

Ειδικό άρθρο

Η φαρμακολογία της κεταμίνης και της εσκεταμίνης ως ταχέως δρώντα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Παυλίνα Παυλίδη,¹ Αναστασία Μεγαλοκονόμου,¹ Αντριάν Σοφρόν,¹ Νικόλαος Κόκρας,^{1,2*} Χριστίνα Δάλλα^{1*}

¹Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,

²Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

* Οι συγγραφείς συμμετείχαν ισάξια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έλλειψη άμεσης αποτελεσματικότητας των ευρέως χρησιμοποιούμενων αντικαταθλιπτικών που τροποποιούν εκλεκτικά τη νευροδιαβίβαση των βιογενών αμινών, έχει οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα στη διερεύνηση των ιδιοτήτων της κεταμίνης. Συγκεκριμένα, οι πιθανές αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της κεταμίνης έγιναν γνωστές το 1973 και πλέον έχει αποδειχθεί η θεραπευτική της αξία, καθώς η αντικαταθλιπτική της δράση είναι άμεση και πιθανώς μακράς διάρκειας. Η κεταμίνη είναι ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα του γλουταμικού N-μεθυλ-δ-ασπαρτικού (NMDAR) και η βασική υπόθεση για τη δράση της ως αντικαταθλιπτικό συμπεριλαμβάνει την αναστολή των NMDAR που εκφράζονται σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες (γάμμα-άμινο-βουτυρικό οξύ, GABA). Στην παρούσα δημοσίευση περιγράφεται το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ της κεταμίνης, όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Η κεταμίνη είναι ένα ρακεμικό μείγμα και μπορεί να διαχωριστεί στο R- και στο S- εναντιομερές. Συνεπώς, παρατίθεται τόσο η φαρμακολογία της εσκεταμίνης όσο και οι απαραίτητες πληροφορίες για την αποτελεσματική και ασφαλή χορήγηση του ενδορρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στις διαφυλικές διαφορές που εντοπίζονται κατά τη δράση της κεταμίνης και της εσκεταμίνης σε προκλινικές και κλινικές μελέτες.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Κεταμίνη, εσκεταμίνη, φαρμακολογία, ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, διαφορές φύλου.

Εισαγωγή

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης έχει βασιστεί τα τελευταία 70 χρόνια σε μόρια που τροποποιούν περισσότερο ή λιγότερο εκλεκτικά τη νευροδιαβίβαση των βιογενών αμινών (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη).¹ Ωστόσο, η έναρξη της θεραπευτικής δράσης εμφανίζεται με χρονική καθυστέρηση,² ενώ σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών δεν επιτυγχάνεται τελικά η ύφεση της κατάθλιψης και κάποιες φορές ούτε ικανοποιητική απάντηση.³ Η ανεπαρκής απάντηση στη φαρμακοθεραπεία και η ελλιπής ύφεση έχουν τύχει κριτικής και αποτελούν αντικείμενο συνεχούς έρευνας

καθώς ορίζουν την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (TRD, treatment resistant depression).^{4,5} Ωστόσο, μαζί με τη χρονικά καθυστερούμενη θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που στοχεύουν στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα των βιογενών αμινών, έχει δημιουργηθεί μια σημαντική ανάγκη για ανάπτυξη νέων ταχύτερα δρώντων και πιο αποτελεσματικών αντικαταθλιπτικών.⁶ Ως απάντηση σε αυτήν την ανάγκη, και με βάση τη γλουταματεργική θεωρία για την κατάθλιψη,⁷ η προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια προς την εξερεύνηση των ιδιοτήτων της κεταμίνης.⁸

Η φαρμακολογία της κεταμίνης

Η κεταμίνη αποτελεί αναισθητικό φάρμακο, αλλά η πιθανή χρησιμότητά της ως αντικαταθλιπτική θεραπεία αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1973 στη δημοσίευση των Khorramzadeh και Lofty. Συγκεκριμένα, στο άρθρο τους με τίτλο «Η χρήση της Κεταμίνης στην Ψυχιατρική» παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα χορήγησης κεταμίνης σε ασθενείς με διάφορες ψυχικές διαταραχές.⁹ Εν συνεχεία, από το 2000 και έπειτα ερευνήθηκε εκτενέστερα ο ρόλος της κεταμίνης ως φαρμακευτική θεραπεία για την ταχεία αντιμετώπιση της κατάθλιψης, μετά από ολοκλήρωση των πρώτων κλινικών μελετών σε ασθενείς που έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τους χορηγήθηκε ενδοφλέβια υπο-αναισθητική δόση κεταμίνης (0,5 mg/kg).¹⁰ Το 2006, μια ακόμα κλινική μελέτη έδειξε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης 0,5 mg/kg κεταμίνης σε ασθενείς που έπασχαν από ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη και δείχθηκε ότι η χορήγησή της ήταν αρκετή για να αποφέρει σημαντικό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα εντός δύο ωρών και με διάρκεια μέχρι και μίας εβδομάδας μετά τη χορήγησή της.¹¹

