

Ketamine and esketamine for treatment of mood disorders: literature review

Austėja Rimkutė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Hospital, Department of Psychiatry, Kaunas, Lithuania

Abstract

Introduction. Traditional antidepressants act on serotonin, noradrenaline, and dopamine receptors. Improvement in symptoms is usually observed in 6-8 weeks after initiating the treatment. Furthermore, treatment-resistant depression is prevalent in one third of the cases. Depression treatment would benefit greatly from a medication that would induce a faster response. For this reason, there is a rising interest in ketamine. Ketamine has been used as an anesthetic for a few decades now. It was noticed that ketamine also has a fast-acting antidepressant effect. Ketamine is a racemic mixture made of (S)-ketamine (esketamine) and (R)-ketamine. Racemic ketamine was patented in 1963 while esketamine is a new medication that was registered in European Union in 2019. Ketamine is prescribed for depression off-label, meanwhile esketamine is an approved medication for treatment resistant depression. At the moment, there isn't a consensus on the role of ketamine and esketamine in psychiatry, on which medication is more effective and safer in treatment of mood disorders, and which one has a greater extent of use (e.g., effective for bipolar disorder).

Aim: to analyze recent publications on ketamine and esketamine and to prepare a comparison on pharmacodynamics, efficacy, safety, unwanted side effects and scope of use of ketamine versus esketamine.

Materials and methods. 20 research publications were selected from PubMed, ScienceDirect and Wiley Online Library electronic journals using keywords “ketamine” AND “esketamine” AND “depression” OR “suicide ideation” OR “bipolar disorder”. All included studies were published between 2016 and 2022.

Results. A thorough comparison between ketamine and esketamine as well as some prescribing recommendations were presented.

Keywords: ketamine, esketamine, treatment resistant depression, suicide ideation.

Afektinių sutrikimų gydymas ketaminu ir esketaminu: literatūros apžvalga

Austėja Rimkutė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė, Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Paskyrus tradicinius serotonino, noradrenalino ir dopamino receptorius veikiančius antidepresantus depresija sergantiems pacientams, pilnas terapinis atsakas nustatomas tik po 6–8 savaitių nuo vartojimo pradžios. Be to, trečdalis pacientų serga gydymui atsparia depresijos forma. Depresijos gydymui būtų ypač naudingas medikamentas, kuris veiktų greičiau bei efektyviau. Dėl šios priežasties didėja susidomėjimas ketaminu. Ketaminas kelis dešimtmečius buvo naudojamas kaip anestetikas, tačiau pastebėta, kad jis taip pat turi išskirtinai greitą antidepresinį poveikį. Ketaminas yra raceminis mišinys, lygiomis dalimis sudarytas iš (S)–ketamino (esketamino) ir (R)–ketamino. Raceminis ketaminas buvo patentuotas 1963 m., o ketamino sudedamoji dalis, esketaminas, yra naujas preparatas, Europos Sąjungoje įregistruotas 2019 m. Ketaminas depresijai gydyti skiriamas ne pagal oficialias indikacijas, tuo tarpu esketaminas yra patvirtintas medikamentas atsparios depresijos gydymui. Šiuo metu nėra vieningos nuomonės apie preparatų reikšmę psichiatrijoje, apie tai, kuris preparatas yra efektyvesnis bei saugesnis gydant nuotaikos sutrikimus, ir taip pat, kuris preparatas turi platesnes panaudojimo galimybes (pvz. bipolinio sutrikimo gydymui).

Tyrimo tikslas: remiantis naujausiomis mokslinėmis publikacijomis, palyginti ketamino ir esketamino farmakodinamiką, efektyvumą, saugumą, sukeltus šalutinius reiškinius ir panaudojimo galimybes.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta 20 mokslinių straipsnių apžvalga PubMed, ScienceDirect ir Wiley Online Library elektroniniuose žurnaluose. Naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: „ketamine“ AND „esketamine“ AND „depression“ OR „suicide ideation“ OR „bipolar disorder“. Atrinkti straipsniai, publikuoti anglų kalba nuo 2016 iki 2022 metų.

Tyrimo rezultatai. Atlikus literatūros analizę, pateiktas ketamino ir esketamino palyginimas, medikamentų skyrimo rekomendacijos.

Raktažodžiai: ketaminas, esketaminas, gydymui atspari depresija, suicidinės mintys.

