

## Zastosowanie antagonisty receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu) – ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej

### Antidepressant effect of ketamine, a N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist, in the therapy of treatment-resistant depression

Paweł Gosek<sup>1</sup>, Magdalena Chojnacka<sup>1</sup>, Przemysław Bieńkowski<sup>2</sup>,  
Łukasz Świącicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Parnowski

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

#### Summary

Clinical practice and data from literature indicate that up to 30% of the patients suffering from depression meet criteria for treatment-resistant depression. In the past decade, interest in the use of NMDA receptor modulators in the treatment of treatment-resistant depression is increasing. The use of ketamine – an noncompetitive antagonist of the NMDA receptors, allows some patients suffering from treatment resistant depression to achieve rapid and significant improvement. The authors reviewed results of clinical studies, series of cases and case reports on the use of ketamine. Most of the patient suffered from the treatment-resistant major depression. Neurobiological basis of the glutaminergic pathways and the postulated role of glutamate in mood modulation have been described, as well as possible adverse events associated with ketamine infusion. Concerns relate to the optimal dosage, frequency of administration, long-term safety and efficacy of the therapy. Interesting results of the published articles encourage further studies on therapeutic use of NMDA receptor modulators in the treatment of treatment-resistant depression.

**Słowa kluczowe:** ketamina, leczenie, depresja lekooporna

**Key words:** ketamine, treatment-resistant depression, therapy

#### Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) prognozuje, że w kolejnych dekadach choroby afektywne staną się jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności [1]. Liczba osób cierpiących na depresję stale się powiększa. Wedle niektórych danych do 30% osób leczonych z powodu depresji to pacjenci spełniający kryteria lekooporności [2].

Lekooporność definiowana jest najczęściej jako nieskuteczność przynajmniej dwóch prób terapii lekami przeciwdepresyjnymi, należącymi do różnych grup, z zastosowaniem optymalnych dawek i wykorzystaniem zalecanego czasu trwania kuracji. Mimo że na rynku dostępne są liczne leki, w dalszym ciągu pozostaje wielu pacjentów, którym lekarze nie są w stanie pomóc.

W ostatnich latach coraz więcej miejsca poświęca się roli układu glutaminergicznego w patogenezie i leczeniu zaburzeń afektywnych. Opublikowane ostatnio wstępne wyniki badań klinicznych potwierdzają szybką i znaczącą poprawę stanu psychicznego u pacjentów cierpiących na depresję lekooporną po zastosowaniu antagonisty kwasu N-metylo-D-asparginianowego – ketaminy. Otwartym zagadnieniem pozostaje sposób jej dawkowania i bezpieczeństwo proponowanej terapii. W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania ketaminy u pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej.

### **Ketamina**

Ketamina jest lekiem zarejestrowanym w Polsce jako środek znieczulający do krótkich zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych, ponadto jako wprowadzenie do znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających. Łączona jest także równocześnie z innymi lekami znieczulającymi. Używana jest w postaci roztworu do wstrzyknięć dożylnych lub domięśniowych. Ma ponadto właściwości anelgetyczne. Początek jej działania znieczulającego po podaniu dożylnym występuje po mniej więcej 10 sekundach, po podaniu domięśniowym – po kilku minutach. Faza dystrybucji trwa około 45 minut. Substancja metabolizowana jest w wątrobie, przy udziale układu enzymatycznego cytochromu P450, 91% dawki wydalane jest w postaci metabolitów przez nerki [3]. W pełnych dawkach anestetycznych ketamina wywołuje efekt tak zwanej „narkozy dysocjacyjnej”. Do objawów dysocjacyjnych zaliczamy depersonalizację, zaburzenia odczuwania upływu czasu, poczucie odrealnienia, barwne wizje i efekty wizualne, zmiany nasilenia odbioru dźwięków i barw. Po podaniu ketaminy możliwe jest wystąpienie halucynacji wzrokowych i słuchowych. Objawy dysocjacyjne są często odczuwane przez pacjentów jako nieprzyjemne i przerażające. Od lat 70. donoszono także o pozamedycznym stosowaniu ketaminy, w charakterze tzw. „użytki klubowej”, środka psychostymulującego, wywołującego efekt psychodeliczny. Podejrzuje się, że może to być związane ze wzrostem stężenia dopaminy w układzie nagrody, np. jądrze brzusznej nakrywki i jądrze dwuznacznym [4].