Φαρμακοκινητική της κεταμίνης

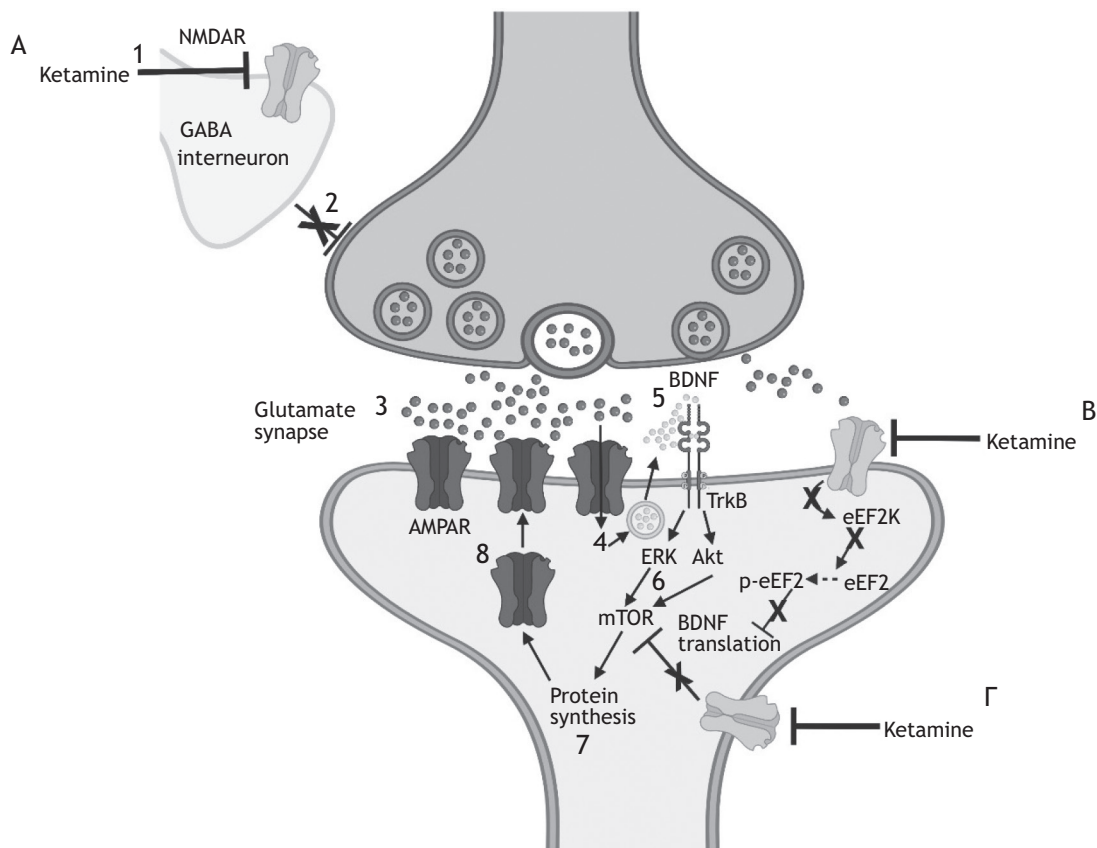
Η χορήγηση της κεταμίνης μπορεί να γίνει από διαφορετικές οδούς, όπως ενδοφλεβίως, υποδορίως, από του στόματος (per os), μέσω του ορθού και ενδορρινικά, λόγω της διαλυτότητάς της τόσο σε νερό όσο και σε λιπώδες περιβάλλον.¹² Η κεταμίνη είναι μια αρυλ-κυκλοεξουλαμίνη με ασύμμετρο κέντρο και μπορεί να διαχωριστεί στο R- και στο S-εναντιομερές. Ανάλογα με την οδό χορήγησης της κεταμίνης κυμαίνεται και η βιοδιαθεσιμότητά της. Συγκεκριμένα, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 8–45% και 17–29% μετά από ενδορρινική και από του στόματος χορήγηση, αντίστοιχα. Οι σημαντικές διακυμάνσεις βιοδιαθεσιμότητας από τις δύο αυτές οδούς χορήγησης, πιθανόν να οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν το φάρμακο.^{13,14} Επιπλέον η κεταμίνη εμφανίζει μεγάλο όγκο κατανομής ($V_d=3-5$ L/kg)¹⁵ και ταχύ ρυθμό διάχυσης στους ιστούς.^{16,17} Ο μεταβολισμός της κεταμίνης γίνεται από τα CYP2B6 και CYP3A4 ισοένζυμα του κυτοχρώματος, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της σε νορκεταμίνη, λόγω απομεθυλίωσης στο μόριο του αζώτου.¹⁸ Η κεταμίνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.¹⁹