1. Įvadas

Depresija – vienas dažniausiai pasireiškiančių psichinių sutrikimų [1]. Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis, 2020 m. Lietuvoje depresija sirgo 23 iš 1000 gyventojų [2]. Lietuvoje depresijai gydyti naudojami mononeurotransmitterius veikiantys antidepresantai (pvz. selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), tricikliai ir kt.) [3]. Skirtingos antidepresantų grupės reguliuoja serotonino ir / arba noradrenalino, o kai kurios ir dopamino apykaitą neurosinapsėse. Antidepresantų poveikis yra gana lėtas: pradinis terapinis atsakas nustatomas po 2 savaičių gydymo, o pilnas atsakas tikėtinas po 6–8 savaičių vaisto vartojimo [4]. Be to, nustatyta, kad apie trečdalis pacientų yra rezistentiški gydymui ir remisijos nepasiekia [5]. Tradicinių monoaminų neurotransmitterius reguliuojančių antidepresantų trūkumai rodo poreikį vaistui, kuris pasižymėtų greitesne veikimo pradžia ir didesniu efektyvumu.

Dėl šių priežasčių šiuo metu didėja susidomėjimas ketaminu, 1962 m. atrastu anestetiku, pasižyminčiu greitu antidepresiniu veikimu. Ketaminas yra raceminis mišinys, lygiomis dalimis sudarytas iš dviejų enantiomerų: (R)–ketamino ir (S)–ketamino (esketamino). Enantiomerai turi tokį patį atomų grupių skaičių ir tipą, bet skirtingai išsidėsto erdvėje [1]. Ne taip, kaip tradiciniai antidepresantai, kurių dauguma veikia mononeuromediatorius (serotoniną, noradrenaliną, dopaminą), ketaminas yra glutamaterginių N-metil-D-aspartato receptorių (NMDAR) antagonistas [1]. Manoma, kad jis veikia ne tik glutamato sistemą, bet ir gama–

aminobutirinės rūgšties (GABA), opioidinius receptorius, nikotininius ir kitus, didina sinapsių plastiškumą. Pastebėta, kad tiek žmonėms, tiek gyvūnams padidėjusi sinapsinio glutamato koncentracija koreliuoja su pasireiškiančiais depresijos simptomais [6].

2019 m. Europos Sąjungoje buvo įregistruotas intranasalinis esketamino preparatas. Patvirtinta jo indikacija atsparios depresijos gydymui, kai terapinis efektas nėra pasiektas išmėginus 2 skirtingų grupių mononeurotransmitterius veikiančius antidepresantus [7]. Jungtinėse Amerikos Valstijose ir kt. šalyse praktikuojamas ir gydymas (R,S)-ketamino infuzijomis. Tiesa, patvirtintų indikacijų (R,S)-ketaminu gydyti depresiją nėra, tad depresija ketaminu gydoma ne pagal indikacijas (angl. *off-label*). Pagrindinės patvirtintos ketamino indikacijos – anestezija ir skausmo malšinimas [8].

Šiame straipsnyje bus lyginamos (R,S)–ketamino (ketamino) ir (S)–ketamino (esketamino) ypatybės: formos, farmakokinetika, farmakodinamika, efektyvumas, saugumas, šalutiniai reiškiniai. Bus apžvelgti 20 anglų kalba rašytų mokslinių straipsnių, 2016–2022 m. publikuotų PubMed, ScienceDirect ir Wiley Online Library elektroniniuose žurnaluose.

2. Farmakokinetika ir farmakodinamika

Ketaminas depresijai gydyti yra skiriamas subterapinėmis anestezijos dozėmis [9]. Dažniausiai ketaminas skiriamas intraveniškai, bet gali būti paskirtas vartoti peroraliai ar leidžiamas į raumenį. Nustatyta, kad antidepresiniu poveikiui sukelti tinka 40 minučių 0,5 mg/kg ketamino infuzija. Nesant pakankamai atsakui, galima skirti ir 0,75–1 mg/kg ketamino dozę [10].

Intraveniškai ketamino bioprieinamumas yra 93 proc., peroraliai – 20 proc. dėl metabolizmo kepenyse [10]. Ketamino pasisavinimas per nosį yra apie 50 proc.

