

Polski standard leczenia racemiczną ketaminą pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi opracowany przez zespół roboczy powołany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii

Polish standard of treatment with racemic ketamine for patients with depressive disorders developed by a Working Group appointed by the National Consultant in the field of psychiatry

Piotr Gałęcki^{1*}, Katarzyna Bliźniewska-Kowalska^{1*},
Wiesław Jerzy Cubała², Anna Depukat³, Anna Mosiołek⁴,
Janusz Rybakowski^{5,6}, Jerzy Samochowiec⁷,
Bogusław Sobolewski⁸, Agata Szulc⁹, Dominika Dudek¹⁰

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Psychiatrii Dorosłych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Zdrowia Publicznego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁴ Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁵ Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁶ Członek korespondent PAN

⁷ Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁸ Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

⁹ Klinika Psychiatryczna Wydziału Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁰ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
Wydział Lekarski, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Finansowanie: środki statutowe Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM: 503/1-062-02/503-11-001

Summary

The Polish standard of treatment with racemic ketamine for patients with depressive disorders was developed by a Working Group appointed by the National Consultant in the field of psychiatry.

Despite the wide range of available medications, as many as one-third of depressed patients do not respond to standard antidepressant treatment, raising the need for an ongoing search

for new effective and safe therapies. In recent years, the possible role of overactivity of the glutamatergic system in the etiopathogenesis of depression has again attracted the attention of many experts. The possibility of using substances with a modulating effect on the glutamatergic system in the treatment of depressive disorders has been postulated, among others, the long-known anesthetic ketamine, which is a noncompetitive NMDA receptor antagonist. This paper summarizes the results of studies on the efficacy and safety of racemic ketamine (administered intravenously) in the treatment of patients with depressive symptoms in the course of both unipolar and bipolar affective disorder, and, meeting the expectations of many practicing psychiatrists wishing to broaden the range of therapies offered to their patients, presents recommendations on indications, contraindications, precautions and the treatment regimen itself with intravenous ketamine for patients with mood disorders.

Słowa kluczowe: ketamina racemiczna, zaburzenia depresyjne, zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Key words: racemic ketamine, depressive disorders, bipolar disorder

Wprowadzenie

Depresja stanowi poważny problem medyczny i społeczny. Mimo szerokiej gamy dostępnych leków aż 1/3 pacjentów nie odpowiada na standardowe leczenie przeciwdepresyjne, co rodzi potrzebę ciągłego poszukiwania nowych skutecznych i bezpiecznych metod terapii [1, 2]. W ostatnich latach ponownie uwagę wielu ekspertów zwróciła możliwa rola nadaktywności układu glutaminergicznego w etiopatogenezie depresji [3–5]. Postulowano możliwość wykorzystania substancji o działaniu modulującym na układ glutaminergiczny w leczeniu zaburzeń depresyjnych [6, 7], m.in. znanego od lat anestetyku – ketaminy, będącej niekompetyjnym antagonistą receptorów NMDA pobudzanych przez L-glutaminian [8]. W 2000 roku Berman i wsp. [9] po raz pierwszy opisali szybkie złagodzenie objawów depresji już po pojedynczym wlewie dożylnym ketaminy w dawce subanestetycznej. W kolejnych latach odkrycie to zostało potwierdzone w wielu badaniach.

Ketamina podawana dożylnie w zakresie dawek 0,5–1,0 mg/kg m.c. wykazała skuteczność w redukcji objawów depresyjnych i myśli samobójczych u pacjentów z depresją zarówno jedno-, jak i dwubiegunową [8–12]. Kanadyjskie rekomendacje grupy CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) [10] oraz konsensusy międzynarodowych ekspertów [13, 14] podkreślają istotną rolę ketaminy w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Mimo sugerowanej w badaniach naukowych efektywności ketamina dożylna nadal nie została jednak zarejestrowana do leczenia pacjentów z zaburzeniami nastroju. Ketamina i jej postacie racemiczne stanowią grupę leków otwierających nowe podejście do leczenia, oparte na oddziaływaniu na układ glutaminergiczny, co pozwala na szybszy efekt działania oraz ominięcie typowych dla klasycznych leków przeciwdepresyjnych, opartych na monoaminach, uciążliwych działań niepożądanych.

Wychodząc więc naprzeciw oczekiwaniom wielu lekarzy psychiatrów praktyków, którzy chcieliby poszerzyć wachlarz proponowanych pacjentom metod terapii, przedstawiamy rekomendacje dotyczące wskazań, przeciwwskazań, środków ostrożności oraz samego schematu leczenia ketaminą dożylną pacjentów z zaburzeniami nastroju.

Wskazania i wybór drogi podania

Ketamina wraz z postaciami racemicznymi, esketaminą (S-ketamina) oraz R-ketaminą, jest dostępna w wielu formułacjach, a jej biodostępność różni się w zależności od drogi podania. Biodostępność jest najwyższa dla ketaminy podawanej dożylnie i sięga 100%. Dla esketaminy podawanej donosowo szacuje się, że biodostępność wynosi około 30–50%. Doustne podanie ketaminy cechuje się dość niską i bardzo niestabilną biodostępnością – w granicach od 10% do 20% [13, 15]. Równoważność dawkowania ketaminy podawanej dożylnie i esketaminy podawanej donosowo nie została ostatecznie ustalona. Ale że dożylna racemiczna ketamina zawiera równy stosunek molowy S – i R-ketaminy (arketaminy), szacuje się, że 0,5 mg/kg m.c. ketaminy zbliża się do biodostępności około 56 mg S-ketaminy [15].

Ketamina jest metabolizowana głównie przez CYP3A4 i CYP2B6 do jej głównego metabolitu, norketaminy. CYP3A4 demetyluje esketaminę w szybszym tempie niż R-ketaminę, a CYP2B6 metabolizuje oba izomery z równą wydajnością [13, 15]. Leki indukujące cytochrom P450 (CYP) 2B6 i CYP3A4 mogą potencjalnie zmniejszać ekspozycję na ketaminę, a leki hamujące te enzymy mogą ją zwiększać. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest nieco krótszy dla racemicznej ketaminy (2–4 godziny) niż dla esketaminy (5 godzin) [13, 16]. Ketamina jest związkiem wysoko lipofilnym, przez co szybko przenika do tkanek, jej okres półtrwania w osoczu wynosi około 15 minut [17, 18].

Należy pamiętać, że leki zapobiegające uwalnianiu glutaminianu mogą przeciwstawiać się przeciwdepresyjnemu działaniu ketaminy, gdy są podawane jednocześnie. W badaniu klinicznym 16 zdrowym ochotnikom podano wstępnie lamotryginę (300 mg), a następnie podano dożylnie ketaminę. Zaobserwowano, że lamotrygina łagodziła wywołane ketaminą objawy dysocjacyjne [19, 20]. Podobnie wykazano, że lamotrygina chroni przed psychozą wywołaną ketaminą w modelu zwierzęcym [19, 21]. Chociaż badania na zwierzętach i badania kliniczne z małymi próbkami sugerują farmakodynamiczne interakcje ketaminy nie tylko z lamotryginą, ale także z memantyną (również antagonistą NMDA), klozapiną, haloperydolem i rysperydonem (osłabiający wpływ rysperydonu), kliniczne znaczenie tych interakcji nie zostało jeszcze zbadane [19, 22]. Wielokrotnie wykazywano jednak, że benzodiazepiny skracają czas działania przeciwdepresyjnego ketaminy [22]. Większość konwencjonalnych leków przeciwdepresyjnych można prawdopodobnie łączyć z ketaminą bez pogorszenia skuteczności lub zwiększenia obciążenia działaniami niepożądanymi [23].

Schematy dawkowania ketaminy w wypadku depresji opornej na leczenie często koncentrują się na maksymalizacji biodostępności ketaminy i ograniczeniu jej metabolizmu pierwszego przejścia, na podstawie założenia, że cząsteczka macierzysta ketaminy jest najważniejsza w leczeniu depresji. Należy wszakże pamiętać, że metabolity ketaminy (m.in. (2R,6R)-hydroksynorketamina-R-HNK) wydają się odgrywać ważną rolę w jej działaniu przeciwdepresyjnym [18].

Mimo iż donosowa aplikacja esketaminy jest metodą nieinwazyjną, skuteczną i dość prostą, to może wiązać się ona z dość dużą zmiennością w zakresie biodostępności leku pomiędzy poszczególnymi podaniami. Istnieje też szereg przeciwwskazań

do stosowania leków drogą donosową, takich jak: częste krwawienia z nosa, urazy nosa, owrzodzenia w obrębie jamy nosowej.