Φαρμακοδυναμική της κεταμίνης

Η βασική υπόθεση για τη δράση της κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό, συμπεριλαμβάνει την αναστολή των N-μεθυλ-δ-ασπαρτικού υποδοχέων του γλουταμικού (NMDARs) που εκφράζονται σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες (γάμα-άμινο-βουτυρικό οξύ, GABA).

Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει την επιλεκτική αναστολή από την κεταμίνη των NMDARs των GABA-εργικών διάμεσων νευρώνων, γεγονός που οδηγεί στην ενίσχυση της διεγερτικής γλουταματεργικής νευροδιαβίβασης στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού.^{20,21} Η παραπάνω επιλεκτική αναστολή των υποδοχέων στους GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες φαίνεται να οφείλεται στο γεγονός ότι αυτοί οι νευρώνες παρουσιάζουν μια υψηλή και συνεχόμενη συχνότητα πυροδότησης, οδηγώντας στη μεγαλύτερη απομάκρυνση του Mg^{2+} από τον πόρο του ιοντικού διαύλου και εν τέλει στη σύνδεση της κεταμίνης στο σημείο αυτό.²² Ταυτόχρονα ορισμένες μελέτες έχουν υπογραμμίσει την αυξημένη συγγένεια της κεταμίνης με τη GluN2D υπομονάδα του NMDAR, η οποία εκφράζεται περισσότερο σε διάμεσους νευρώνες του μετωπιαίου φλοιού.^{23,24} Βασικό στοιχείο της τελικής αύξησης της γλουταματεργικής νευροδιαβίβασης και της ενίσχυσης της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης (long-term potentiation, LTP) αποτελεί η ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών. Σημαντικό ρόλο στην αύξηση της συναπτικής ενίσχυσης και της πλαστικότητας αποτελεί η υψηλή παρουσία AMPARs (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος υποδοχέων) στη μετασυναπτική μεμβράνη. Υψηλά επίπεδα γλουταμικού στη συναπτική σχισμή οδηγούν στην ενεργοποίηση των AMPARs και στην ενδοκυττάρια εισροή Na^{+} . Επακόλουθη εκπόλωση της μεμβράνης και ενεργοποίηση των τασο-ελεγχόμενων καναλιών του Ca^{2+} οδηγεί στην απελευθέρωση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) στη συναπτική σχισμή. Επαναπρόσληψη του BDNF και ενεργοποίηση της κινάσης B του υποδοχέα τροπομοσίνης (TrkB) στον μετασυναπτικό νευρώνα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως το mTOR (θηλαστικός στόχος της ραπαμυκίνης) και το PI3k/Akt, απαραίτητων για τη συναπτική ενίσχυση και τη νευροπλαστικότητα (εικόνα 1 A).^{25,26} Ταυτόχρονα, έχουν περιγραφεί δύο επιπλέον υποθέσεις σχετικά με την αντικαταθλιπτική δράση της κεταμίνης, με την πρώτη να βασίζεται στην αναστολή της αυθόρμητης νευροδιαβίβασης μέσω NMDARs,^{27,28} και τη δεύτερη να περιγράφει την απευθείας αναστολή των NMDARs που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από τη μετασυναπτική περιοχή²⁹ (εικόνα 1 B, Γ).

Φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι το S εναντιομερές έχει δύο φορές μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα του γλουταμικού NMDAR, από ό,τι έχει το ρακεμικό μείγμα (R- και S- εναντιομερή) και τέσσερις φορές περισσότερο από το R εναντιομερές.^{21,30} Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι κατά τη χορήγηση ρακεμικού μείγματος εντοπίζεται ισοδύναμη ποσότητα και των δύο εναντιομερών στον εγκέφαλο. Προς το παρόν δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για τη θεραπευτική αξία του



Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης της κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό ταχείας δράσης
 (Α) Αναστολή NMDARs σε GABA-εργικούς διάμεσους νευρώνες: Η κεταμίνη αναστέλλει επιλεκτικά μέσω των NMDARs τους ανασταλτικούς GABA-εργικούς ενδονευρώνες, γεγονός που επιτρέπει τη δράση των νευρώνων και την ενισχυμένη γλουταματεργική πυροδότηση. Απελευθέρωση του γλουταμικού στη συναπτική σχισμή δεσμεύεται και ενεργοποιεί τους μετα-συναπτικούς AMPARs με αποτέλεσμα την απελευθέρωση BDNF, ενεργοποίηση της TrkB, προαγωγή της πρωτεϊνοσύνθεσης μέσω της ενεργοποίησης του mTOR ενδοκυττάρου μονοπατιού και τέλος τη δημιουργία και μετακίνηση προς τη μετα-συναπτική μεμβράνη AMPARs. (Β) Αναστολή της αυθόρμητης νευροδιαβίβασης μέσω NMDARs: Η κεταμίνη μπλοκάρει την αυθόρμητη νευροδιαβίβαση μέσω των NMDARs, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της κινάσης του ευκαρυωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 2 (eEF2K), αποτρέποντας έτσι τη φωσφορυλίωση του υποστρώματος της eEF2. Εν τέλει υπάρχει ενίσχυση της μετάφρασης του BDNF. (Γ) Αναστολή των NMDARs που δεν βρίσκονται στη μετα-συναπτική περιοχή: Η κεταμίνη προτείνεται ότι μπλοκάρει επιλεκτικά τους απομακρυσμένους από τη συναπτική περιοχή NMDARs. Η αναστολή των εξωσυναπτικών NMDARs επιτρέπει την ομαλή λειτουργία του mTOR μονοπατιού και εν τέλει τη σύνθεση πρωτεϊνών (φτιάχτηκε μέσω BioRender.com).

R εναντιομερούς σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη. Ωστόσο, πρόσφατες προκλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα της χορήγησης S-κεταμίνης, R-κεταμίνης και του ρακεμικού μείγματος δείχνουν ότι η R-κεταμίνη όχι μόνο είχε τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά παρουσίασε και την πιο ισχυρή και μεγαλύτερης διάρκειας αντικαταθλιπτική δράση.³¹ Συνεπώς, η θεραπευτική δράση του φαρμάκου πιθανώς να μην αφορά μόνο στη σύνδεσή της με τον NMDAR και περαιτέρω μελέτες του μηχανισμού δράσης και των δύο εναντιομερών της κεταμίνης να είναι απαραίτητες.²¹

Διαφορές φύλου

Μια κλινική μελέτη έδειξε ότι το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της κεταμίνης, μετά τη χορήγηση μίας δόσης,

παραμένει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στους άνδρες ασθενείς σε σχέση με τις γυναίκες.³² Σημαντικές διαφορές φύλου περιγράφονται επίσης σε προκλινικές μελέτες της κεταμίνης. Διερεύνηση των συμπεριφορικών και μοριακών επιδράσεων της κεταμίνης σε θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες ανέδειξε τη μεγαλύτερη ευαισθησία των θηλυκών ζώων σε χαμηλή δόση κεταμίνης σε σύγκριση με τα αρσενικά πειραματόζωα, στα οποία η ίδια δόση δεν είχε αποτέλεσμα. Επιπλέον, το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της χαμηλής δόσης κεταμίνης δεν ήταν εμφανές μετά από ωθηκεκτομή των θηλυκών πειραματόζωων, ενώ επανεμφανίστηκε μετά τη χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης.³³ Επίσης, μια άλλη προκλινική μελέτη έδειξε μείωση της ακινησίας κατά τη δοκιμασία της εξαναγκασμένης κολύμβησης 30 λεπτά μετά