Tik 10–30 proc. ketamino jungiasi su plazmos baltymu. Ketamino eliminacijos pusperiodis yra 2–3 valandos (12–20 ml/min/kg klirensas).

Esketamino preparatas vartojamas purškalo į nosį forma [11]. Vartojama 28–84 mg dozė du kartus per savaitę, po to dozė mažinama iki vieno karto per dvi savaites.

Patekęs į nosies ertmę esketaminas yra greitai pasisavinamas, kraujotakoje aptinkamas 7 minutės po pavartojimo. Panašiai kaip ketamino, per nosį yra pasisavinama 48 proc. esketamino, o peroraliai – 14 proc.

Dializės rezultatai rodo, kad kaip ir ketamino, palyginus nedidelis kiekis (43–45 proc.) esketamino kraujo plazmoje transportuojami prisijungę prie baltymo.

Maksimali esketamino koncentracija plazmoje stebėta vidutiniškai po 0,67 val., 84 mg preparato skyrus intranazaliai. Esketaminas metabolizuojamas kepenyse. Didžioji dalis (86–78 proc.) esketamino yra pašalinama su šlapimu, kita dalis – per išmatas.

Esketamino pasiskirstymo tūris didesnis nei raceminio ketamino [12]. Be to, raceminiame mišinyje esantis (R)–ketaminas ir (S)–ketaminas lėtina vienas kito metabolizaciją.

Esketaminas 2–3 kartais stipriau jungiasi prie opioidinių receptorių nei ketaminas. Esketaminas taip pat dvigubai stipriau nei ketaminas veikia kaip muskarilinių receptorių blokatorius.

Nustatyta, kad esketaminas pasižymi dvigubai stipresniu anestetiniu poveikiu nei raceminis ketaminas, ir 3 kartais stipresniu efektu nei (R)–

ketaminas. Esketaminas taip pat yra stipresnis analgetikas, lyginant su ketaminu.

3. Ketamino ir esketamino efektyvumas

2021 m. Siegel ir bendraautorių atliktos sisteminės apžvalgos duomenimis, lyginant su placebo, per 24 valandas po paskyrimo esketaminas visuose trijuose įtrauktuose atsitiktinių imčių tyrimuose reikšmingai sumažino depresijos simptomus [13]. Tačiau suicidinę simptomatiką esketaminas ir placebo veikė vienodai.

2018 m. atliktame Grunebaum ir bendraautorių tyrime 80 dalyvių, kuriems buvo diagnozuota depresija ir aktyvios suicidinės mintys, buvo padalinti į dvi grupes [14]. Viena grupė buvo gydoma intraveninėmis ketamino infuzijomis, o kontrolinė grupė – midazolamu. 24 valandos po paskyrimo ketaminą gavę tiriamieji pasižymėjo reikšminga suicidinių minčių redukcija ir sumažėjusiu depresiškumu. Išliekantis klinikinis atsakas stebėtas ir po 6 savaitių nuo paskutinės ketamino infuzijos.

2020 m. Joanna ir bendraautorių metaanalizės duomenimis, monoterapija vienkartinė ketamino infuzija buvo veiksmingesnė nei placebo pirmas 3–4 dienas, vėliau efektyvumas nesiskyrė nuo placebo [15]. Kai ketaminas buvo skirtas kaip peroralinio antidepresanto augmentacija, terapinis ketamino poveikis išliko ilgiau – iki 7 dienų. Skiriant pakartotines ketamino infuzijas, reikšmingas terapinis poveikis nustatytas ir po 2–3 savaitių nuo gydymo pradžios. Šie rezultatai koreliuoja su gamintojų nurodymu esketaminą skirti kartu su peroraliniu (SSRI arba SNRI grupės) antidepresantu ir pakartotinai – iš pradžių 2 kartus per savaitę, po mėnesio kas 1–2 savaites [12].

