδηγίες για την κλινική χρήση της IN κεταμίνης ώστε να αξιολογηθεί η συμπεριφορά του φαρμάκου σε μελέτες φάσης 4.

12. Park LT, Falodun TB, Zarate CA Jr. Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2019, 17:8–12, doi: 10.1176/appi.focus.20180030
13. Ritter P, Findeis H, Bauer M. Ketamine in the Treatment of Depressive Episodes. *Pharmacopsychiatry* 2020, 53:45–50, doi: 10.1055/a-0991-0582
14. Lucchese AC, Sarin LM, Magalhães EJM, Del Sant LC, B Puertas C, Tuena MA et al. Repeated subcutaneous esketamine for treatment-resistant depression: Impact of the degree of treatment resistance and anxiety comorbidity. *J Psychopharmacol* 2021, 35:142–149, doi: 10.1177/0269881120978398
15. Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, Mayrand J, Lai H, Richard-Devantoy S et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019. *J Affect Disord* 2020, 277:831–841, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.007
16. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Ketamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Can J Psychiatry* 2021, 66:113–125, doi: 10.1177/0706743720970860
17. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martín-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs* 2018, 32:411–420, doi: 10.1007/s40263-018-0519-3
18. Singh I, Morgan C, Curran V, Nutt D, Schlag A, McShane R. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:419–426, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30102-5
19. 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
20. Okada M, Kawano Y, Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T. Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions. *Int J Mol Sci* 2020, doi: 10.3390/ijms21217951
21. Zhan Z, Wang X, Chen Q, Xiao Z, Zhang B. Comparative efficacy and side-effect profile of ketamine and esketamine in the treatment of unipolar and bipolar depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2021, 11:e043457, doi: 10.1136/bmjopen-2020-043457
22. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrugh JW, Berk M, Brietzke E. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry* 2021, 178:383–399, doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251
23. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021, 278:542–555, doi: 10.1016/j.jad.2020.09.071
24. Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review. *Addiction* 2012, 107:27–38, doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x
25. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 2010, 105:121–133, doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x
26. 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.
27. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther* 2013, 19:381–389, doi: 10.1111/cns.12072
28. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management 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, 43:456–466, doi: 10.1097/AAP.0000000000000806
29. Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2021, 12:513068, doi: 10.3389/fpsy.2021.513068
30. Correia-Melo FS, Argolo FC, Araújo-de-Freitas L, Leal GC, Kapczinski F, Lacerda AL et al. Rapid infusion of esketamine for unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017, 13:1627–1632, doi: 10.2147/NDT.S135623
31. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2020, 276:576–584, doi: 10.1016/j.jad.2020.06.050
32. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Kaster TS, Cha DS, Brietzke E et al. Early symptomatic improvements as a predictor of response to repeated-dose intravenous ketamine: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021, 105:110126, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110126
33. Fava VAR, Sarin LM, Lucchese AC, Del Sant L, Magalhães E, Delfino RS et al. The probability of response after each subcutaneous injection of esketamine in treatment-resistant depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)* 2020, doi: 10.1016/j.rpsm.2020.10.003
34. 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
35. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Gill H, Subramaniapillai M et al. Does body mass index predict response to intravenous ketamine treatment in adults with major depressive and bipolar disorder? Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *CNS Spectr* 2020:1–9, doi: 10.1017/S1092852920002102
36. McMullen EP, Lee Y, Lipsitz O, Lui LMW, Vinberg M, Ho R et al. Strategies to Prolong Ketamine's Efficacy in Adults with Treatment-Resistant Depression. *Adv Ther* 2021, 38:2795–2820, doi: 10.1007/s12325-021-01732-8
37. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Lipsitz O, Subramaniapillai M, Gill H et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord* 2020, 274:903–910, doi: 10.1016/j.jad.2020.05.088
38. Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LMW et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *J Psychiatr Res* 2021, 137:426–436, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.009
39. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depres-

