

DEPRESIJOS GYDYMAS KETAMINU: VEIKIMO MECHANIZMAS, NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

Lukas Ragauskas

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: depresija, gydymui atspari depresija, sunkios depresijos epizodas, ketaminas, esketaminas.

Santrauka

Depresijos simptomai gali būti sumažinti per kelias savaites ar mėnesius, skiriant tradicinius antidepresantus, tačiau trečdalis pacientų pagerėjimo gali nepajausiti. Pastaruoju metu pradėtas tyrinėti ketamino, kaip antidepresanto, veikimas. Nors tikslus jo veikimo mechanizmas gydyti depresiją nežinomas, įrodyta, kad intraveninis ketaminas greitai veikia, sumažindamas depresijos simptomus, tačiau jo poveikis nėra ilgalaikis (maksimalus efektas trunka iki 7 dienų). Trūksta duomenų apie pakartotinę intraveninio ketamino terapiją ir apie kitų, patogesnių vartoti ketamino formų saugumą ir efektyvumą. Skiriant gydymą ketaminu, svarbu atsižvelgti į jo nepageidaujamą poveikį, galimą priklausomybės ir piktnaudžiavimo riziką.

Įvadas

Depresija yra viena iš pagrindinių negalios priežasčių pasaulyje, kurios simptomai stipriai paveikia kasdienį asmens funkcionavimą, sukelia didelę ligos našta pacientui, reikalauja didelių sveikatos sistemos išteklių [1,2]. Skiriant depresijos gydymą (kuris labiausiai veikia monoaminerginę neurotransmisiją), sprendžiamos dvi pagrindinės problemos: gana ilgas laikotarpis iki vaisto terapinio veikimo (savaitės-mėnesiai), trečdaliui pacientų medikamentinis gydymas būna nepakankamai efektyvus (gydymui atspari depresija) [1]. Ketaminas yra nekonkurencinis N-metil-D-aspartato (NMDA) ir glutamato receptorių antagonistas. Ketaminas yra patvirtintas anestetikas bendrinei nejautrai [3]. Vėliau pastebėta, kad ketaminas gali būti naudojamas ir yra efektyvus pacientams, sergantiems sunkia depresija, vaistams atsparia depresija [1], tačiau išlieka nemažai klausimų: veikimo mechanizmas, kaip stebėti jo veikimo atsaką, kaip palaikyti ilgalaikį efektą ir išvengti galimo piktnaudžiavimo [1].

Tyrimo tikslas – remiantis naujausių mokslinių publikacijų duomenimis, įvertinti, susisteminti ir išanalizuoti literatūroje pateikiamus duomenis apie depresijos gydymą ketaminu.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta išsami mokslinių publikacijų apžvalga. Literatūros ieškota naudojantis PubMed, Cochrane Library duomenų bazėmis. Naudoti nurodyti raktažodžiai ir jų junginiai. Į literatūros apžvalgą įtrauktos publikacijos anglų kalba, paskelbtos 2018–2023 metų laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Veikimo mechanizmas. Tikslus ketamino kaip antidepresanto veikimo mechanizmas nėra aiškus. Ketaminas kaip antidepresantas galimai veikia selektyviai blokuodamas NMDA receptorių, kurie yra slopinamuose GABA-erginiuose interneuronuose. Tai lemia piramidinių neuronų disinhibiciją, glutamato išsiskyrimą, kuris stimuliuoja postsinaptinius receptorių. Šis mechanizmas veda prie padidėjusios baltymų, reikalingų sinaptogenezei, sintezės ir antidepresantinio veikimo [1,4]. Ketaminas skatina greitą smegenų neurotropinio veiksnio sintezę, kuri prisideda prie jo antidepresantinio poveikio [1]. Tyrimuose nustatyta, kad ketamino skyrimas subanestetinėmis dozėmis asocijuojamas su reikšmingai padidėjusia dopamino koncentracija įvairiuose smegenų regionuose [1].

Optimalus ketamino skyrimo metodas nėra nustatytas, daugumoje studijų tyrinėjamas intraveninio ketamino veikimas, tačiau jis gali būti skiriamas ir į raumenį, į nosį, per burną, į paodį ar po liežuvio [5].

Intraveninis ketaminas. Tikslu intraveninio ketamino dozė depresijos gydymui nėra nustatyta, tačiau stebėtas efektyvumas net ir po vienos intraveninio ketamino dozės [5]. Lyginant su placebo, ketaminas reikšmingai pagerino depresijos simptomus, maksimalus efektas stebėtas 24 val. po infuzijos, maksimalus antidepresantinis veikimas tęsiasi nuo 3 iki 7 dienų [5].