### **Rola układu glutaminergicznego w patogenezie chorób afektywnych**

Kwas glutaminowy jest jednym z najważniejszych neuromediatorów pobudzających w ośrodkowym układzie nerwowym. Czynność układu glutaminergicznego warunkuje prawidłowe funkcjonowanie procesów poznawczych, pamięci czy uczenia się. Wyniki wielu badań wiążą dysfunkcję układu glutaminergicznego z zaburzeniem neuroplastyczności oraz procesami neurodegeneracyjnymi w przebiegu choroby Alzheimera czy Huntingtona [5]. Kwas glutaminowy może być agonistą zarówno

receptorów pre- jak i postsynaptycznych. Receptory dla glutaminianu można podzielić na dwie grupy. Pierwszą stanowią receptory jonotropowe: NMDA (od nazwy selektywnego agonisty – kwasu N-metylo-D-asparginianowego), AMPA (od L-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoksazolo propionianu), oraz receptory kainowe. Drugą grupę stanowią receptory metabotropowe, powiązane ze szlakami drugiego przekaźnika. Jonotropowe receptory NMDA złożone są z podjednostek NR 1-3. Podjednostka NR1 jest miejscem wiązania koagonisty – glicyny (w innych układach neuromediator hamujący), natomiast miejsce wiązania glutaminianu zlokalizowane jest w obrębie podjednostki NR2 [6]. Receptory NMDA bramkowane są jednocześnie przez ligand i przez depolaryzację wnętrza komórki. Do antagonistów receptora NMDA zalicza się m.in. ketaminę i memantynę. Badania nad zastosowaniem memantyny w zaburzeniach afektywnych przynoszą sprzeczne rezultaty; donoszono o jej skuteczności zarówno u pacjentów z objawami depresji [7] jak i manii [8]. Jonotropowe receptory AMPA składają się z podjednostek Glu1-6 [9]. W dojrzałej synapsie współwystępują z receptorami NMDA.

Dane przemawiające za zaangażowaniem układu glutaminergicznego w procesy regulacji nastroju pochodzą zarówno z badań obrazowych – m.in. spektroskopia MRI, jak i laboratoryjnych – oznaczanie stężeń w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy. W badaniach z zastosowaniem protonowej spektroskopii pochodnych glutaminianu u osób chorujących na depresję stwierdzono m.in. obniżony poziom tego neuromediatora w korze zakrętu obręczy przy jego podwyższonym poziomie w korze potylicznej [10]. U pacjentów cierpiących na choroby afektywne donoszono o dysfunkcjach receptorów AMPA (m.in. zmniejszonej ekspresji podjednostek mGlu3) w korze przedczołowej i zwiększonej ekspresji receptorów NMDA [11]. Ponadto układ glutaminergiczny bierze udział w procesach neuroplastyczności: tworzeniu i prawidłowym funkcjonowaniu synaps, cytoszkieletu aksonów i dendrytów, utrzymywaniu poziomu neuromediatorów. Uważa się, że w przebiegu chorób afektywnych dochodzi do upośledzenia procesów neuroplastyczności.

Hipotezy tłumaczące występowanie szybkiej reakcji (zmniejszenia się objawów zespołu depresyjnego) po podaniu ketaminy dotyczą m.in. jej hamującego wpływu na funkcję receptorów NMDA, indukcji czynnika transkrypcyjnego CREB (c-AMP response element-binding), jak również wzmacniania czynności receptorów AMPA. Podobne efekty obserwowane są w trakcie prowadzenia kuracji lekami przeciwdepresyjnymi [12]. W badaniu dotyczącym wpływu ketaminy na stężenie neurotrofiny BDNF (brain-derived neurotrophic factor) nie potwierdzono wzrostu stężenia tej substancji po 6 godzinach od podania ketaminy [13]. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań wskazują także na znaczenie białek transportowych aminokwasów pobudzających (excitatory aminoacid transporters – EAATs) w utrzymaniu prawidłowej równowagi biochemicznej mózgu. Zmniejszenie się ekspresji mRNA dla tych białek, w tym dla białek transportowych glutaminianu (vesicular glutamate transporters – VGLUTs), może wiązać się z nasileniem objawów zespołu depresyjnego, objawów lękowych czy upośledzeniem pamięci długotrwałej. W trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi zauważono zwiększenie się ekspresji VGLUTs w układzie limbicznym [14]. Ciekawą hipotezę przedstawili także Li i wsp. na łamach „Science” [15]. Zwrócili uwagę, że

podanie ketaminy powoduje gwałtowną reakcję w postaci aktywacji kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin kinase), co u szczurów skutkuje aktywacją układów przekąźnikowych i pobudzania plastyczności kory przedczołowej. Jest to proces przeciwny zmianom neuronalnym obserwowanym po ekspozycji na stres. Co ciekawe, aktywacji kinazy mTOR nie obserwowano w trakcie leczenia farmakologicznego imipraminą i fluoksetyną, jak również w trakcie terapii elektrowstrząsowej. Może to tłumaczyć szybkość efektu po podaniu ketaminy.

### **Efekt przeciwdepresyjny obserwowany po podaniu ketaminy**

Jako jedni z pierwszych o przeciwdepresyjnym działaniu antagonistów receptora NMDA donosili Berman i wsp. (2000) [16] oraz Zarate i wsp. (2006) [17].