Duża metaanaliza, którą przeprowadzali Bahji i wsp. [24], uwzględniająca 24 badania kliniczne obejmujące łącznie aż 1877 uczestników, wykazała, że podawana dożylnie racemiczna ketamina w porównaniu z aplikowaną donosowo esketaminą ma wyższy ogólny wskaźnik odpowiedzi (*Response Rate* – RR = 3,01 vs. RR = 1,38) i remisji (RR = 3,70 vs. RR = 1,47), a także niższe wskaźniki rezygnacji z terapii (RR = 0,76 vs. RR = 1,37) [24]. Nie wykazano różnicy w kontekście oceny skuteczności stosowania racemicznej ketaminy między pacjentami z lekooporną depresją (*Treatment-resistant depression* – TRD) a tymi z depresją nielekooporną (*non-TRD*) czy depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [24], co wskazuje na zasadność stosowania dożylnej ketaminy zarówno w depresji jedno-, jak i dwubiegunowej.

Chociaż esketamina podawana donosowo w skojarzeniu z lekami SSRI/SNRI jest zarejestrowana (FDA, EMA, program lekowy NFZ) do leczenia lekoopornej depresji (TRD) i ma więcej długoterminowych badań na większej liczbie uczestników, to dotychczasowa baza dowodowa sugerowałaby zalecenie dożylnej ketaminy w wypadku opornych na leczenie zaburzeń depresyjnych, ponieważ to właśnie ketamina dożylna ma udokumentowaną w badaniach skuteczność w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [24]. Należy bowiem pamiętać, że cechy dwubiegunowości są ważnym czynnikiem ryzyka TRD.

Ryzyko wystąpienia objawów zespołu maniakalnego lub hipomaniakalnego w następstwie leczenia dożylnymi wlewami racemicznej ketaminy pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD jest szacowane jako niewielkie [18]. W przeglądzie przeprowadzonym przez Jawada i wsp. [25] wykazano, że tylko w 2 badaniach (z analizowanych 10) odnotowano wystąpienie objawów maniakalnych/hipomaniakalnych po infuzji ketaminy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Diazgranados i wsp. [26] na 18 pacjentów włączonych do badania zgłosili jednego pacjenta w grupie ketaminy i jednego pacjenta w grupie kontrolnej (dożylny roztwór soli fizjologicznej), u których wystąpiły objawy maniakalne po wlewie. Co więcej, w rzeczywistym badaniu przeprowadzonym przez Fancy'ego i wsp. [27] opisano trzech pacjentów (z 66) z ChAD, u których wystąpiła hipomania po trzecim lub czwartym wlewie ketaminy. Wszyscy ci pacjenci przyjmowali leki przeciwdepresyjne równoległe z dożylnym leczeniem ketaminą [27], w tym bupropionem, stosowanym w depresji dwubiegunowej, jako lekiem przeciwdepresyjnym o niższym potencjale zmiany fazy [28]. Sugeruje się więc zachowanie ostrożności u pacjentów z ChAD – stosowanie stabilizatorów nastroju i jeśli to możliwe, odstawienie leków przeciwdepresyjnych przed rozpoczęciem leczenia ketaminą dożylną [18, 26]. Również profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych wydaje się inny u chorych z depresją dwubiegunową, gdzie częściej obserwowane są objawy dysocjacyjne [29, 30].

Globalny profil bezpieczeństwa i tolerancji dożylnej ketaminy w depresji dwubiegunowej jest dobry i zdecydowanie, przy zoptymalizowanym leczeniu normotymicznym, może być rekomendowany do leczenia w oddziale ogólnopsychiatrycznym [30, 31].

Szczególna uwaga przy planowaniu leczenia z użyciem wlewów dożylnych ketaminy depresji dwubiegunowej jest konieczna przy współwystępowaniu zaburzeń

osobowości wiązki B, gdzie nieliczne doniesienia wskazują na możliwość wystąpienia lub nasilenia zaburzeń zachowania, przy jednocześnie zachowanym efekcie przeciwdepresyjnym. W takiej sytuacji należy zważyć wynikające z leczenia korzyści i związane z nim ryzyka [32].

Zastosowanie ketaminy w postaci dożyłnej w leczeniu depresji dwubiegunowej wydaje się odgrywać szczególną rolę w krótkoterminowej i dynamicznej redukcji nasilenia objawów depresji, co pozwala na zaplanowanie dalszego, bezpiecznego leczenia poza warunkami oddziały ogólnopsychiatrycznego. W związku z obserwowaną zwykle uporczywością przebiegu depresji dwubiegunowej, często powikłanej suicydalnością, podejście do wlewow dożylnych ketaminy jako strategii down-stagingu (zmniejszenia zaawansowania choroby) wydaje się wartościową opcją dla psychiatry praktyka [33]. Postulowany jest również unikalny mechanizm działania ketaminy w depresji dwubiegunowej względem objawów anhedonii, który to efekt występuje niezależnie od globalnej odpowiedzi przeciwdepresyjnej [34].

W tabeli zamieszczono podsumowanie badań dotyczących skuteczności ketaminy zarówno jako samodzielnego leczenia (monoterapii), jak i w połączeniu z innymi metodami leczenia [9, 26, 29, 32, 34–51].

Obecnie ketamina racemiczna (podobnie jak esketamina) jest zalecana jako leczenie uzupełniające w dotychczas stosowanej farmakoterapii [13, 18, 52].

Dobór dawki

Badania nad podawaniem ketaminy dożyłnej w zakresie dawek od 0,1 mg/kg do 1,0 mg/kg masy ciała sugerują, że wyższe dawki (tj. 0,5–1,0 mg/kg) są skuteczniejsze w porównaniu z dawkami niższymi (tj. 0,1–0,2 mg/kg) [45, 53]. Można jednak zalecić aplikowanie ketaminy i.v. w zakresie 0,5–1,0 mg/kg. Dawki poniżej 0,5 mg/kg są subterapeutyczne, a dawki przekraczające 1,0 mg/kg nie kumulują efektu przeciwdepresyjnego [13], powodują za to wyższą częstość zdarzeń niepożądanych. Przy czym trzeba zauważyć, że niektóre zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ketaminą (np. wzrost ciśnienia tętniczego) są zależne od dawki [54]. Doświadczenie z dożylnym podawaniem ketaminy u dorosłych z depresją lekooporną (TRD) wskazuje również, że wyższe dawki dożyłnej ketaminy łączą się z wyższymi wskaźnikami zdarzeń niepożądanych (np. dysocjacja) w porównaniu z niższymi dawkami (tj. odpowiednio 0,75 mg/kg i 0,5 mg/kg) [55].

Badania wykazały, że odpowiednia dawka dożyłnej ketaminy w wypadku depresji powinna wynosić 0,5 mg na kilogram masy ciała, podawana powoli w 40-minutowym wlewie. Ponadto ze względów bezpieczeństwa u osób z wysokim BMI sugeruje się dawkowanie na podstawie obliczonej idealnej masy ciała. Jedną z sugestii klinicznych byłoby zatem ograniczenie początkowej dawki dożyłnej ketaminy do 50 mg w pierwszym wlewie, z ostrożnym zwiększaniem dawki (w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji) przy kolejnych wlewach do dawki maksymalnej 100 mg [56].

Utrzymanie efektu przeciwdepresyjnego

Jedną z potencjalnych strategii przedłużenia czasu działania przeciwdepresyjnego ketaminy jest stosowanie jej powtarzanych wlewów [41, 48, 52, 57]. W badaniu przeprowadzonym przez Phillips i wsp. w 2019 roku [48] 41 pacjentów cierpiących z powodu lekoopornej depresji jednobiegunowej, przyjmujących jednocześnie standardowe leki przeciwdepresyjne, otrzymało pojedynczy, randomizowany, podwójnie zaślepiiony krzyżowy wlew ketaminy lub midazolamu (aktywna kontrola placebo), a następnie sześć otwartych wlewów ketaminy w ciągu dwóch tygodni. Naukowcy odkryli, że działanie przeciwdepresyjne powtarzanych wlewów kumulowało się, a nasilenie objawów depresji zmniejszało się po każdym wlewie. Ponadto 23 uczestników z 50% spadkiem wyniku w skali MADRS (sklasyfikowanych jako remisja) otrzymało cztery dodatkowe cotygodniowe wlewy w celu utrzymania efektu przeciwdepresyjnego [48]. Inne podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo badanie ketaminy podawanej dożylnie dwa razy w tygodniu i trzy razy w tygodniu przez cztery tygodnie także wykazało skuteczność powtarzanych wlewów w utrzymywaniu działania przeciwdepresyjnego; nie zaobserwowano istotnej różnicy między różnymi częstotliwościami dawkowania [41].