2016 m. Ionescu su bendraautoriais atliko atsiktiktinių imčių tyrimą, kuriame lygino antisuicidinį ketamino poveikį tarp tiriamųjų, sergančių depresija, ir tiriamųjų, sergančių nerimastinga depresija (angl. *anxious depression*) [16]. Visiems tiriamiesiems buvo nustatyta ilgą laiką besitęsiančios suicidinės mintys bei ketinimai. Tiriamieji gavo 0,5 mg/kg per 45 minutes ketamino infuzijas (6 infuzijas 2 savaitių laikotarpyje) arba placebo. Nustatyta, kad nerimastinga depresija sergantiems tiriamiesiems, kuriems buvo skirtas ketaminas, žymiai labiau sumažėjo suicidinės mintys bei ketinimai, nei tiriamiesiems, kurie sirgo tik depresija, arba tiems, kuriems buvo skirtas placebo. Be to, nerimastinga depresija sergantiems dalyviams geriau redukovosi depresiškumo simptomatika.

2020 m. Fernanda ir bendraautoriai lygino ketamino ir esketamino efektyvumą tarpusavyje [17]. Atsiktiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo duomenimis, praėjus 72 valandoms po paskyrimo, 0,5 mg/kg ketamino infuzija gydytoje atsparia depresija sergančių tiriamųjų grupėje 39,3 proc. dalyvių patyrė remisiją, o 0,25 mg/kg intranazaline esketamino doze – 35,5 proc. Po 7 dienų ketamino grupėje remisijos dažnis buvo 41,4 proc., o esketaminu gydytų tiriamųjų grupėje – 28,1 proc. Tyrime buvo pasirinkta dvigubai mažesnė esketamino nei ketamino dozė, nes esketaminas sudaro pusę raceminio ketamino mišinio (norėta išlaikyti ekvivalentų esketamino kiekį abiejuose preparatuose).

4. Bipolinio sutrikimo gydymas

Grunebaum ir bendraautoriai ištyrė ketamino antisuicidinį poveikį bipoliu sutrikimu sergančių tiriamųjų grupėje [18]. Ketamino infuziją

gavusių dalyvių suicidinė rizika buvo mažesnė nei tų, kuriems buvo skirtas midazolamas. Tiesa, per pirmą parą skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas, tačiau po pirmos paros, 1 savaitės ir 5 savaitių stebėtas reikšmingas ketamino pranašumas lyginant su midazolamo kontrole.

Anees ir bendraautoriai 2021 m. publikavo sisteminę apžvalgę ir metaanalizę, kurioje lygino esketamino ir ketamino efektyvumą depresijos ir bipolinio sutrikimo gydyme [19]. Metaanalizės duomenimis, intraveninis ketaminas pasižymėjo geresniu terapiniu atsaku, daugiau tiriamųjų pasiekė remisiją, taip pat mažiau dalyvių pasitraukė iš tyrimų dėl nepageidaujamų šalutinių reakcijų. Tačiau autorių teigimu, nors rezultatai rodo intraveninio ketamino pranašumą prieš intranazalinį esketaminą, tyrimai, atlikti su esketaminu buvo ilgesnės trukmės bei didesnės apimties. Be to, dėl ganėtinai trumpo ketamino ir esketamino veikimo, ketamino terapinis pranašumas nebuvo statistiškai reikšmingas praėjus 4 savaitėms po gydymo.

Autoriai rekomenduoja intraveninį ketaminą rinktis gydant bipolinio sutrikimo depresijos epizodus. Šiuo metu trūksta duomenų apie esketamino efektyvumą gydant bipolinį sutrikimą. Taip pat autoriai akcentuoja, kad visuose į metaanalizę įtrauktuose tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys atspariomis afektinių sutrikimų formomis (anamnezėje nesėkmingai taikytas gydymas antidepresantais, antipsichotikais ir / ar nuotaikos stabilizatoriais). Trūksta informacijos, kaip ketaminas ir esketaminas veikia gydymui nerezistentiškas depresijos ar bipolinio sutrikimo formas.

5. Poveikis neurokognityvinėms funkcijoms

Lucas su bendraautorais atliktame atsitiktinių imčių randomizuotame dvigubai aklame tyrime nagrinėtas ketamino ir esketamino poveikis neurokognityvinėms funkcijoms [20]. Buvo tirti gydymui atsparia depresija sergantys pacientai. Kognityvinės funkcijos (mąstymo greičio, planavimo, ilgalaikė bei trumpalaikė atmintis ir kt.) vertintos psichologiniais testais iškart po preparatų paskyrimo, praėjus 24 valandoms ir 7 dienoms.