Pierwsze badanie dotyczyło zastosowania ketaminy u pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg kryteriów DSM-IV. Do badania zakwalifikowano dziewięciu pacjentów, ośmiu z chorobą jednobiegunową, jednego z chorobą dwubiegunową. Po randomizacji i dwutygodniowym okresie od ostatniej dawki leku przeciwdepresyjnego, pacjentom podawano dożylnie roztwór soli fizjologicznej zawierającej chlorowoderek ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała chorego) lub samą sól fizjologiczną. Każdy z pacjentów uczestniczył w dwóch sesjach terapeutycznych, w odstępie 7 dni. Ocena miała charakter badania cross-over. Do analizy włączono 7 pacjentów, 2 pacjentów zrezygnowało z udziału w badaniu. Nasilenie objawów monitorowano za pomocą narzędzi psychometrycznych, m.in. Inwentarza Depresji Becka, Skali Oceny Depresji Hamiltona oraz Brief Psychiatric Rating Scale. W grupie pacjentów, którzy otrzymali zarówno substancję aktywną jak i placebo, stwierdzono znaczne, istotne statystycznie, zmniejszenie się liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona (HDRS-25), średnio o 14 (+/- SD 10 pkt.), w 72 godziny od podania ketaminy. Podobnego efektu nie zauważono po podaniu placebo. U czterech z ośmiu pacjentów po podaniu ketaminy obserwowano po trzech dniach utrzymujące się zmniejszenie punktacji w skali HDRS o > 50%.

Zbliżone wyniki uzyskał zespół pod kierunkiem Zarate [17]. W podobnie zaprojektowanym badaniu wzięło udział osiemnastu pacjentów spełniających kryteria lekoopornej dużej depresji. Podobnie jak w pierwszym badaniu, pacjentom podawano dożylnie roztwór soli fizjologicznej zawierającej chlorowoderek ketaminy (0,5 mg/kg) lub samą sól fizjologiczną. Badanie miało charakter cross-over. Wzięli w nim udział pacjenci z depresją lekooporną. Średni czas trwania obecnego epizodu wyniósł 33,6 miesiąca, liczba wcześniejszych epizodów – 6,6, liczba wcześniejszych nieskutecznych kuracji (w tym terapii EW) – 5,7. Istotną statystycznie różnicę, ocenianą w 21-punktowej skali HDRS, obserwowano między grupami już po 110 minutach od podania ketaminy. Z siedemnastu pacjentów, u których zastosowano wlew z ketaminą, w następnym dniu 71% spełniło kryteria reakcji na leczenie, 29% kryteria remisji. Efekt reakcji na zastosowane leczenie utrzymywał się po tygodniu u 35% pacjentów, co nie może być związane zdaniem autorów z obecnością substancji czynnej w organizmie ze względu na jej krótki czas półtrwania (2 godziny dla ketaminy i 5 godzin dla jej metabolitu – norketaminy).

W pracy opublikowanej w „Biological Psychiatry” [18], zespół z Mount Sinai School of Medicine w Nowym Jorku ocenił skuteczność i bezpieczeństwo stosowania powtarzalnych dawek ketaminy (sześć wlewów w ciągu 12 dni) u dziesięciu pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Wszyscy pacjenci uczestniczyli w wcześniejszym badaniu pojedynczej dawki ketaminy, u wszystkich stwierdzono reakcję na leczenie. W chwili włączenia do badania pacjenci pozostawali bez leków. Remisje objawów zauważono u 9 z 10 pacjentów zarówno po pierwszym, jak i po ostatnim wlewie. U jednego pacjenta poprawa okazała się trwała (utrzymywała się podczas trzymiesięcznej obserwacji). U 8 z 9 pacjentów wystąpił nawrót choroby, średnio po 19 dniach od ostatniego podania leku (w zakresie 6–45 dni). Autorzy określają objawy dysocjacyjne związane z podaniem ketaminy mianem „istotnych, ale przemijających”. Zauważono także przejściowe epizody brady- i tachykardii oraz wahań ciśnienia tętniczego. U jednego pacjenta stwierdzono bradypnoe i spadki saturacji związane z powtarzaniem wlewami. W żadnym z przypadków anestezjolog nie zdecydował się na wcześniejsze zakończenie zabiegu.