Duża metaanaliza opublikowana na łamach czasopisma „Lancet Psychiatry” w drugiej połowie 2022 roku uwzględniła 18 badań otwartych, serii przypadków i opisów przypadków dotyczących podtrzymującego dożylnego leczenia ketaminą (łącznie 222 pacjentów z depresją jednobiegunową, dwubiegunową lub schizoafektywną oporną na leczenie). Czas trwania dożylnego leczenia podtrzymującego wynosił od 4 tygodni do nawet 5 lat. Częstość aplikacji ketaminy wahała się od raz dziennie do raz na 12 tygodni. Spośród 76 pacjentów, u których wystąpiła początkowa odpowiedź na leczenie, 55 (72%) wykazało trwałą odpowiedź w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Nie zaobserwowano różnicy w skuteczności, porównując wyniki badań obejmujących zarówno pacjentów z depresją jednobiegunową, jak i dwubiegunową. Istnieją dowody nawet na trwałą potencjał terapeutyczny dożylnego leczenia podtrzymującego po upływie 1 roku od początkowej odpowiedzi na leczenie [58].

Obecnie najczęściej zaleca się stosowanie ketaminy dożylniej w schemacie 2 do 3 razy w tygodniu przez okres 3 tygodni. Po tym czasie lekarz określa odpowiedź na leczenie i zasadność kontynuacji leczenia ketaminą (faza podtrzymująca). W fazie podtrzymującej częstość infuzji powinna wynosić raz w tygodniu do raz na 4 tygodnie, a celem jest maksymalne wydłużenie odstępu między infuzjami (zwykle wykonywane są co miesiąc), jeśli utrzymuje się remisja objawów depresji. Należy to zindywidualizować na podstawie odpowiedzi pacjenta, tolerancji i preferencji/dostępności. Okres całkowitego leczenia nie powinien trwać dłużej niż 1 rok [58, 59] (rys.).

Faza podstawowa leczenia

- 2 do 3 x w tygodniu
- okres 3 tygodni
- łącznie 6 infuzji

Faza podtrzymująca

(jeśli po fazie leczenia podstawowego uzyska się optymalną/satysfakcjonującą poprawę stanu klinicznego pacjenta)

- 1 x w tygodniu do 1 x na 4 tygodnie
- celem jest maksymalne wydłużenie odstępu między infuzjami (zwykle wykonywane co miesiąc), jeśli utrzymuje się remisja objawów depresji
- okres całkowitego leczenia nie powinien trwać dłużej niż 1 rok

Rysunek 1. Proponowany schemat leczenia racemiczną ketaminą*

* Schemat powinien być zindywidualizowany na podstawie odpowiedzi pacjenta, tolerancji i preferencji/dostępności.

Bezpieczeństwo i środki ostrożności

Choć doniesienia dotyczące wielokrotnego przyjmowania ketaminy u pacjentów z przewlekłym bólem czy użytkowników rekreacyjnych wskazywały, że niesie ono ze sobą ryzyko toksyczności urologicznej, hepatotoksyczności, deficytów poznawczych i uzależnienia, to badania nad stosowaniem ketaminy u pacjentów z depresją pokazały, że najczęstsze działania niepożądane są na ogół przemijające, łagodne i samoograniczające się, co jest związane z metabolizmem i farmakokinetyką leku. Obejmują one dysocjację, nudności, ból głowy, podwyższone tętno i ciśnienie krwi [60]. Możliwym wyjaśnieniem tej rozbieżności są, po pierwsze, stosunkowo niskie dawki oraz lepiej kontrolowane warunki w większości programów leczenia depresji. Po drugie, w wielu badaniach kryteria wykluczenia z leczenia ketaminą obejmowały zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych i niestabilne choroby medyczne, co prawdopodobnie ograniczało ryzyko zwiększonego lub niekontrolowanego jej przyjmowania związanego z potencjalnymi skutkami ubocznymi. Po trzecie, dostępne dane mogą być zbyt skromne lub czas obserwacji był zbyt krótki, aby można je było rzetelnie potwierdzić [58].

Feifel i wsp. [61] w badaniu przeprowadzonym na próbie 6630 pacjentów otrzymujących powtarzane (ale niekoniecznie podtrzymujące) pozajelitowe dawki ketaminy w leczeniu depresji wskazali, że tylko 0,7% pacjentów doświadczyło działań niepożądanych, które wymagały przerwania terapii. Najczęstszą przyczyną był dyskomfort psychiczny podczas leczenia. Inne zdarzenia niepożądane występowały niezwykle rzadko (dysfunkcja pęcherza moczowego – 0,1%, pogorszenie funkcji poznawczych – 0,03% i objawy psychotyczne – 0,03%). Wśród 20 opublikowanych raportów dotyczących wielokrotnego pozajelitowego leczenia ketaminą odsetek istotnych zdarzeń niepożądanych skutkujących jego przerwaniem był niski i wyniósł 1,2%. Dane sugerują, że długoterminowe leczenie depresji ketaminą jest dość bezpieczne [61].

Chociaż leczenie ketaminą dożylną wydaje się ogólnie dobrze tolerowane i bezpieczne, należy jednak pamiętać o zachowaniu środków ostrożności.

I tak, nie zaleca się podawania ketaminy pacjentom [62, 63]:

- uzależnionym od ketaminy (6C4D. 1 i 2 według kryteriów ICD-11),
- uzależnionym od benzodwuzepin (F13 według ICD-10),
- przyjmującym beznodwuzepiny do 72 godzin przed podaniem ketaminy,
- uzależnionym od alkoholu lub innych substancji (z wyjątkiem nikotyny) w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- których stan medyczny uniemożliwia przyjmowanie ketaminy,
- aktualnie przyjmującym którykolwiek z następujących leków przeciwwskazanych: ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, flukonazol, erytromycyna, telitromycyna, klarytromycyna, sakwinawir, nefazodon, diltiazem, werapamil, teofilina,
- z potwierdzoną diagnozą demencji,
- ze schizofrenią lub z zaburzeniami schizoafektywnymi w wywiadzie,
- z aktywnymi zaburzeniami odżywiania: jadłowstrętem psychicznym lub bulimią psychiczną w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
- w ciąży lub niezdolnych do potwierdzenia stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia,
- karmiącym piersią.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego ketamina jest przeciwwskazana u osób, u których występuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi (aktualne niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 90 mm Hg), a także u osób, u których wzrost ciśnienia krwi stanowiłby poważne zagrożenie, u pacjentów z zrzucawką lub stanem przedrzucawkowym, ciężką chorobą wieńcową lub inną ciężką chorobą mięśnia sercowego, incydemem mózgowo-naczyniowym lub urazem mózgu lub w wypadku nadwrażliwości na substancję czynną [63]. Przeciwwskazaniem do leczenia ketaminą jest też obecność objawów psychiatrycznych [18], pomimo jej dobrego profilu bezpieczeństwa i tolerancji [63, 64].

Chociaż indukowane ketaminą zapalenie pęcherza moczowego (*Ketamine-induced Cystitis* – KIC) jest znanym powikłaniem w rekreacyjnym stosowaniu ketaminy, to odnotowano tylko jeden przypadek jego wystąpienia u pacjenta leczonego ketaminą z powodu depresji. Zaleca się wszakże regularne badania pod kątem objawów ze strony układu moczowego u wszystkich pacjentów leczonych ketaminą [64, 65].

Ketamina powinna być wdrażana z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów z marskością wątroby lub innym rodzajem zaburzeń czynności wątroby (u takich pacjentów może być wolniej metabolizowana), ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (np. jaskrą), porfirią, padaczką w wywiadzie, infekcją dróg oddechowych (ketamina nasila odruch kaszlowy, co może wywołać skurcz krtani). Przede wszystkim należy jednak zwracać uwagę na wspomniane wcześniej ryzyko związane ze wzrostem ciśnienia tętniczego [62].

Przed rozpoczęciem leczenia ketaminą zaleca się wykonanie pakietu badań laboratoryjnych obejmującego takie parametry jak: morfologia krwi obwodowej, CRP, AST, ALT, poziom kreatyniny, mocznika, jonogram, poziom glukozy, TSH, badanie moczu na obecność narkotyków (toksykologia), badanie ogólne moczu, betaHCG (w wypadku kobiet w wieku rozrodczym), elektrokardiogram (EKG), oraz przeprowadzenie konsultacji internistycznej i anestezjologicznej. Wskazana jest ocena ciśnienia tętniczego, tętna oraz saturacji (według schematu) [63–67]. Trzeba pamiętać, aby przed rozpoczęciem leczenia uzyskać świadomą pisemną zgodę pacjenta na jego wdrożenie (wzór zgody wraz z informacją dla pacjenta zamieszczono w Załączniku).