- sion and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021, 134:57–68, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038
40. Ng J, Rosenblat JD, Lui LMW, Teopiz KM, Lee Y, Lipsitz O et al. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2021, 293:285–294, doi: 10.1016/j.jad.2021.06.032
 41. Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020, doi: 10.1007/s00787-020-01542-3
 42. Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen SA et al. A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults. *Int Psychogeriatr* 2021, 33:179–191, doi: 10.1017/S1041610220000903
 43. Lipsitz O, Di Vincenzo JD, Rodrigues NB, Cha DS, Lee Y, Greenberg D et al. Safety, Tolerability, and Real-World Effectiveness of Intravenous Ketamine in Older Adults With Treatment-Resistant Depression: A Case Series. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021, doi: 10.1016/j.jagp.2020.12.032
 44. Del Sant LC, Sarin LM, Magalhães EJM, Lucchese AC, Tuena MA, Nakahira C et al. Effects of subcutaneous esketamine on blood pressure and heart rate in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2020, 34:1155–1162, doi: 10.1177/0269881120922955
 45. Ludwig VM, Sauer C, Young AH, Rucker J, Bauer M, Findeis H et al. Cardiovascular Effects of Combining Subcutaneous or Intravenous Esketamine and the MAO Inhibitor Tranylcypromine for the Treatment of Depression: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs* 2021, doi: 10.1007/s40263-021-00837-6
 46. Smith HS. Ketamine-induced urologic insult (KIUI). *Pain Physician* 2010, 13: E343–346, PMID:21102971
 47. Moro C, Uchiyama J, Chess-Williams R. Urothelial/lamina propria spontaneous activity and the role of M3 muscarinic receptors in mediating rate responses to stretch and carbachol. *Urology* 2011, 78: 1442.e9–15, doi: 10.1016/j.urology.2011.08.039
 48. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018, 70:621–660 doi: 10.1124/pr.117.015198
 49. Castellani D, Pirola GM, Gubbiotti M, Rubilotta E, Gudarù K, Gregori A et al. What urologists need to know about ketamine-induced uropathy: A systematic review. *Neurourol Urodyn* 2020, 39:1049–1062, doi: 10.1002/nau.24341
 50. Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract* 2011, 65:27–30, doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02502.x
 51. Findeis H, Sauer C, Cleare A, Bauer M, Ritter P. Urothelial toxicity of esketamine in the treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2020, 237:3295–3302, doi: 10.1007/s00213-020-05611-y
 52. McIntyre RS, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Lipsitz O, Chen-Li D, Lee JG et al. The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE). *Psychiatry Res* 2021, 302:113993, doi: 10.1016/j.psychres.2021.113993

Special article

The role of ketamine in the treatment of treatment-resistant bipolar depression

Grigorios N. Karakatsoulis,¹ Eva-Maria Tsapakis,^{2,3} Konstantinos N. Fountoulakis¹

¹3rd Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital AHEPA, Thessaloniki,

²1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki,

³"Agios Charalambos" Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

ABSTRACT

Treatment-Resistant Depression (TRD) calls for the development of effective interventions for mood elevation and stabilization. Recently, both ketamine and its S-enantiomer (esketamine) have been investigated with successful clinical trials demonstrating effectiveness in TRD. More specifically, in 2019, intranasally administered esketamine, as opposed to the more effective intravenous ketamine, has been approved by the FDA as a treatment option for TRD. Treatment with esketamine, however, potentially comes with major adverse effects, including risk of psychosis, the possibility of abuse and dependence after repeated use, transient but non-negligible change in blood pressure and the heart rate, and potential toxicity on the urothelium and the liver. These risks are minimized when treatment is kept within the recommended dose range and the drug is administered by experienced medical personnel. Nevertheless, these risks appear to be offset by the effectiveness of esketamine in a wide range of depressive symptoms, such as anhedonia, anxiety, cognitive impairment, suicidality, and general dysfunction. This review highlights the need for more phase 4 clinical studies to evaluate esketamine's performance in real life, including long-term effectiveness and risk studies.

KEYWORDS: Bipolar depression, ketamine, treatment resistant depression, effectiveness, adverse events.