Ciekawe wyniki dołączenia ketaminy do leczenia normotymizującego (lit lub pochodne kwasu walproinowego) u pacjentów z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przedstawił zespół pod kierunkiem Diazgranados [19]. Badanie miało charakter cross-over, z randomizacją, użyciem ślepej próby, kontrolowane placebo. Wzięło w nim udział 18 pacjentów, którym podczas jednej z dwóch wizyt w odstępie dwóch tygodni aplikowano wlew z ketaminą (0,5 mg/kg) lub z placebo. Nasilenie objawów depresji mierzono w skali MADRS, czterokrotnie w dniu podania ketaminy (po 40, 80, 110 i 230 minutach) oraz w dniach 1, 2, 3, 7, 10 i 14 po wykonaniu wlewu. Badanie ukończyło trzynastu z osiemnastu zakwalifikowanych pacjentów. W trakcie trwania całego badania reakcja na leczenie nastąpiła u 71% pacjentów po podaniu ketaminy oraz u 6% pacjentów po podaniu placebo. W 40 minut od wlewu stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów depresji. Efekt interwencji utrzymywał się do 3 dni od podania ketaminy, osiągając wartości maksymalne w drugiej dobie od wlewu ( $d = 0,80$ , 95% CI, 0,55–1,04). Wlewy z ketaminy były zdaniem autorów ogólnie dobrze tolerowane, najczęstszymi objawami niepożądanymi były objawy dysocjacyjne.

Opis skuteczności i bezpieczeństwa doustnej formy enancjomera S-ketaminy u czterech pacjentów leczonych z powodu objawów zespołu depresyjnego przedstawiono na łamach „Pharmacopsychiatry” [20]. Kurację prowadzono przez 14 dni jako terapię dodaną do wcześniejszego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi – u dwóch pacjentów do wenlafaksyny (do 150 mg/d.), u trzeciego do wenlafaksyny (225 mg/d.) i trimipraminy (do 100 mg/d.), u czwartego do duloksetyny (60 mg/d.). Autorzy zwrócili uwagę, iż reakcja na leczenie nastąpiła u dwóch pacjentów z cechami melancholicznymi, natomiast pozostali pacjenci (depresje z cechami atypowymi i somatyzacyjnymi) nie zareagowali na podanie ketaminy. Co ciekawe, nie zauważono efektu psychomimetycznego w trakcie prowadzenia kuracji. Autorzy, zwracając uwagę, że jest to jedynie opis serii przypadków klinicznych, postulują prowadzenie dalszych badań nad stosowaniem ketaminy w formie doustnej.

Niektórzy autorzy [21] zwracają uwagę na możliwość zastosowania chlorowodoru ketaminy u pacjentów w stanach terminalnych, ze współistniejącymi objawami zespołu depresyjnego. Ten rodzaj terapii, pomimo jedynie krótkotrwałego efektu, może wiązać się z istotną poprawą komfortu życia. Zespół pod kierunkiem Stefanczyk-Sapiehy [21] opisał przypadek pacjenta z zaawansowanym przerzutowym rakiem prostaty, cierpiącego na dużą depresję, u którego wykonano wlew z ketaminy (0,5 mg/kg w ciągu 60 minut). Wcześniejsze próby leczenia depresji (z zastosowaniem m.in. wenlafaksyny) przerwano ze względu na złą tolerancję terapii. Po podaniu chlorowodoru ketaminy pacjent doświadczył trwającego kilka godzin odczucia euforii. Zaobserwowano poprawę w zakresie nastroju, wyrażającą się zmniejszeniem punktacji w Skali Oceny Depresji Hamiltona z 30 do 19 punktów po 6 godzinach, w Inwentarzu Depresji Becka z 25 do 15 punktów. Efekt utrzymywał się do 72 godzin (20 punktów w skali BDI, 21 punktów w skali HDRS). Pacjent odczuwał także zmniejszenie się dolegliwości bólowych. Na jego prośbę wykonano kolejny wlew po 10 dniach. Po ponownym podaniu ketaminy w ocenie subiektywnej pacjenta nastąpiła nieznaczna poprawa w zakresie nasilenia objawów zespołu depresyjnego; w skali HDRS zmniejszyła się liczba punktów z 21 do 15 po 6 godzinach. W trakcie pierwszego wlewu z chlorowodoru ketaminy i bezpośrednio po nim nie zauważono omamów ani objawów dysocjacyjnych, w trakcie drugiego – pacjent doświadczył przemijających halucynacji wzrokowych, nie wymagających interwencji farmakologicznej. Autorzy zwracają uwagę na przejściowy charakter uzyskanego efektu terapeutycznego, postulując potrzebę prowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem antagonistów receptora NMDA w tej grupie pacjentów.