Procedura podawania ketaminy racemicznej drogą dożylną – schemat

(T – czas rozpoczęcia infuzji)

T-2 dni lub wcześniej: Wykonywane są badania przesiewowe na obecność narkotyków w moczu i testy ciążowe.

Pacjent nie może spożywać posiłków na 6 godzin przed podaniem ketaminy, może pić klarowne płyny (woda, klarowne roztwory glukozy) do 2 godzin przed podaniem ketaminy.

T-60min: Założenie drogi dożylnej przez pielęgniarkę lub innego wykwalifikowanego specjalistę. Przeprowadzenie badania parametrów życiowych (ciśnienie krwi, tętno, częstość oddechów i saturacja) i badania CADSS (dla stanu dysocjacji) jako pomiarów wyjściowych.

T-0: Pod warunkiem, że parametry życiowe są akceptowalne, a badanie moczu na obecność narkotyków i testy ciążowe są negatywne. Podać ketaminę w dawce 0,5 mg/kg we wlewie dożylnym z użyciem pompy infuzyjnej przez 40 minut. W wypadku pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała >30 kg/m² w celu zwiększenia profilu bezpieczeństwa sugeruje się obliczenie dawki na podstawie należynej masy ciała pacjenta, a nie rzeczywistej masy ciała, chociaż badania w tym zakresie nie są jednoznaczne [68].

T-0 do +40 min: Monitorowanie sedacji, dysocjacji i innych możliwych zdarzeń niepożądanych.

T+10 min, 20 min, 30 min i 40 min: Parametry życiowe (jak wyżej, co 10 min).

Gdy ciśnienie krwi jest o 20% wyższe od wartości wyjściowej pacjenta lub osiąga 160 skurczowe lub 100 rozkurczowe – spowolnienie lub zatrzymanie podaży ketaminy. Dodatkowe kryteria zatrzymania mogą obejmować między innymi: objawy nagłego nadciśnienia tętniczego, obecność duszności, błądź, sinicę, ból w klatce piersiowej/szczęce/ramieniu, pobudzenie psychoruchowe oraz chęć pacjenta do zakończenia procedury.

W celu leczenia lęku lub nieprzyjemnych stanów dysocjacyjnych podaje się zwykle lorazepam dożylnie (w razie potrzeby; monitorowanie sedacji).

T+80 min: Parametry życiowe i sprawdzenie ustąpienia sedacji, dysocjacji i innych możliwych działań niepożądanych. Do monitorowania występowania działań niepożądanych można wykorzystać narzędzie: Ketamine Side Effect Tool (KSET) [61, 66].

T+120 min: Parametry życiowe, CADSS i ocena gotowości do opuszczenia sali przeznaczonej do zabiegów (rozważyć zmodyfikowaną metodę Aldrete).

Ośrodki zajmujące się leczeniem pacjentów z zaburzeniami nastroju ketaminą dożylną powinny dysponować odpowiednim sprzętem (pompa infuzyjna, kardio-monitor, stanowisko anestezyjologiczne) oraz dostępem do opieki anestezyjologicznej w czasie przygotowywania pacjenta do zabiegu oraz w jego trakcie. Pacjent powinien pozostawać pod nadzorem medycznym minimum 2 godziny po zakończeniu wlewu.

Przed wypisem pacjent musi powrócić do stabilnego stanu medycznego (w tym psychicznego). Ze względu na psychozomimetyczne i poznawcze działanie ketaminy pacjenci muszą opuścić gabinet zabiegowy w towarzystwie innej osoby ze standardowymi instrukcjami, aby nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać sprzętu lub ciężkich maszyn przez resztę dnia.

Podsumowanie

Racemiczna ketamina we wlewach dożylnych nie doczekała się jeszcze pozytywnej opinii amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) ani Europejskiej Agencji Leków (EMA) do stosowania u pacjentów psychiatrycznych, chociaż liczne badania podkreślają zasadność jej podawania u pacjentów ze zdiagnozowanym epizodem depresyjnym w przebiegu zarówno zaburzeń depresyjnych nawracających, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. Wskazują one na jej szybki efekt w redukcji nasilenia myśli samobójczych. Należy podkreślić, że trwają prace badawcze nad opracowaniem również innych leków oddziałujących na jonotropowe i metobotropowe receptory dla glutaminianu [69].

Tabela 1. Podsumowanie badań dotyczących stosowania racemicznej ketaminy w depresji