την ένεση με χαμηλή δόση κεταμίνης, μόνο στους θηλυκούς μύες. Ταυτόχρονα, η ίδια μελέτη περιέγραψε μεγαλύτερης διάρκειας δράση (7 ημέρες μετά την ένεση) της κεταμίνης στη συμπεριφορά των αρσενικών μυών που είχαν υποβληθεί σε χρόνιο ήπιο στρες, σε σύγκριση με τους θηλυκούς μύες.³⁴ Επίσης, 21 ημέρες χορήγησης κεταμίνης προκάλεσαν αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας της εξαναγκασμένης κολύμβησης σε αρσενικούς επίμυες, ενώ οι θηλυκοί επίμυες εμφάνισαν αυξημένη καταθλιπτική συμπεριφορά και συμπεριφορά άγχους.³⁵ Πιο πρόσφατες προκλινικές έρευνες υπογραμμίζουν την εμπλοκή του φύλου και των ορμονών του φύλου στη φαρμακοκινητική της κεταμίνης, καθώς και στα ενδοκυτταρικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά τη χορήγησή της.³⁶⁻³⁸ Συνολικά, τα ευρήματα των παραπάνω μελετών περιγράφουν ως αναγκαία την περαιτέρω κλινική και προκλινική έρευνα σχετικά με τον ρόλο του φύλου, καθώς και της διερεύνησης του πιθανού ρόλου των οιστρογόνων στη φαρμακολογία της κεταμίνης.

Η εσκεταμίνη στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης

Το 2019, η Αμερικανική Αρχή Τροφίμων και Φαρμάκων (US-FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ενέκριναν την εσκεταμίνη ως νέο αντικαταθλιπτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης, με βασικό χαρακτηριστικό την ταχεία δράση και ανακούφιση των συμπτωμάτων.³⁹ Ήδη από το 2017 είχαν δημοσιευθεί αποτελέσματα σχετικά με την άμεση αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης ως συμπληρωματική αγωγή κατά της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης. Επιπρόσθετα, η έρευνα αυτή υποστήριξε για πρώτη φορά την αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης μετά από ενδορρινική χορήγηση.⁴⁰ Το 2018, επαληθεύτηκε σε μεγαλύτερο πληθυσμό μέσω κλινικής μελέτης (proof-of-concept), η ασφάλεια της ενδορρινικής χορήγησης της εσκεταμίνης, καθώς και η αποτελεσματικότητά της ως ταχείας δράσης αγωγή κατά των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, και του αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενείς που πάσχουν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.⁴¹ Ακολούθως, το 2019 δημοσιεύθηκαν τρεις κλινικές μελέτες φάσης 3, στις οποίες επαληθεύτηκε η καταλληλότητα της ενδορρινικής χορήγησης της εσκεταμίνης ως θεραπεία για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη,^{40,42-44} οδηγώντας εν τέλει στην έγκρισή της ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία κατάθλιψης και για την ταχεία μείωση των συμπτωμάτων σε ενηλίκους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή κατάθλιψη, όταν υπάρχει επείγουσα κλινική ανάγκη, όπως π.χ. σε ασθενείς με κατάθλιψη που εμφανίζουν αυτοκτονικότητα.¹²

Φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης

Η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης εμφανίζει βιοδιαθεσιμότητα με μεγάλη διακύμανση, της τάξεως του $45\% \pm 12,9\%$.⁴⁵ Η μεταφορά του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία και έπειτα η κατανομή του στον εγκέφαλο γίνεται με ταχύ ρυθμό.²¹ Η χορήγηση της εσκεταμίνης μέσω της ρινικής οδού είναι πιο αποδοτική σε σχέση με την *per os*, διότι υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό μετά από την *per os* χορήγηση.⁴⁵ Κατά την ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης, απορροφάται άμεσα περίπου το 48% του φαρμάκου, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό είτε καταπίνεται είτε παραμένει στον βλεννογόνο και απορροφάται με πιο αργό ρυθμό.⁴⁶ Είναι αξιοσημείωτο ότι η αύξηση στη δόση της εσκεταμίνης προκαλεί μείωση στην απορρόφησή της, διότι η εσκεταμίνη προκαλεί αγγειοσυστολή, οδηγώντας σε μειωμένη διαπερατότητα των αγγείων.⁴⁶ Μετά την ενδορρινική χορήγηση, το φάρμακο παρουσιάζει τη μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα σε 20 με 40 λεπτά. Παρουσιάζει πρωτεϊνική σύνδεση της τάξεως του 40%, μεγάλο όγκο κατανομής (709 L), και ο ρυθμός κάθαρσής της είναι μεταξύ 20 και 60 mL/kg/min. Πιο συγκεκριμένα, η απομάκρυνση του φαρμάκου φαίνεται να γίνεται σε 2 φάσεις: στις πρώτες 2 με 4 ώρες το φάρμακο απομακρύνεται με πιο γρήγορο ρυθμό, ενώ ακολουθεί μια πιο αργή πορεία απομάκρυνσης με αποτέλεσμα ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του ρινικού εκνεφώματος να είναι 7 με 12 ώρες.⁴⁶