Ciekawy przypadek zaprezentowali na łamach „American Journal of Psychiatry” Ostroff i wsp. [22]. U 47-letniej pacjentki leczonej od ponad 20 lat z powodu zaburzeń schizoafektywnych, cierpiącej z powodu objawów zespołu depresyjnego, po kilku nieskutecznych próbach leczenia farmakologicznego (wenlafaksyna, bupropion, sertralina, olanzapina, lamotrygina i pochodne kwasu walproinowego) zdecydowano o rozpoczęciu terapii elektrowstrząsowej. We wprowadzeniu do znieczulenia zastosowano ketaminę w dawce 0,5mg/kg, co miało zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych w zakresie funkcji poznawczych. W trakcie zabiegu nie udało się wywołać czynności napadowej (ani obserwowanej klinicznie, ani w zapisie elektroencefalograficznym), po wybudzeniu pacjentka zgłaszała jednak znaczną poprawę nastroju, napędu psychomotorycznego i poziomu odczuwalnej energii. Taki stan utrzymywał się kolejnego dnia. Przy kolejnej próbie wykonania zabiegu EW ponownie nie udało się wywołać czynności napadowej. Pacjentka w dalszym ciągu była w stanie znacznej poprawy klinicznej. Po kolejnych trzech zabiegach EW (w trakcie których udało się wywołać czynność napadową) u pacjentki uzyskano stan remisji.

Wyniki przytoczonych badań wskazują, iż stosując niewielkie dawki antagonisty receptora NMDA – ketaminy, u pacjentów z objawami zespołu depresyjnego, można uzyskać gwałtowną, choć zwykle krótkotrwałą, poprawę stanu psychicznego. Uzyskanie poprawy (remisji) jest zasadniczym celem leczenia, najlepiej jednak, aby była to poprawa długotrwała. O ile wiele jest prac opisujących krótkotrwały efekt zastosowania antagonistów receptora NMDA, o tyle brak jest jednoznacznych dowodów z randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających długotrwały efekt przeciwdepresyjny

takich kuracji. Publikowane są jednak opisy przypadków pacjentów, u których efekt przeciwdepresyjny utrzymywał się przez wiele miesięcy. Correll i Futter [23] opisali dwa przypadki chorych z rozpoznaniem depresji lekoopornej, leczonych bez zadowalającego efektu kilkoma lekami przeciwdepresyjnymi (w tym citalopramem, wenlafaksyną i mirtazapiną – pierwszy pacjent oraz wenlafaksyną, fluoksetyną, nefazodonem, mirtazapiną, amisulprydem i litem – drugi) i elektrowstrząsami. U obu pacjentów wykonano wlew z ketaminy (w dawce odpowiednio do 0,27 mg/kg/h i 0,3 mg/kg/h). W trakcie podawania leku u obu pacjentów nie stwierdzono objawów wytwórczych, chorzy zgłaszali jedynie uczucie oszołomienia. U obu pacjentów zauważono poprawę w zakresie nastroju, aktywności, napędu psychomotorycznego w ciągu pierwszych 24 godzin. U pierwszego pacjenta remisja utrzymywała się przez cały okres sześciomiesięcznej obserwacji (liczba punktów w HDRS spadła z 29 przed podaniem ketaminy na 7 w 3. dniu po jej podaniu i 4 w 6. miesiącu od podania), drugi pacjent wymagał dwóch kolejnych wlewów z ketaminy – po 2,5 i po kolejnych 6 miesiącach. Po ostatnim wlewie stwierdzono remisję.

### Ryzyko związane ze stosowaniem ketaminy

Wyniki wielu badań potwierdzają szybki efekt przeciwdepresyjny po podaniu antagonistów receptora NMDA. Wątpliwości budzą jednak działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii np. ketaminą, w tym efekt psychomimetyczny. Paul i wsp. [24] porównali reakcje pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej na podanie ketaminy (mieszanki racemicznej) i enancjomeru S-ketaminy. Ketamina jest mieszaniną racemiczną, składającą się z dwóch enancjomerów S- i R-ketaminy. Donoszono, że stosowanie enancjomeru S w porównaniu z enancjomerem R może wiązać się z mniejszym potencjałem psychomimetycznym [25]. Być może różnice te wynikają z większego w przypadku enancjomeru S powinowactwa do wiązania z receptorem NMDA (z miejscem wiązania fencyklidyny). We wspomnianym wyżej badaniu [24] dwóch pacjentów poddano leczeniu naprzemiennie: ketaminą (mieszaniną racemiczną, w dawce 0,5 mg/kg) i S-ketaminą (0,25 mg/kg). Badanie miało charakter cross-over. Pacjenci byli w przeszłości wielokrotnie leczeni z powodu depresji (odpowiednio 6 epizodów depresyjnych w przeszłości i 3), z zastosowaniem kilku kuracji farmakologicznych. W trakcie kuracji nie osiągnięto zadowalającej reakcji na leczenie. U pierwszego pacjenta po podaniu S-ketaminy, a następnie ketaminy (mieszanki racemicznej), nie zaobserwowano znaczących zmian w skalach BDI i HAMD. Po podaniu S-ketaminy pacjent relacjonował zmęczenie i uczucie oszołomienia. Objawy utrzymywały się do godziny od podania leku. Po podaniu ketaminy pacjent miał wrażenie przesuwania się ścian, zaczął płakać, negując jednocześnie, aby czuł się bardziej przygnębiony. Objawy ustąpiły wraz z zakończeniem wlewu. W przypadku drugiego pacjenta w kolejnym dniu po podaniu ketaminy zauważono reakcję na leczenie w postaci zmniejszenia się liczby w skali HAMD z 26 na 11 punktów i w BDI z 24 na 15 punktów, utrzymującą się do 3. dnia po podaniu leku. W trakcie podawania ketaminy pacjent zgłaszał uczucie oszołomienia, osaczenia, zaburzenia widzenia barw; po podaniu S-ketaminy mówił o uczuciu zmęczenia, negował objawy derealizacji. Nie