Badanie	Grupa badana	Interwencja	Wynik
Berman i wsp. 2000 [9]	Depresja (nielekooporna) N = 9	Monoterapia racemiczną ketaminą i.v. 0,5 mg/kg m.c. vs. placebo	Osoby z depresją wykazały znaczną poprawę objawów depresji w ciągu 72 godzin po wlewie ketaminy, ale nie placebo (tj. średnie 25-punktowe wyniki w Skali depresji Hamiltona zmniejszyły się o 14 +/- SD 10 punktów w porównaniu z 0 +/- 12 punktów, odpowiednio podczas aktywnego leczenia i placebo).
Kudoh i wsp. 2002 [35]	Depresja (nielekooporna) N = 70	Racemiczna ketamina i.v. (1 mg/kg m.c.) podawana podczas znieczulenia (propofol, fentanyl) do zabiegu chirurgicznego 1 mg/kg m.c. vs. znieczulenie samym propofolem i fentanylem	Wynik HDRS w grupie pacjentów, którzy otrzymali ketaminę, 1 dzień po zabiegu był istotnie ($p < 0,05$) niższy niż w grupie chorych, którzy jej nie otrzymali.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Zarate i wsp. 2006 [36]	Depresja lekooporna (TRD) N = 18	Po 2-tygodniowym okresie bez leków racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	Osoby otrzymujące ketaminę wykazały znaczną poprawę w zakresie depresji w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo w ciągu 110 minut po wstrzyknięciu, która pozostała znacząca przez cały następny tydzień. Wielkość efektu dla różnicy leków była bardzo duża ($d = 1,46$; 95% CI: 0,91–2,01) po 24 godzinach i umiarkowana do dużej ($d = 0,68$; 95% CI: 0,13–1,23) po 1 tygodniu. Spośród 17 pacjentów leczonych ketaminą 71% spełniło kryteria odpowiedzi, a 29% kryteria remisji następnego dnia po wlewie ketaminy. Trzydzieści pięć procent pacjentów utrzymało odpowiedź przez co najmniej 1 tydzień.
Diazgranados i wsp. 2010 [26]	Depresja w przebiegu ChAD (lekooporna) N = 9	Pacjenci utrzymywani na terapeutycznych poziomach litu lub walproinianu otrzymywali dożylny wlew racemicznej ketaminy (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	Znaczna poprawa w ciągu 40 minut w grupie otrzymującej ketaminę w porównaniu z placebo ($d = 0,52$; 95% CI: 0,28–0,76); poprawa ta pozostała znacząca do dnia 3. Wielkość efektu różnicy leków była największa w dniu 2. ($d = 0,80$; 95% CI: 0,55–1,04). 71% pacjentów zareagowało na ketaminę, a 6% na placebo. U jednego uczestnika otrzymującego ketaminę i jednego otrzymującego placebo wystąpiły objawy maniakalne. Ketamina była ogólnie dobrze tolerowana; najczęstszym działaniem niepożądanym były objawy dysocjacyjne, tylko w punkcie 40-minutowym.
Zarate i wsp. 2012 [37]	Depresja w przebiegu ChAD (lekooporna) N = 15	Pacjenci utrzymywani na terapeutycznych poziomach litu lub walproinianu otrzymywali dożylny wlew racemicznej ketaminy (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	W ciągu 40 minut objawy depresji, a także myśli samobójcze uległy znacznej poprawie u osób otrzymujących ketaminę w porównaniu z placebo ($d = 0,89$; 95% CI: 0,61–1,16 i $d = 0,98$; 95% CI: 0,64–1,33, odpowiednio); poprawa ta pozostała znacząca do dnia 3. 79% badanych zareagowało na ketaminę, a 0% na placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym były objawy dysocjacyjne, które wystąpiły tylko w 40-minutowym punkcie czasowym.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Sos i wsp. 2013 [38]	Depresja (nielekooporna) N = 30	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	Większe nasilenie objawów psychozomimetycznych, mierzone za pomocą BPRS, podczas podawania ketaminy korelowało ze złagodzeniem ocen nastroju w ciągu następnego tygodnia, z maksimum w dniu 7. Ketamina była lepsza od placebo we wszystkich wizytach (dzień 1., 4. i 7.) ocenianych za pomocą MADRS z wielkością efektu (d Cohena) wynoszącą odpowiednio 0,62, 0,57 i 0,44.
Murrough i wsp. 2013 [39]	Depresja lekooporna (TRD) N = 72	Monoterapia racemiczną ketaminą i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. midazolam	Grupa otrzymująca ketaminę uzyskała większą poprawę wyniku w skali MADRS niż grupa otrzymująca midazolam 24 godziny po leczeniu. Po dostosowaniu do wyników wyjściowych i miejsca wynik MADRS był niższy w grupie ketaminy niż w grupie midazolamu o 7,95 punktu (95% CI: 3,20–12,71). Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi po 24 godzinach było większe w wypadku ketaminy niż midazolamu (iloraz szans: 2,18; 95% CI: 1,21–4,14), ze wskaźnikami odpowiedzi wynoszącymi odpowiednio 64% i 28%.
Hu i wsp. 2016 [40]	Depresja lekooporna (TRD) N = 27	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) + escitalopram vs. escitalopram + placebo	Po 4 tygodniach u większej liczby pacjentów leczonych escitalopramem + ketaminą niż u pacjentów leczonych escitalopramem + placebo wystąpiła odpowiedź (92,3% vs. 57,1%; p = 0,04) i remisja (76,9% vs. 14,3%; p = 0,001), przy znacznie krótszym czasie do wystąpienia odpowiedzi (współczynnik ryzyka (HR) = 0,04; 95% CI: 0,01–0,22; p < 0,001) i remisji (HR = 0,11; 95% CI: 0,02–0,63; p = 0,01). W porównaniu z escitalopramem + placebo, escitalopram + ketamina wiązały się z istotnie niższymi wynikami w skali MADRS od 2 godzin do 2 tygodni (szczyt = 3 dni–2 tygodnie; wielkość efektu (ES) = 1,08–1,18), wynikami w skali QIDS-SR od 2 godzin do 2 tygodni (maksymalny ES = 1,27) i samobójstwami w skali QIDS-SR od 2 do 72 godzin (maksymalny ES = 2,24). Jedyne wyniki YMRS znacząco wzrosły wraz z augmentacją ketaminy (1 i 2 h), bez znaczącego wzrostu BPRS lub CADSS.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Singh i wsp. 2016 [41]	Depresja lekooporna (TRD) N = 67	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo (dwa schematy dawkowania: 2 lub 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie)	W grupach przyjmujących dawkę dwa razy w tygodniu średnia zmiana wyniku w skali MADRS w 15. dniu wynosiła -18,4 (SD = 12,0) dla ketaminy i -5,7 (SD = 10,2) dla placebo; w grupach przyjmujących dawkę trzy razy w tygodniu wynosiła -17,7 (SD = 7,3) dla ketaminy i -3,1 (SD = 5,7) dla placebo. Podobne obserwacje odnotowano dla ketaminy podczas fazy otwartej (dwa razy w tygodniu, -12,2 [SD = 12,8] w dniu 4.; trzy razy w tygodniu, -14,0 [SD = 12,5] w dniu 5.). Oba schematy były ogólnie dobrze tolerowane. Ból głowy, niepokój, dysocjacja, nudności i zawroty głowy były najczęstszymi ($\geq 20\%$) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem. Objawy dysocjacyjne występowały przejściowo i ustępowały wraz z powtarzaniem dawkowania.
Li i wsp. 2016 [42]	Depresja lekooporna (TRD) N = 64	Racemiczna ketamina i.v. (0,2 mg/kg m.c.) vs. racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	Szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy wiązało się z ułatwieniem neuroprzeżywalności glutaminergicznego w PFC (pozytonowa tomografia emisyjna F-FDG).
Grunebaum i wsp. 2017 [43]	Depresja w przebiegu ChAD (nielekooporna) N = 16	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. midazolam (0,02 mg/kg m.c.). Dotychczasowa farmakoterapia bez zmian	Średnie zmniejszenie SSI po wlewie ketaminy było o prawie 6 punktów większe niż po midazolamie, chociaż nie było to statystycznie istotne (oszacowanie = 5,84; SE = 3,01; $t = 1,94$; $P = 0,074$; 95% CI: 0,65–12,31). Liczba konieczna do leczenia dla odpowiedzi (SSI < 4 i co najmniej 50% poniżej wartości wyjściowej) wynosiła 2,2, a dla remisji (SSI = 0) wynosiła 3,2. Najsilniejsza korelacja neurokognitywna występowała między poprawą pamięci w teście selektywnego przypominania (SRT) a zmniejszeniem wyniku SSI w 1. dniu po ketaminie ($\rho = -0,89$; $P = 0,007$). Spadek czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy przed infuzją i po infuzji korelował ze zmniejszeniem SSI od wartości wyjściowej do 1. dnia po ketaminie ($n = 5$; $\rho = 0,90$; $P = 0,037$), ale nie z midazolamem ($P = 0,087$). SSI – Scale for Suicidal Ideation

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Rybakowski i wsp. 2017 [44]	Depresja w przebiegu ChAD (lekooporna) N = 53	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.)	W badaniu uczestniczyło 13 mężczyzn i 40 kobiet. Wszyscy otrzymywali co najmniej jeden lek normotymiczny pierwszej lub drugiej generacji. Po jednorazowym wlewie ketaminy poprawę po 7 dniach (redukcję w Skali depresji Hamiltona o $\geq 50\%$) stwierdzono u 27 pacjentów (51%), częściej u mężczyzn (77%) niż u kobiet (43%). Nie wykazano korelacji z rodzajem choroby afektywnej dwubiegunowej, wiekiem początku choroby, długością depresji, obciążeniem rodzinnym chorobą afektywną lub alkoholizmem, nadużywaniem alkoholu ani rodzajem stosowanego leczenia normotymicznego.
Su i wsp. 2017 [45]	Depresja lekooporna (TRD) N = 95	Racemiczna ketamina i.v. (0,2 mg/kg m.c.) vs. racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. placebo	Badanie to wykazało znaczący, zależny od dawki wpływ ketaminy na wyniki w Skali depresji Hamiltona (HAMD). Analiza odpowiedzi ($>50\%$ zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej HAMD w co najmniej 2 dniach między dniem 2. a 5.) również wykazała znaczący efekt zależny od dawki (placebo: 12,5%; ketamina 0,2 mg/kg: 39,1%; ketamina 0,5 mg/kg: 45,8%). Uwzględniono genotypy BDNF.
Grunebaum i wsp. 2018 [46]	Depresja lekooporna (TRD) N = 80	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. midazolam	Dodanie ketaminy dożylną do leczenia przeciwdepresyjnego wykazało istotne klinicznie zmniejszenie myśli samobójczych u pacjentów z depresją w ciągu 24 godzin w porównaniu z midazolamem, częściowo niezależnie od działania przeciwdepresyjnego.
Fava i wsp. 2018 [47]	Depresja lekooporna (TRD) N = 99	Pojedyncza dożylna dawka ketaminy 0,1 mg/kg m.c. (N = 18) vs. pojedyncza dawka ketaminy 0,2 mg/kg m.c. (N = 20) vs. pojedyncza dawka ketaminy 0,5 mg/kg m.c. (N = 22) vs. pojedyncza dawka ketaminy 1,0 mg/kg m.c. (N = 20) vs. pojedyncza dawka midazolamu 0,045 mg/kg (aktywne placebo) (n = 19)	Większe objawy dysocjacyjne i przejściowe wzrosty ciśnienia krwi przy wyższych dawkach. Wyniki sugerują, że istnieją dowody na skuteczność 0,5 mg/kg i 1,0 mg/kg subanestetycznych dawek dożylną ketaminy i brak jasnych lub spójnych dowodów na klinicznie znaczącą skuteczność niższych dawek dożylną ketaminy.