Η εσκεταμίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και συγκεκριμένα από τα ισοένζυμα CYP2B6, CYP3A4 και CYP2A6.¹⁸ Το πρώτο στάδιο μεταβολισμού είναι η απομεθυλίωση στο μόριο του αζώτου, που οδηγεί στη δημιουργία της νορεσκεταμίνης. Στη συνέχεια ακολουθεί υδροξυλίωση του κυκλοεξανικού δακτυλίου της νορεσκεταμίνης δίνοντας έτσι τον κύριο μεταβολίτη, την υδροξυ-νορεσκεταμίνη.⁴⁷ Τέλος, οι μεταβολίτες της υπόκεινται σε γλυκουρωνιδίωση και απεκκρίνονται με τη μορφή γλυκο-συζευγμάτων, ενώ λιγότερο από 1% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο. Κύρια οδός απέκκρισης των μεταβολιτών είναι μέσω των νεφρών, αλλά ένα μικρό ποσοστό απομακρύνεται μέσω των κοπράνων.^{12,21}

Οι μεταβολίτες της εσκεταμίνης συμβάλλουν και αυτοί στη θεραπευτική δράση του φαρμάκου με τη νορεσκεταμίνη να έχει παρόμοιο φαρμακοδυναμικό προφίλ με την εσκεταμίνη, δηλαδή ενεργοποίηση βιοχημικών μονοπατιών του mTOR (στόχος ραπαμυκίνης των θηλαστικών) και του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα, BDNF. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της νορεσκεταμίνης είναι παρόμοιο με αυτό του αρχικού μορίου, με το πλεονέκτημα ότι εμφανίζει λιγότερες ψυχομιμητικές δράσεις, καθώς έχει μικρότερη συγγένεια για τον υποδοχέα NMDA.³⁹ Ο κύριος τελικός μεταβολίτης που εντοπίζεται

στο πλάσμα και στον εγκέφαλο μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, είναι η υδροξυ-νορεσκεταμίνη. Το γεγονός ότι δεν παρουσιάζει αναισθητική δράση καθώς και το ότι έχει μικρή συγγένεια για τον υποδοχέα NMDA στις συγκεντρώσεις που χορηγείται η εσκεταμίνη, είχαν ως αποτέλεσμα ο μεταβολίτης να θεωρείται ανενεργός. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν ότι ο μεταβολισμός της εσκεταμίνης προς τον τελικό μεταβολίτη της είναι απαραίτητος για την αντικαταθλιπτική δράση του φαρμάκου.²¹ Όντως, μια χημική τροποποίηση στο μόριο της εσκεταμίνης που δεν αλλάζει τη συγγένειά της με τον NMDAR, αλλά αποτρέπει τον μεταβολισμό της προς το υδρόξυ παράγωγο, καθιστά το φάρμακο αναποτελεσματικό στη θεραπεία της κατάθλιψης.

Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά της εσκεταμίνης

Παρόμοια με την κεταμίνη, η αντικαταθλιπτική δράση της εσκεταμίνης προκύπτει μέσω της αναστολής των NMDA υποδοχέων, προκαλώντας μια παροδική αύξηση στην απελευθέρωση γλουταμικού οξέος και διέγερση των AMPA υποδοχέων. Εν συνεχεία, η διέγερση αυτή αυξάνει τη νευροτροφική σηματοδότηση και αποκαθιστά τη συναπτική λειτουργία σε περιοχές του εγκεφάλου που πιθανώς εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης και στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.^{21,48} (εικόνα 1 Α).