zaobserwowano innych odchyłeń od normy w zakresie stanu psychicznego. W skali HAMD stwierdzono zmniejszenie się punktacji z 25 na 14. Stan poprawy utrzymywał się do 6. dnia po podaniu leku. Autorzy zwracają uwagę, iż stosowanie enancjomeru S-ketaminy może w warunkach klinicznych przekładać się na zmniejszenie ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi ketaminy.

Leczenie ketaminą wiąże się z ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych o charakterze somatycznym. Możliwe są między innymi wahania ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca, depresja układu oddechowego i bezdechy, zwiększenie się napięcia mięśni szkieletowych i skurcz krtani w czasie wprowadzenia do znieczulania, może wystąpić podwójne widzenie lub oczopląs [26]. Po dokonaniu przeglądu ponad 70 000 przypadków zastosowania ketaminy autorzy zwracają uwagę na stosunkowo bezpieczny profil tego leku [27]. W 87 badaniach włączonych do przeglądu sporadycznie donoszono o skurczu krtani wymagającym interwencji, odnotowano przypadki depresji układu oddechowego, głównie w skojarzeniu ketaminy i benzodiazepin, często występowały ruchy mimowolne, zwiększone napięcie mięśniowe oraz wahania tętna i ciśnienia tętniczego – wymagające interwencji farmakologicznych. Odsetek występowania wymiotów oszacowano na 5–15%, wysypki górnej części tułowia na 5–20%. Autorzy zwracają uwagę na trudności w oszacowaniu odsetka „zaburzeń stanu psychicznego” – u pacjentów, u których stosowano ketaminę w monoterapii, wynosił on 10–20%.

### Perspektywy

Coraz więcej wyników badań potwierdza wcześniejsze obserwacje, że podanie antagonisty receptorów NMDA – ketaminy zmniejsza nasilenie objawów zespołu depresyjnego. Jak dotychczas, ten rodzaj terapii zastosowano u niewielkiej liczby pacjentów, niewiele jest także danych dotyczących optymalnej dawki i częstotliwości podawania ketaminy. Truizmem jest stwierdzenie, że leczenie pacjentów cierpiących na depresję lekooporną jest zadaniem żmudnym i frustrującym (zarówno pacjenta, jak i lekarza). Efekt uzyskiwany po jednokrotnym podaniu ketaminy jest być może przejściowy, ale jednak bardzo znaczący. Warto rozważyć możliwość takiego jej zastosowania u pacjentów z dużym ryzykiem samobójstwa. Wskazują na to wyniki badania pod kierunkiem Diazgranadoz [28]. U trzydziestu trzech pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji odpornej na leczenie wykonano jednorazowy wlew z ketaminy (0,5 mg/kg). Stan psychiczny pacjentów monitorowano używając skal MADRS, HDRS, BDI i skali nasilenia myśli suicydalnych – SSI (Scale for Suicide Ideation). Po 40 minutach odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie się punktacji we wszystkich skalach i podskalach oceniających nasilenie myśli suicydalnych. Siłę efektu interwencji po 40 minutach oszacowano na 1,05 (95% C.I.: 0,65–1,45) i 0,45 (95% C.I.: 0,12–0,77) po 230 minutach od podania ketaminy. Podobne wyniki przynosi kolejna praca, w której Price i wsp. [29] opisują efekt, w postaci znaczącego zmniejszenia się liczby punktów w podskali MADRS-SI (oceniającej myśli samobójcze), występujący u większości pacjentów, u których wykonano wlewy z ketaminy. Kluczowym problemem jest potencjał psychomimetyczny subanestetycznych dawek ketaminy. Pytaniem otwartym