Intranazalinis esketaminas. 2019 metais FDA (angl. Food and Drug Administration) patvirtino esketaminą (ketamino S-enantiomerą) suaugusiųjų sunkiai depresijai ir ūmių suicidinių minčių turinčių asmenų gydymui [5]. Intranazalinio ketamino efektyvumas įvairių tyrimų duomenimis yra kontroversiškas [6]. Klinikiniuose tyrimuose buvo stebėtas jo efektyvumas mažinant depresijos simptomus, tačiau reikalingi ilgalaikiai randomizuoti tyrimai įvertinti ilgalaikį efektyvumą ir saugumą [7].

Dauguma studijų parodė greitą ketamino veikimą mažinant depresijos simptomus, tačiau daugumai palengvėjimas netruko ilgiau nei 7 dienas [1]. Yra tyrimų, rodančių, kad pakartotinis ketamino skyrimas nėra efektyvesnis nei placebo grupėje [1]. Nors šiuo metu JAV yra nemažai privačių klinikų, siūlančių intravenines ketamino infuzijas, trūksta įrodymų, patvirtinančių, kad tai pranašesnis gydymo metodas už dabar esančius [1]. Tikslinga tyrinėti kitų ketamino formų, kurios būtų patogesnės kasdieniam vartojimui, efektyvumą ir saugumą [1,5].

Nepageidaujamas poveikis. Ūmūs nepageidaujami reiškiniai yra gana dažni, ypač skiriant intraveninį ketaminą: kraujospūdžio padidėjimas, pykinimas, galvos skausmas, neryškus matymas, suvokimo sutrikimai, disociacija, nerimas [1,8]. Svarbus nepageidaujamas efektas, ypač skiriant ketaminą pakartotinai, yra pažinimo sutrikimai. Pastebėta, kad ketaminas gali turėti neigiamą efektą epizodinei, darbinei atminčiai [1].

Piktnaudžiavimo rizika. Ketaminas vartojamas ne tik gydymo, bet ir rekreaciniais tikslais [1]. Subanestetinės dozės gali sukelti psichodelinių simptomų (sutrikęs suvokimas, sinestezija, derealizacija, depersonalizacija), didesnės dozės gali sukelti jutimų, erdvės ir laiko suvokimo sutrikimus [1,8]. Ketamino vartojimas, ypač didesnėmis dozėmis, gali sukelti toleranciją ir priklausomybę [1,8].

Išvados

1. Tikslus ketamino veikimo mechanizmas gydyti depresiją nėra žinomas, jo poveikis į depresijos simptomus yra greitas, bet trumpalaikis.

2. Ketaminas prieinamas įvairiomis formomis, tačiau šiuo metu įrodytas tik intraveninio ketamino efektyvumas.

3. Tikslinga atlikti patogesnių vartoti ketamino formų efektyvumo ir saugumo tyrimus.

4. Svarbu atsižvelgti į nepageidaujamą ketamino poveikį, priklausomybės ir piktnaudžiavimo riziką.

Literatūra

1. Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl* 2021;33(3):207-28.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1854194>

2. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3051-67.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S221437>
3. Rosenbaum SB, Gupta V, Patel P, Palacios JL. Ketamine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>
4. Subramanian S, Haroutounian S, Palanca BJA, Lenze EJ. Ketamine as a therapeutic agent for depression and pain: mechanisms and evidence. *J Neurol Sci* 2022;434:120152.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120152>
5. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA. Ketamine treatment for depression: a review. *Discov Ment Health* 2022;2(1):9.
<https://doi.org/10.1007/s44192-022-00012-3>
6. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *The Lancet* 2023;401(10371):141-53.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02080-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02080-3)
7. Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13(8):e17352.
<https://doi.org/10.7759/cureus.17352>
8. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018;5(1):65-78.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)

KETAMINE TREATMENT FOR DEPRESSION: MECHANISM OF ACTION, ADVERSE EFFECTS

L. Ragauskas

Keywords: depression, treatment resistant depression, major depressive disorder, ketamine, esketamine.

Summary

Depressive symptoms can be relieved within weeks to months with traditional antidepressants, but a third of patients may not experience any improvement. Recently, research has begun to investigate the action of ketamine as an antidepressant. Although the exact mechanism of action in the treatment of depression is unknown, intravenous ketamine has been shown to have a rapid effect in improving depressive symptoms. However, its effects are not long-lasting (maximum effect lasts up to 7 days). There is a lack of data on repeated intravenous ketamine therapy and on the safety and efficacy of other, more convenient forms of ketamine. It is also important to take into account adverse effects, potential risks of dependence, and abuse when prescribing ketamine therapy.

Correspondence to: lukasragauskas11@gmail.com

Gauta 2023-04-24