Psichologinių testų rezultatai nesiskyrė tarp grupių, išskyrus vieną testą – Corsi kubelio tepingo užduotį, skirtą įvertinti darbinę erdvinę atmintį (ketaminą gavusių dalyvių grupė testą atliko geriau) [20]. Po 24 valandų nuo vaisto skyrimo abu medikamentai žymiai pagerino tiriamųjų kognityvinius gebėjimus, efektas išliko ir po 7 dienų. Autorių nuomone, (R)–ketaminas, randamas raceminio ketamino sudėtyje, galimai daro didesnę teigiamą poveikį erdvinei atminčiai nei esketaminas. Autoriai nurodo ir tyrimo trūkumą – tiriamieji atliko tuos pačius psichologinius testus kelis kartus, užduočių išmokimas galėjo iškreipti rezultatus.

6. Ketamino ir esketamino saugumas bei neurotoksiškumas

Nustatyta, kad didelės ketamino ir esketamino dozės pasižymi neurotoksišku veikimu. Tyrimas su graužikais parodė, kad didelės ketamino dozės sukelia neuronų mitochondrijų irimą [12]. Vis dėlto skiriant ketaminą terapinėmis dozėmis ląstelių pažeidimas praėjus 24 val. po preparato skyrimo nebuvo nustatoma.

Tyrimai su primatais rodo, jog 3 mėnesius kasdien skirta 1 mg/kg ketamino infuzija sukėlė neuronų ataugų destruktiją fronto–talamo–

temporalinėse srityse ir padidino ląstelių žūtį prefrontalinėje žievėje [12].

Gydymas ketaminu ir esketaminu pasižymi piktnaudžiavimo vaistu rizika. Klinikinių tyrimų su esketaminu metu dalyviai išsakė euforijos, apsvaigimo, haliucinacijų simptomatiką [21]. Magnetinio rezonanso tyrimo rezultatai parodė, kad priklausomybę turintys žmonės, piktnaudžiaujantys ketaminu rekreaciniais tikslais (didelėmis dozėmis), pasižymėjo žievine atrofija frontalinėse, parietalinėse ir pakaušio srityse. Šie patologiniai pokyčiai tiriamiesiems nustatyti po 2–4 metų ketamino vartojimo. Dėl to turi būti užtikrinta, jog pacientai negalėtų esketamino ar ketamino dozuoti patys, laikyti preparato namie. Tiek esketamino nosies purškalas, tiek ketamino infuzijos atliekamos tik gydymo įstaigoje ir gydytojo priežiūroje [11].

7. Ketamino ir esketamino šalutinės nepageidaujamos reakcijos

Tiek ketaminas, tiek esketaminas gali sukelti disociatyvumo būklę ir suvokimo sutrikimus [11]. Po vaisto pavartojimo gali pasireikšti iškreiptas laiko ir erdvės pojūtis, dezorientacija, sensorinių pojūčių sustiprėjimas. Nustatyta, kad disociacija pasireiškė 27 proc. tiriamųjų per pirmas 90 minučių po esketamino paskyrimo. Gydymo eigoje, vaistą skyrus pakartotinai, šie simptomai mažėjo. Paskyrus 40 min. trukmės intraveninę ketamino infuziją, disociacijos ir psichomimetiniai simptomai pacientams atsirado per pirmas 10 minučių ir, pasibaigus infuzijai, redukovosi per sekančias 40 min. Iliuzijos bei pojūčių alteracijos siejamos su esketamino poveikiu, o atsipalaidavimas – su raceminio ketamino sudėtyje esančiu (R)–ketaminu [12].

Nors, tyrimų duomenimis, ketaminas ir esketaminas pagerino kognityvines funkcijas pacientams, sergantiems atsparia depresija, praėjus 24 valandos po vaisto paskyrimo [20], tačiau abu preparatai žymiai pablogino pažintines bei atminties funkcijas iškart po paskyrimo. Taigi, stebėtas greitas kognityvinių funkcijų atsistatymas.

Po esketamino pavartojimo 21,7 proc. tiriamųjų patyrė lengvus ar vidutinio sunkumo sąmonės sutrikimus bei sedaciją. Šie simptomai išnykdavo savaime po 1,5 val., nebuvo stebimas kvėpavimo slopinimas [11,22]. Ketamino infuzijos taip pat pasižymi sedaciniu poveikiu [23].