pozostaje możliwość łączenia ketaminy z lekami przeciwdepresyjnymi. Czy i w jakim stopniu jest to bezpieczne? Czy możemy sobie wyobrazić rozpoczęcie kuracji przeciwdepresyjnej antagonistą NMDA (szybki efekt) i jednocześnie rozpoczęcie lub utrzymanie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym (stopniowe narastanie efektu), podobnie jak w przytoczonym powyżej opisie serii przypadków? Odpowiedź wymaga dalszych badań i dłuższej obserwacji. Terapię ketaminą prowadzono dotychczas głównie u pacjentów z rozpoznaniem choroby jednobiegunowej lub też nie można się wypowiedzieć na temat biegunowości zaburzeń ze względu na stosowanie nieokreślonego terminu Major Depressive Disorder. Czy stosowanie ketaminy związane jest z ryzykiem indukowania zmiany fazy na maniacką u pacjentów cierpiących na chorobę dwubiegunową, czy też opisywane zmiany fazy u pacjentów przyjmujących ketaminę były wynikiem naturalnego przebiegu choroby? Nie wiemy, a wiedza ta byłaby niezwykle przydatna. Obecnie wyniki przytoczonych prac wydają się zachęcać do dalszych badań. Warto bacznie obserwować, jak wypadają próby stosowania antagonistów NMDA w leczeniu chorób afektywnych.

#### **Применение антагониста рецепторов NMDA (N-метило-D-аспарагина) – кетамин при лечении фармакоустойчивой депрессии**

##### **Содержание**

Проблема фармакоустойчивости относится, по многим подсчетам, до 30% пациентов больных депрессией. Это положение находит себя как при представлениях литературных источников, так и клинической практике. В последнее время все больший интерес возбуждает возможность применения модуляторов рецепторов NMDA при фармакоустойчивой депрессии. Применение кетамин-антагониста рецептора NMDA, обуславливает получение выраженного и быстрого улучшения психического состояния у некоторых пациентов, леченных по поводу депрессии фармакоустойчивого типа. Авторы этой работы провели литературный обзор клинических исследований, описаний серии наблюдений и казуистических сообщений, относящихся к применению кетамин. Исследования проводились в группах пациентов, страдающих по поводу т.н. „большой депрессии”, в большинстве случаев с фармакоустойчивым типом. Обсуждено значение глутаминэргической системы в процессах модулирования настроения, а кроме того указаны нейробиологические механизмы, связанные с действием кетамин. Подчеркнуто возможное действие побочного характера, связанного с действием кетамин. Сомнения возникают неясное дозирование лекарства, частота введения кетамин, длительная эффективность и безопасность терапии. Обещающие результаты приведенных сообщений, однако, наклоняют на проведение последующих наблюдений над терапевтическим использованием модуляторов рецепторов NMDA при лечении фармакоустойчивой депрессии.

#### **Anwendung von NMDA – Rezeptorantagonisten (N-Methyl-D-Aspartat) – Ketamin bei der Behandlung der resistenten Depression**

##### **Zusammenfassung**

Das Problem der Resistenz betrifft je nach unterschiedlichen Schätzungen bis zu 30% der an Depression erkrankten Patienten. Es wurde sowohl in den Ergebnissen der veröffentlichten Studien als auch in der klinischen Praxis bewiesen. In den letzten Jahren interessiert man sich immer mehr für die Möglichkeit der Anwendung von Modulatoren der NMDA – Rezeptoren bei der Behandlung der Depression. Die Anwendung von Ketamin – NMDA – Rezeptorantagonisten, ermöglicht eine deutliche und schnelle Verbesserung des psychischen Befindens bei manchen Patienten, die wegen

resistenten Depression behandelt werden. Die Autoren des Artikels machten eine Übersicht der Ergebnisse der klinischen Studien, sie beschrieben eine Reihe von Fällen und kasuistischen Meldungen zur Anwendung von Ketamin. Die Studien wurden in den Gruppen der Patienten geführt, die an die sog. „große Depression“ leiden, in den meisten Fällen von resistentem Charakter. Es wurden auch die Bedeutung des glutamatergen Systems in dem Verfahren der Stimmungsmodulation und postulierte neurobiologische Mechanismen besprochen, die mit der Ketaminwirkung verbunden sind. Mögliche unerwünschte Symptome der Ketaminwirkung wurden ausgesondert. Zweifelhaft sind immer noch die optimale Dosierung des Medikaments, Häufigkeit der Verabreichung, langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie. Die zufriedenstellenden Ergebnisse der angegebenen Meldungen veranlassen zu weiteren Studien an der therapeutischen Nutzung der Modulatoren der NMDA – Rezeptoren bei der Behandlung der resistenten Depression.