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Phillips i wsp. 2019 [48]	Depresja lekooporna (TRD) N = 41	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. midazolam	W porównaniu z midazolamem pojedyncza infuzja ketaminy wywołała znacznie większe zmniejszenie objawów depresji w pierwotnym punkcie końcowym skuteczności (24 godziny po infuzji). 59% uczestników spełniło kryteria odpowiedzi po wielokrotnych wlewach, z medianą trzech wlewów wymaganych przed osiągnięciem odpowiedzi. Uczestnicy nie odnotowali dalszych zmian w wynikach MADRS podczas cotygodniowych wlewów podtrzymujących.
Ionescu i wsp. 2019 [49]	Depresja lekooporna (TRD) N = 26	6 wlewów ketaminy (0,5 mg/kg m.c. przez 45 minut) vs. placebo z soli fizjologicznej przez 3 tygodnie	Podczas fazy infuzji nie było różnic w nasileniu depresji lub myśli samobójczych między placebo a ketaminą (odpowiednio: $p = 0,47$ i $p = 0,32$). Pod koniec fazy infuzji dwóch pacjentów w grupie ketaminy i jeden w grupie placebo spełniło kryteria remisji depresji. W trzymiesięcznej obserwacji dwóch pacjentów w każdej grupie spełniło kryteria remisji depresji.
Correia-Melo i wsp. 2020 [50]	Depresja lekooporna (TRD) N = 63	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. esketamina i.n. (0,25 mg/kg m.c.)	Esketamina nie była gorsza od ketaminy pod względem TRD 24 godziny po infuzji. Obie terapie były skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane.
Włodarczyk i wsp. 2021 [29]	TRD: MDD = 35 BP = 14	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.) – 8 podań w okresie 4 tygodni	Wyższa częstość zdarzeń niepożądanych (dysocjacja, objawy psychomimetyczne) w grupie z depresją dwubiegunową. Dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji. Widoczny efekt przeciwdepresyjny.
Wilkowska i wsp. 2021 [30]	TRD BP = 13	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.) – 7 podań w okresie 4 tygodni	Dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji. Widoczny efekt przeciwdepresyjny (odpowiedź u 61,5%; remisja u 46,2%).

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Ekstrand i wsp. 2022 [51]	Depresja N = 186	Racemiczna ketamina i.v. (0,5 mg/kg m.c.) vs. terapia elektrowstrząsowa (EW)	Wśród pacjentów otrzymujących EW 63% uzyskało remisję w porównaniu z 46% otrzymującymi wlewy ketaminy (p = 0,026; różnica 95% CI: 2%, 30%). Zarówno ketamina, jak i EW wymagały mediana 6 sesji leczenia w celu wywołania remisji. Poważne i długotrwałe działania niepożądane, w tym przypadki utrzymującej się amnezji, były częstsze po EW, podczas gdy działania niepożądane związane z leczeniem prowadziły do większej liczby rezygnacji z leczenia w grupie ketaminy. Wśród pacjentów z remisją 70% i 63%, z medianą 57 i 61 dni w remisji, nawróciło w ciągu 12 miesięcy odpowiednio w grupach ketaminy i EW (p = 0,52).
Galuszko-Węgielnik i wsp. 2023 [63]	TRD – psychotyczna: MDD = 17 BP = 18	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.) – 8 podań w okresie 4 tygodni	Dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji. Widoczny efekt przeciwdepresyjny.
Wilkowska i wsp. 2024 [34]	TRD BP = 22	Racemiczna ketamina (0,5 mg/kg m.c.) – 8 podań w okresie 4 tygodni	Dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji. Widoczny efekt przeciwdepresyjny oraz efekt antyanhedoniczny.

N – liczebność; p – istotność statystyczna; SD – odchylenie standardowe; CI – przedział ufności; SE – błąd standardowy; d – odchylenie przeciętne; HR – współczynnik ryzyka; HDRS – Skala depresji Hamiltona; MADRS – Skala oceny depresji Montgomery-Åsberg; BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale (Krótka skala oceny psychiatrycznej); QIDS – Quick Inventory of Depressive Symptomatology; SSI – Scale for Suicidal Ideation; YMRS – Young Rating Scale for Mania; CADSS – The Clinician-Administered Dissociative States Scale; PFC – Prefrontal Cortex (kora przedczołowa); TRD – Treatment Resistant-Depression (depresja lekooporna); MDD – Major Depressive Disorder („duża depresja” (jednobiegunowa)); BP – Bipolar Disorder (choroba afektywna dwubiegunowa)

Piśmiennictwo

1. Gałęcki P, Bliźniewska-Kowalska K. *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(1): 7–21. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/115208.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(11): 1905–1917.
3. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. *Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders*. Biol. Psychiatry 2007; 62(11): 1310–1316.

4. Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CRJ, Kawahara R. *Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2006; 30(6): 1155–1158.
5. Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(6): 875–888.
6. Pilc A, Wierońska JM, Skolnick P. *Glutamate-based antidepressants: Preclinical psychopharmacology*. Biol. Psychiatry 2013; 73(12): 1125–1132.
7. Gosek P, Chojnacka M, Świącicki Ł, Bieńkowski P. *Effectiveness of ketamine in depressed patients resistant to ECT or rTMS therapy*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 49–58. Doi: 10.12740/PP/20566.
8. Yip R, Swainson J, Khullar A, McIntyre RS, Skoblenick K. *Intravenous ketamine for depression: A clinical discussion reconsidering best practices in acute hypertension management*. Front. Psychiatry 2022; 13: 1017504. Doi: 10.3389/fpsyt.2022.1017504.
9. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS i wsp. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2000; 47(4): 351–354. Doi: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
10. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N i wsp. *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(2): 113–125. Doi: 10.1177/0706743720970860.
11. Andrade C. *Ketamine for depression, 4: In what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency?* J. Clin. Psychiatry 2017; 78(7): e852–e857. Doi: 10.4088/JCP.17f11738.
12. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, Carlberg L, Popovic A, Spies M i wsp. *Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2017; 21(1): 2–12. Doi: 10.1080/13651501.2016.1254802.
13. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M i wsp. *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(5): 383–399. Doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.
14. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF i wsp.; American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. *A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders*. JAMA Psychiatry 2017; 74(4): 399–405. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0080.
15. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P i wsp. *Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms*. Pharmacol. Rev. 2018; 70(3): 621–660. Doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: Pharmacol. Rev. 2018; 70(4): 879.
16. Zhao X, Venkata SL, Moaddel R, Luckenbaugh DA, Brutsche NE, Ibrahim Li i wsp. *Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 74(2): 304–314. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04198.x.
17. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H i wsp. *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.
18. Marcinowicz P, Więdołcha M, Dębowska W, Dębowska M, Szulc A. *Racemiczna ketamina w leczeniu depresji lekoopornej*. Medycyna Praktyczna. Psychiatria 2024; 1: 52–66.

19. Langmia IM, Just KS, Yamoune S, Müller JP, Stingl JC. *Pharmacogenetic and drug interaction aspects on ketamine safety in its use as antidepressant – Implications for precision dosing in a global perspective*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2022; 88(12): 5149–5165. Doi: 10.1111/bcp.15467. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35863300.
20. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Capiello A i wsp. *Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: Support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists*. Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57(3): 270–276. Doi: 10.1001/archpsyc.57.3.270.
21. Brody SA, Geyer MA, Large CH. *Lamotrigine prevents ketamine but not amphetamine-induced deficits in prepulse inhibition in mice*. Psychopharmacology (Berl.) 2003; 169(3–4): 240–246. Doi: 10.1007/s00213-003-1421-2.
22. Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Bakker IM, Visser BAE, Kamphuis J, Schoevers RA i wsp. *Pharmacodynamic interactions between ketamine and psychiatric medications used in the treatment of depression: A systematic review*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2021; 24(10): 808–831. Doi: 10.1093/ijnp/pyab039. PMID: 34170315; PMCID: PMC8538895.
23. Andrade C. *Ketamine for depression, 5: Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions*. J. Clin. Psychiatry 2017; 78(7): e858–e861. Doi: 10.4088/JCP.17f11802. PMID: 28858450.
24. 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. Epub 2020 Sep 23. Erratum in: J. Affect. Disord. 2020 Nov 20; PMID: 33022440; PMCID: PMC7704936.
25. Jawad MY, Qasim S, Ni M, Guo Z, Di Vincenzo JD, d’Andrea G i wsp. *The role of ketamine in the treatment of bipolar depression: A scoping review*. Brain Sci. 2023; 13(6): 909. Doi: 10.3390/brainsci13060909.
26. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche Ne, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. *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. Doi: 10.1001/Archgenpsychiatry.2010.90. Pmid: 20679587; Pmcid: Pmc3000408.
27. Fancy F, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Chau EH, Sethi R, Husain MI i wsp. *Real-world effectiveness of repeated ketamine infusions for treatment-resistant bipolar depression*. Bipolar Disord. 2023; 25(2): 99–109. Doi: 10.1111/bdi.13284.
28. Wilkowska A, Szałach Ł, Słupski J, Wielewicka A, Czarnota M, Gałuszko-Węgielnik M i wsp. *Affective switch associated with oral, low dose ketamine treatment in a patient with treatment resistant bipolar I depression. Case report and literature review*. Front. Psychiatry 2020; 11: 516. Doi: 10.3389/fpsy.2020.00516.
29. Włodarczyk A, Cubała WJ, Gałuszko-Węgielnik M, Szarmach J. *Central nervous system-related safety and tolerability of add-on ketamine to antidepressant medication in treatment-resistant depression: Focus on the unique safety profile of bipolar depression*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2021; 11: 20451253211011021. Doi: 10.1177/20451253211011021.
30. Wilkowska A, Włodarczyk A, Gałuszko-Węgielnik M, Wiglusz MS, Cubała WJ. *Intravenous ketamine infusions in treatment-resistant bipolar depression: An open-label naturalistic observational study*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2021; 17: 2637–2646. Doi: 10.2147/NDT.S325000.
31. Wilkowska A, Szałach Ł, Cubała WJ. *Ketamine in bipolar disorder: A review*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020; 16: 2707–2717. Doi: 10.2147/NDT.S282208.
32. Gałuszko-Węgielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Wilkowska A, Cubała WJ. *Short term ketamine treatment in patient with bipolar disorder with comorbidity with borderline person-*