Nustatyta, kad tęstinis ketamino vartojimas didina opinio cistito, pasireiškiančio dažnu ir skausmingu šlapinimusi, riziką [23]. Opinis cistitas atitinkamai didina šlapimo pūslės vėžio riziką. Tuo tarpu šiuo metu turimais klinikinių tyrimų duomenimis, esketaminas opinio cistito nesukelia [11].

Tiek gydymas ketaminu, tiek esketaminu gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą [11,22,23]. Dėl šios priežasties esketaminas yra kontraindikuotinas pacientams, turintiems aneurizmą, patyrusiems hemoraginį insultą ar paskutinių 6 savaičių laikotarpyje turėjusiems miokardo infarktą [22].

Farmacinio budrumo tyrimai rodo, kad nepageidaujamų reakcijų rizika didėja vartojant dideles esketamino dozes, esant antidepresantų politerapijai ar augmentacijai benzodiazepiniais [24]. Nebuvo aptikta sąsajos tarp nepageidaujamų reakcijų rizikos ir amžiaus ar lyties.

Ketamino infuzija, suleista per ilgesnį laiką (per 100 minučių, o ne įprastines 40 minučių)

pasižymėjo lengvesniu šalutinių efektų profiliu, tiriamieji gydymą geriau toleravo [23].

8. Išvados

Ketaminas ir esketaminas turi greitą, tačiau trumpalaikį antidepresinį poveikį. Nors esketaminas yra indikuotinas atsparios depresijos gydymui, o ketamino infuzijos – ne, skiriant terapinėmis dozėmis, abu medikamentai pažymi panašiu efektyvumu, saugumu ir šalutinių reiškinių profiliu. Ketaminas taip pat slopina suicidines mintis bei ketinimus, veiksmingai gydo bipolinio sutrikimo depresijos epizodus.

Didelės ketamino ir esketamino dozės sukelia neuronų atrofiją. Vartojant ketaminą ir esketaminą terapinėmis dozėmis, neurotoksiškumo rizika yra maža.

Literatūros šaltiniai

1. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, Khullar A, MacKay M-A, Baker GB, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020.
2. Valstybinis psichikos sveikatos centras. Ligtumas nuotaikos sutrikimais ir depresija. <https://vpssc.lrv.lt/lt/statistika>.
3. Registruotų vaistinių preparatų paieška. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. 2022. <https://vapris.vvkt.lt>.
4. Dreimüller N, Wagner S, Engel A, Braus DF, Roll SC, Elsner S, et al. Predictors of the effectiveness of an early medication change strategy in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):24.
5. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Pérez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. Prevalence and Impact of Treatment-

Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q*. 2021;92(4):1797–815.

6. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: A narrative review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;133051–67.

7. Union Register of medicinal products for human use 2019. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1410.htm>.

8. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(5):633–8.

9. Andrade C. Ketamine for Depression, 5: Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e858–61.

10. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–80.

11. No P. Assessment report 2020;31(November 2019):

12. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):621–60.

13. Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LMW, et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021;137426–36.

14. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-

Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):327–35.

15. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lasoń W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Reports*. 2020;72(3):543–62.

16. Ionescu, D., Baer, L., Petrie, S., Archibald, A., Fava, M., Cusin C. Anxious Depression as a potential biomarker for ketamine's antisuicidal effects. ACNP 55th Annual Meeting: Poster Session II. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(S1):S289–454.

17. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, et al. 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;264527–34.

18. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord*. 2017;19(3):176–83.

19. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;278542–55.

20. Araújo-de-Freitas L, Santos-Lima C, Mendonça-Filho E, Vieira F, França RJAF, Magnavita G, et al. Neurocognitive aspects of ketamine and esketamine on subjects with treatment-resistant depression: A comparative, randomized and double-blind study. *Psychiatry*

Res. 2021;303.

21. Wang C, Zheng D, Xu J, Lam W, Yew DT. Brain damages in ketamine addicts as revealed by magnetic resonance imaging. *Front Neuroanat.* 2013;7.
22. Rizikos mažinimo priemonės pacientams, gydomiems Spravato (esketamino) nosies purškalu. 2021.
23. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs.* 2018;32(5):411–20.
24. Guo H, Wang B, Yuan S, Wu S, Liu J, He M, et al. Neurological Adverse Events Associated With Esketamine: A Disproportionality Analysis for Signal Detection Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol.* 2022;13.