### **L'effet antidépressif de kétamine (antagoniste des récepteurs NMDA – N-méthyl-D-aspartate) dans le traitement de la dépression résistante**

#### **Résumé**

La résistance à la thérapie concerne presque 30% de patients souffrant de la dépression. Cette résistance est attestée par la pratique clinique ainsi que par la littérature en question. Au cours des dernières années on s'intéresse de plus en plus à la possibilité de l'usage des modulateurs des récepteurs NMDA dans le traitement de la dépression résistante. L'usage de kétamine – antagoniste du récepteur NMDA – rend possible l'amélioration visible et rapide de l'état psychique de certains patients souffrant de la dépression résistante. Les auteurs de cet article présentent la revue des résultats des recherches cliniques ainsi que des descriptions de séries de cas thérapeutiques concernant la thérapie de kétamine. Ces recherches touchent en majorité des patients souffrant de la dépression majeure. Les auteurs parlent de l'importance du système glutaminergique dans la modulation de l'humeur et des mécanismes neurobiologiques liés avec l'effet de kétamine y compris ses effets défavorables. On discute encore les doses optimales du médicament, la fréquence de son administration, son efficacité de long terme et sa sécurité. Les résultats assez intéressants des recherches en question encouragent d'autres études au futur concernant l'usage thérapeutique des modulateurs des récepteurs NMDA dans la dépression résistante.

#### **Piśmiennictwo**

1. Murray CJ, Lopez AD. *Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study*. Science 1996; 274: 740–743.
2. Little A. *Treatment-resistant depression*. Am. Fam. Phys. 2009; 80 (2): 167–172.
3. *Charakterystyka produktu leczniczego Ketanest* 2008-02-29.
4. Smith DJ, Azzaro AJ, Zaldivar SB, Palmer S, Lee HS. *Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines*. Neuropharmacol. 1981; 20 (4): 391–396.
5. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J i in. *Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system*. An. NY Acad. Sc. 2003; 1003: 273–291.
6. Maeng S, Zarate CA Jr. *The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects*. Curr. Psychiatry Rep. 2007; 9 (6): 467–474.
7. Ferguson JM, Shingleton RN. *An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder*. Clin. Neuropharmacol. 2007; 30 (3): 136–144.
8. Keck PE Jr, Hsu HA, Papadakis K, Russo J Jr. *Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation*. Clin. Neuropharmacol. 2009; 32 (4): 199–204.

9. Longstaff A. *Krótkie wykłady: neurobiologia*. Warszawa: PWN; 2009.
10. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY. *Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1995; 5 (supl.): 71–75.
11. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. *Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders*. Neuropsychopharmacol. 2007; 32: 1888–1902.
12. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. *GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders*. Expert Opin. Ther. Targets 2005; 9 (1): 153–168.
13. Machado-Vieira R, Yuan P, Brutsche N, DiazGranados N, Luckenbaugh D, Manji HK, Zarate CA Jr. *Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70 (12): 1662–1666.
14. Tordera RM, PeiQ, Sharp T. *Evidence for increased expression of the vesicular glutamate transporter, VGLUT1, by a course of antidepressant treatment*. J. Neurochem. 2005; 94: 875–883.
15. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA*. Science 2010; 329 (5994): 959–964.
16. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2000; 47 (4): 351–354.
17. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63 (8): 856–864.
18. aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ. *Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2010; 67 (2): 139–145.
19. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67 (8): 793–802.
20. Paslakis G, Gilles M, Meyer-Lindenberg A, Deuschle M. *Oral administration of the NMDA receptor antagonist S-ketamine as add-on therapy of depression: a case series*. Pharmacopsychiatry 2010; 43 (1): 33–35.
21. Stefanczyk-Sapieha L, Oneschuk D, Demas M. *Intravenous ketamine „burst” for refractory depression in a patient with advanced cancer*. J. Palliat. Med. 2008; 11 (9): 1268–1271.
22. Ostroff R, Gonzales M, Sanacora G. *Antidepressant effect of ketamine during ECT*. Am. J. Psychiatry 2005; 162 (7): 1385–1386.
23. Correll GE, Futter GE. *Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions*. Pain Med. 2006; 7 (1): 92–95.
24. Paul R, Schaaff N, Padberg F, Möller HJ, Frodl T. *Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases*. World J. Biol. Psychiatry 2009; 10 (3): 241–244.
25. Liu J, Ji XQ, Zhu XZ. *Comparison of psychic emergence reactions after (l)-ketamine and (d)-ketamine in mice*. Life Sc. 2006; 78: 1839–1844.
26. Kohrs R, Durieux ME. *Ketamine: teaching an old drug new tricks*. Anesth. Analg. 1998; 87 (5): 1186–1193.
27. Strayer RJ, Nelson LS. *Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults*. Am. J. Emerg. Med. 2008; 26 (9): 985–1028.
28. Diazgranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr. *Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl*

- D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71 (12): 1605–11. Epub. 2010, Jul. 13.
29. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. *Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2009; 66 (5): 522–526. Epub. 2009, Jul. 9.

Adres: Paweł Gosek  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
II Klinika Psychiatrii  
Oddział Leczenia Chorób Afektywnych  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 7.03.2011  
Zrecenzowano: 30.12.2011  
Otrzymano po poprawie: 7.02.2012  
Przyjęto do druku: 20.02.2012  
Adiustacja: L. Sz.