- ality disorder: Focus on impulsivity. *World J. Biol. Psychiatry* 2023; 24(9): 849–853. Doi: 10.1080/15622975.2023.2227901.
33. Wilkowska A, Cubała WJ. *Short-term ketamine use in bipolar depression: A review of the evidence for short-term treatment management*. *Front. Psychiatry* 2023; 14: 1322752. Doi: 10.3389/fpsy.2023.1322752.
 34. Wilkowska A, Wiglusz MS, Arciszewska-Leszczuk A, Gałuszko-Węgielnik M, Cubała WJ. *Anhedonia in bipolar depression treated with ketamine*. *Bipolar Disord.* 2024; 26(4): 356–363. Doi: 10.1111/bdi.13409.
 35. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. *Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients*. *Anesth. Analg.* 2002; 95(1): 114–118. Doi: 10.1097/00000539-200207000-00020.
 36. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63(8): 856–864. Doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856.
 37. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A i wsp. *Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial*. *Biol. Psychiatry* 2012; 71(11): 939–946. Doi: 10.1016/J.Biopsych.2011.12.010. Epub 2012 Jan 31. Pmid: 22297150; Pmcid: Pmc3343177.
 38. Sos P, Klirova M, Novak T, Kohutova B, Horacek J, Palenicek T. *Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression*. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2013; 34(4): 287–293.
 39. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM i wsp. *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial*. *Am. J. Psychiatry* 2013; 170(10): 1134–1142. Doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
 40. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H i wsp. *Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: Results from a randomized, placebo-controlled 4-week study*. *Psychol. Med.* 2016; 46(3): 623–635. Doi: 10.1017/S0033291715002159.
 41. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P i wsp. *A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression*. *Am. J. Psychiatry* 2016; 173(8): 816–826. Doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
 42. Li CT, Chen MH, Lin WC, Hong CJ, Yang BH, Liu RS i wsp. *The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study*. *Hum. Brain Mapp.* 2016; 37(3): 1080–1090. Doi: 10.1002/hbm.23085.
 43. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE i wsp. *Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial*. *Bipolar Disord.* 2017; 19(3): 176–183. Doi: 10.1111/bdi.12487.
 44. Rybakowski JZ, Permoda-Osip A, Bartkowska-Sniatkowska A. *Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression*. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2017; 21(2): 99–103.
 45. Su TP, Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Gueorguieva R i wsp. *Dose-related effects of adjunctive ketamine in Taiwanese patients with treatment-resistant depression*. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(13): 2482–2492. Doi: 10.1038/npp.2017.94. Epub 2017 May 11. Erratum in: *Neuropsychopharmacology.* 2019; 44(3): 655–656. PMID: 28492279.
 46. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS i wsp. *Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial*. *Am. J. Psychiatry* 2018; 175(4): 327–335. Doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.

47. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C i wsp. *Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD)*. *Mol. Psychiatry* 2020; 25(7): 1592–1603. Doi: 10.1038/s41380-018-0256-5. Epub 2018 Oct 3. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2019; PMID: 30283029; PMCID: PMC6447473.
48. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A i wsp. *Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial*. *Am. J. Psychiatry* 2019; 176(5): 401–409. Doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070834. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30922101.
49. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB i wsp. *Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial*. *J. Affect. Disord.* 2019; 243: 516–524. Doi: 10.1016/j.jad.2018.09.037.
50. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G i wsp. *Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study*. *J. Affect. Disord.* 2020; 264: 527–534. Doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31786030.
51. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, Nordanskog P, Åkeson J i wsp. *Racemic ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for unipolar depression: A randomized, open-label, non-inferiority trial (KetECT)*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2022; 25(5): 339–349. Doi: 10.1093/ijnp/pyab088.
52. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska Mazur J, Murawiec S, Rymaszewska J, Cubała WJ i wsp. *Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – Guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry*. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(2): 235–259. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/132496.
53. Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, Rot aan het M i wsp. *Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression*. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(4): 250–256.
54. Szarmach J, Cubała WJ, Włodarczyk A, Wiglusz MS. *Short-term ketamine administration in treatment-resistant depression: Focus on cardiovascular safety*. *Psychiatr. Danub.* 2019; 31(Suppl 3): 585–590.
55. Rodrigues NB, McIntyre RS, Lipsitz O, Lee Y, Cha DS, Nasri F i wsp. *Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence*. *Expert Opin. Drug Saf.* 2020; 19(8): 1031–1040.
56. Parikh SV, Lopez D, Vande Voort JL, Rico J, Achtyes E, Coryell W i wsp.; Bio-K Study Team. *Developing an IV ketamine clinic for treatment-resistant depression: A primer*. *Psychopharmacol. Bull.* 2021; 51(3): 109–124. PMID: 34421148; PMCID: PMC8374924.
57. Rot aan het M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS i wsp. *Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression*. *Biol. Psychiatry* 2010; 67(2): 139–145.
58. Smith-Apelboom SY, Veraart JK, Spijker J, Kamphuis J, Schoevers RA. *Maintenance ketamine treatment for depression: A systematic review of efficacy, safety, and tolerability*. *Lancet Psychiatry* 2022; 9(11): 907–921. Doi: 10.1016/S2215-0366(22)00317-0.
59. Ketamin-Infusion-for-Treatment-Resistant-Depression. https://www.mirecc.va.gov/visn19/cpg/recs/10/resources/Ketamin-Infusion-for-Treatment-Resistant-Depression_Rev-Feb-2022_508.pdf (dostęp: styczeń 2024).

60. Nikayin S, Murphy E, Krystal JH, Wilkinson ST. *Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression*. *Expert Opin. Drug Saf.* 2022; 21(6): 777–787. Doi: 10.1080/14740338.2022.2066651.
61. Feifel D, Dadiomov D, Lee KC. *Safety of repeated administration of parenteral ketamine for depression*. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13(7): 151. Doi: 10.3390/ph13070151.
62. Ketamina – Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).
63. Gałuszko-Węgielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Wiglusz MS, Cubała WJ, Pastuszak M. *Central nervous system-related safety and tolerability of add-on ketamine to standard of care treatment in treatment-resistant psychotic depression in patients with major depressive disorder and bipolar disorder*. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1214972. Doi: 10.3389/fnins.2023.1214972.
64. Chang M, Juruena MF, Young AH. *Ketamine cystitis following ketamine therapy for treatment-resistant depression – Case report*. *BMC Psychiatry* 2024; 24(1): 9. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05468-3>.
65. Bayes A, Short B, Zarate CA, Park L, Murrrough JW, McLoughlin DM i wsp. *The Ketamine Side Effect Tool (KSET): A comprehensive measurement-based safety tool for ketamine treatment in psychiatry*. *J. Affect. Disord.* 2022; 308: 44–46. Doi: 10.1016/j.jad.2022.04.020.
66. Short B, Dong V, Gálvez V, Vulovic V, Martin D, Bayes AJ i wsp. *Development of the Ketamine Side Effect Tool (KSET)*. *J. Affect. Disord.* 2020; 266: 615–620. Doi: 10.1016/j.jad.2020.01.120.
67. Jelovac A, McCaffrey C, Terao M, Shanahan E, Mohamed E, Whooley E i wsp. *Study protocol for ketamine as an adjunctive therapy for major depression (2): A randomised controlled trial (KARMA-Dep [2])*. *BMC Psychiatry* 2023; 23: 850. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05365-9>.
68. Lipsitz O, McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y, Gill H, Subramaniapillai M i wsp. *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.* 2022; 27(3): 322–330. Doi: 10.1017/S1092852920002102.
69. Pochwat B, Krupa AJ, Siwek M, Szewczyk B. *New investigational agents for the treatment of major depressive disorder*. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2022; 31(10): 1053–1066. Doi: 10.1080/13543784.2022.2113376.

Adres: Piotr Gałecki

e-mail: piotr.galecki@umed.lodz.pl

Katarzyna Bliźniewska-Kowalska

e-mail: katarzyna.blizniewska-kowalska@umed.lodz.pl

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159

Otrzymano: 8.03.2024

Zrecenzowano: 14.03.2024

Otrzymano po poprawie: 25.03.2024

Przyjęto do druku: 9.05.2024

Załącznik

Karta zabiegu
Formularz zgody
Pieczęćka jednostki/oddziału

KARTA ZABIEGU

LECZENIE WLEWAMI DOŻYLNymi KETAMINY

Nr wlewu:

Data:

Lekarz kierujący (psychiatra):

Dane pacjenta:

Imię i nazwisko:

PESEL:

Nr książki głównej:

Rozpoznanie:

Masa ciała: kg

Wzrost: cm

BMI =

Parametry wyjściowe:

RR: HR: SpO₂:

Dane lekarza anestezjologa przeprowadzającego zabieg:

Dawka ketaminy*:

Godzina rozpoczęcia wlewu (T)*: Godzina zakończenia wlewu (T+40 min)*:

Czas	RR	HR	SpO ₂	Objawy niepożądane (+ zastosowanie dodatkowych leków)*
T+10 min				
T+20 min				
T+30 min				
T+40 min (po zakończeniu wlewu)				
T+80 min (40 min po zakończeniu wlewu)				
T+120 min (80 min po zakończeniu wlewu)				
T +160 min (2 godziny po zakończeniu wlewu)				

Godzina zakończenia monitorowania pacjenta*:

Pielęgniarka nadzorująca pacjenta:

* wypełnia lekarz anestezjolog

Informacja dla Pacjenta dotycząca leczenia dożylnymi wlewami ketaminy

Niniejszy formularz zawiera informacje na temat stosowania wlewów dożylnych ketaminy w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Ketamina od lat jest stosowana jako środek znieczulający. Stosowanie ketaminy w niższych, tzw. subanestetycznych dawkach w leczeniu depresji jest nowym, pozarejestrowanym jej zastosowaniem. Zazwyczaj stosuje się ją w sytuacji, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Chociaż ketamina nie jest formalnie zarejestrowana w tym wskazaniu, istnieje obecnie wiele badań, które pokazują, że może ona stanowić skuteczną i szybką opcję leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej. Korzyści mogą pojawić się już po jednym zabiegu, choć zazwyczaj początkowy cykl kilku zabiegów jest wymagany do uzyskania silniejszej odpowiedzi. Jeśli uzyska się poprawę w zakresie redukcji objawów depresji po początkowym kursie terapii ketaminą, pacjent może otrzymać dalsze leczenie podtrzymujące. W trakcie stosowania wlewów dożylnych z ketaminy zaleca się kontynuowanie dotychczasowej farmakoterapii (zarówno lekami przeciwdepresyjnymi, jak i stabilizatorami nastroju) i psychoterapii, ponieważ terapia ketaminą działa najlepiej, gdy jest częścią zintegrowanego programu leczenia. Uczestniczenie w projekcie jest dobrowolne, a odmowa i wycofanie zgody na udział w badaniu, bez podania powodu, jest możliwe w każdym momencie. Nie niesie to za sobą żadnych konsekwencji.

Proces kwalifikacji: przed rozpoczęciem leczenia ketaminą dożylną lekarz psychiatra oceni wskazania oraz przeciwwskazania do jej stosowania, oceni nasilenie objawów depresji oraz zleci: zestaw badań laboratoryjnych (w tym badanie betaHCG oraz badanie moczu na obecność narkotyków), elektrokardiogram, pomiar ciśnienia tętniczego, tętna, wzrostu oraz wagi (w celu oceny BMI). Każdy Pacjent będzie skonsultowany przez lekarza internistę w celu dokładnej oceny stanu klinicznego.

Ważne: Pacjent nie może spożywać posiłków w okresie 6 godzin przed podaniem ketaminy. Pacjent może pić klarowne płyny do 2 godzin przed podaniem ketaminy (klarowny płyn, czyli woda, klarowne roztwory glukozy, ale nie kawa, herbata, soki, mleko).

Procedura: godzinę przed rozpoczęciem wlewu pielęgniarka lub inny wykwalifikowany specjalista założy Pacjentowi obwodową drogę dożylną (venflon). Przeprowadzi także następujące badania: pomiar ciśnienia tętniczego, tętna, saturacji, badanie skalą CADSS (dla stanu dysocjacji) – jako pomiary wyjściowe. Bezpośrednio przed rozpoczęciem procedury Pacjent będzie konsultowany przez lekarza anestezjologa.

Pod warunkiem, że parametry życiowe będą w granicach normy, a badanie moczu na obecność narkotyków i testy ciążowe będą negatywne, Pacjent otrzyma ketaminę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała we wlewie dożylnym z użyciem pompy infuzyjnej przez 40 minut. W wypadku Pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała >30 kg/m² sugeruje się obliczenie dawki na podstawie należnej masy ciała pacjenta, a nie rzeczywistej masy ciała.

Podczas całego 40-minutowego wlewu Pacjent będzie pozostawał pod opieką anestezjologa. Będzie monitorowany pod kątem sedacji, dysocjacji i innych możliwych zdarzeń niepożądanych. Co 10 minut będzie dokonywana ocena parametrów życiowych (ciśnienie tętnicze, tętno, saturacja).

Częste działania niepożądane, ryzyko wystąpienia większe niż 1% i mniejsze niż 10%:

- halucynacje;
- żywe sny i koszmary senne;
- nudności i wymioty;
- zwiększone wydzielanie śliny;
- zawroty głowy;
- niewyraźne widzenie;
- zwiększone tętno i ciśnienie krwi podczas wlewu;
- depersonalizacja/derealizacja podczas wlewu;
- zmiana zdolności motorycznych.

Objawy te ustępują po przerwaniu wlewu. Jeśli są one poważne, w celu ich złagodzenia można zastosować inny lek, np. środek uspokajający.

Niezbyt częste działania niepożądane, ryzyko ich wystąpienia jest większe niż 0,1% i mniejsze niż 1%, obejmują także: wysypkę, podwójne widzenie, ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone ciśnienie w gałce ocznej, gwałtowne ruchy ramion przypominające drgawki.

Pacjent będzie pozostawał pod nadzorem medycznym minimum 2 godziny po zakończeniu wlewu ketaminy. Przed wypisem Pacjent musi powrócić do stabilnego stanu medycznego (w tym psychicznego). Ze względu na psychozomimetyczne i poznawcze działanie ketaminy Pacjent musi opuścić gabinet zabiegowy w towarzystwie innej osoby ze standardowymi instrukcjami, aby nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać sprzętu lub ciężkich maszyn przez resztę dnia.

Obecnie najczęściej zaleca się stosowanie ketaminy dożyłnej w schemacie 2 do 3 razy w tygodniu przez okres 3 tygodni. Po tym okresie lekarz określa odpowiedź na leczenie i zasadność kontynuacji leczenia ketaminą (faza podtrzymująca). W fazie podtrzymującej częstość infuzji powinna wynosić raz w tygodniu do raz na 4 tygodnie, a celem jest wydłużenie odstępu między infuzjami do jak najdłuższego czasu (zwykle co miesiąc), jeśli utrzymuje się remisja objawów depresji. Należy to zindywidualizować na podstawie odpowiedzi pacjenta, tolerancji i preferencji/dostępności. Okres całkowitego leczenia nie powinien trwać dłużej niż 1 rok.

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY PACJENTA NA LECZENIE DOŻYLNymi WLEWAMI KETAMINY

Ja (imię i nazwisko).....
oświadczam, że otrzymałam/otrzymałem i zapoznałam/zapoznałem się z treścią informacji dla Pacjenta. Przeprowadzająca/przeprowadzający badanie udzieliła/udzielił mi wyczerpujących odpowiedzi na moje pytania. Jestem wystarczająco poinformowana/poinformowany.

TAK NIE

Zostałam poinformowana/zostałem poinformowany, że leczenie zaburzeń depresyjnych dożylnymi wlewami ketaminy jest leczeniem „off-label”, tzn. poza wskazaniami rejestracyjnymi leku, ale zgodnym z aktualną wiedzą medyczną i standardami wydanymi przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii.

TAK NIE

Świadomie i dobrowolnie wyrażam zgodę na leczenie dożylnymi wlewami ketaminy oraz wiem, że mogę wycofać swoją zgodę w dowolnej chwili bez wpływu na opiekę lekarską, jakiej będę potrzebować.

TAK NIE

Podpisy: Data