Η εσκεταμίνη εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγγένεια με τον NMDA υποδοχέα συγκριτικά με το ρακεμικό μείγμα και την R-κεταμίνη (Υποενότητα 2.1), καθιστώντας της ως την αποτελεσματικότερη επιλογή για την αναστολή της δράσης των NMDA υποδοχέων.⁴⁹ Τέλος, μια προκλινική μελέτη περιέγραψε ότι ο μεταβολίτης της εσκεταμίνης η νορεσκεταμίνη πιθανώς να ενεργοποιεί παρόμοια μονοπάτια με την εσκεταμίνη, χωρίς όμως να μεσολαβεί η ενεργοποίηση των AMPAR.⁵⁰

Διαφορές φύλου

Οι έως τώρα κλινικές μελέτες δεν καταλήγουν σε σημαντικές διαφορές στη δράση της εσκεταμίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών που πάσχουν από ανθεκτική κατάθλιψη, ενώ ταυτόχρονα δεν εντοπίζεται διαφορά μεταξύ γυναικών με διαφορετικό ορμονολογικό προφίλ.³⁶ Μία κλινική μελέτη περιγράφει την εμπλοκή του φύλου στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης, με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερη απέκκριση του φαρμάκου σε σύγκριση με τους άνδρες.⁵¹ Επίσης, ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι σε θηλυκούς μύες, εντοπίζεται μεγαλύτερη συγκέντρωση της υδροξυ-νορεσκεταμίνης σε σχέση με τους αρσενικούς στους οποίους χορηγήθηκε ίδια ποσότητα εσκεταμίνης. Αυτή η παρατήρηση, ενισχύει περαιτέρω την ανάγκη για την ανάδειξη πιθανών διαφυλικών διαφορών στη φαρμακολογία της εσκεταμίνης και των μεταβολιτών της.²¹

Διαφορές με βάση τη φυλή

Το 2016 ολοκληρώθηκε μια κλινική μελέτη στην οποία ελέγχθηκαν πιθανές διαφορές στο φαρμακοκινητικό προφίλ της εσκεταμίνης με βάση τη φυλή. Συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν υγιείς Καυκάσιοι και Ασιάτες (Κινέζοι, Ιάπωνες και Κορεάτες). Μετά από μοναδική ενδορρινική χορήγηση εσκεταμίνης αναδείχθηκαν υψηλότερες μέσες τιμές μέγιστης συγκέντρωσης και περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area under the curve – AUC) στους Κινέζους και Ιάπωνες συμμετέχοντες, σε σχέση με τους Καυκάσιους. Επιπλέον, η μέγιστη συγκέντρωση και η AUC της εσκεταμίνης ήταν κατά μέσον όρο 10% χαμηλότερη και 17% υψηλότερη, αντίστοιχα, στους Κορεάτες σε σύγκριση με τους μη Ασιάτες.⁴⁶

Δοσολογία και χορήγηση

Η εσκεταμίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ένα από του στόματος κλασικό αντικαταθλιπτικό και η χορήγησή της γίνεται μέσω μιας ενδορρινικής συσκευής. Δύο ψεκασμοί, ένας σε κάθε ρουθούνη, αντιστοιχούν σε 28 mg του φαρμάκου, ενώ μία πλήρης δόση για ενήλικους ασθενείς <65 ετών αντιστοιχεί σε 4 ή 6 ψεκασμούς, δηλαδή 56 ή 84 mg ανά θεραπευτική συνεδρία. Για τις πρώτες 4 εβδομάδες, φάση επαγωγής, η εναρκτήρια δόση είναι 56 mg, ενώ οι ακόλουθες δόσεις επιλέγονται από τον θεράποντα και αντιστοιχούν σε 56 ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα. Ακολούθως, η χορήγηση συνεχίζεται για άλλες 4 εβδομάδες άπαξ εβδομαδιαίως και η συνέχιση πέραν των 8 εβδομάδων αξιολογείται από τον θεράποντα. Για κάθε ασθενή επιλέγεται η ελάχιστη δόση που δύναται να προκαλέσει την επιθυμητή απάντηση.⁴⁵ Η ολική απομάκρυνση του φαρμάκου, μέσω του ρυθμού απέκκρισής του, συμβάλλει στην απουσία συσσώρευσης του στο πλάσμα και καθιστά δυνατή την ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα. Για τους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, στους οποίους η μέγιστη συγκέντρωση και η AUC είναι υψηλότερες, συνιστάται η αρχική δόση να είναι 28 mg, και η δόση συντήρησης στα 56 ή 84 mg κάθε μία ή δύο εβδομάδες. Παρόλ' αυτά, υπάρχουν ακόμα περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της εσκεταμίνης στην κατάθλιψη σε ηλικιωμένο πληθυσμό.³⁹ Η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 1 ώρα από τη χορήγηση οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου από την ίδια οδό.⁴⁵

Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας για τη χορήγηση της εσκεταμίνης στην ανθεκτική κατάθλιψη. Παρόλα αυτά, αναφορικά με ειδικές περιπτώσεις χορήγησης, τα δεδομένα που υπάρχουν είναι περιορισμένα, με τη χορήγησή της να μην έχει με-

λητηθεί σε σοβαρή ρινική δυσλειτουργία ή σε σοβαρή ηπατική βλάβη. Σε μέτρια ηπατική βλάβη ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι μεγαλύτερος, γεγονός που απαιτεί τη στενότερη παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.⁴⁵ Επίσης, η εσκεταμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή φαρμάκων,⁵² καθώς και σε ασθενείς με σοβαρές παθήσεις του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού. Συγκεκριμένα, η εσκεταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανευρυσματική πάθηση του κυκλοφορικού συστήματος ή με ιστορικό εγκεφαλικής αιμορραγίας. Επιπλέον, αντενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην εσκεταμίνη, την κεταμίνη ή σε οποιοδήποτε έκδοχο χρησιμοποιείται στην προετοιμασία της.³⁹ Τέλος, η εσκεταμίνη δεν συνιστάται σε περιπτώσεις κύησης και γαλουχίας, λόγω αυξημένου κινδύνου νευροτοξικότητας, όπως έδειξαν μελέτες σε ζώα, ενώ δεν έχει μελετηθεί κατάλληλα σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως προαναφέρθηκε, η εσκεταμίνη παρουσιάζει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Επιπλέον, αντιθέτως από την κεταμίνη, στην περίπτωση της εσκεταμίνης δεν αναφέρονται περιπτώσεις εντερικής ή ελκώδους κολίτιδας και ηπατικής βλάβης.⁴⁵ Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι χαμηλής ή μέτριας σοβαρότητας, οι οποίες παρατηρούνται αμέσως μετά τη χορήγηση, και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υποχωρούν μέσα στην ημέρα. Για τους λόγους αυτούς θεωρείται απαραίτητο, αλλά και επαρκές μέτρο η χορήγηση του φαρμάκου να γίνεται μόνο παρουσία του θεράποντος ιατρού, και να ακολουθείται από παρακολούθηση του ασθενούς για 2 ώρες μετά τη λήψη.⁴⁵ Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπνηλία, δυσγευσία, ζαλάδα, ίλιγγο, ναυτία, και πονοκέφαλο,^{40,42} με τις γυναίκες να αναφέρουν τις δύο τελευταίες ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα.³⁶

Στις πιο σημαντικές παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται τα διασχιστικά επεισόδια, η καταστολή και η αυξημένη αρτηριακή πίεση,^{40,42} ενώ μετά από μακροχρόνια χρήση ή κατάχρηση έχουν αναφερθεί ψυχωσικές εκδηλώσεις, γνωσιακές διαταραχές, ακόμη και έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών,⁵² αν και παραμένει δύσκολο να καθοριστεί η ακριβής επίδραση του φαρμάκου στη μνήμη/μάθηση. Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η απορύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η υποθερμία, ο αποπροσανατολισμός και οι απλές εστιακές επιληπτικές κρίσεις.⁴⁰ Στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου αναφέρεται επίσης προειδοποίηση για τον κίνδυνο αύξησης του αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς σε ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυ-

τοκτονία ή παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στην πρόκληση διαταραχών των ουροφόρων οδών και των νεφρών με τη χρήση του φαρμάκου.

Όσον αφορά στα διασχιστικά επεισόδια, ήταν η δεύτερη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε κατά τις κλινικές δοκιμές.⁴⁵ Ένας στους 4 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο εμφανίζει ένα επεισόδιο διάσχισης, ενώ σε 1 στους 25 από αυτούς τα συμπτώματα είναι σοβαρά. Επίσης, η καταστολή με τη χρήση εσκεταμίνης παρατηρείται σε 1 στους 5 ασθενείς, αλλά ο κίνδυνος ολικής απώλειας των αισθήσεων είναι πολύ μικρός, με μόλις 11 άτομα σε όλες τις κλινικές μελέτες να εμφανίζουν σοβαρή καταστολή, και τα περισσότερα να αναρρώνουν εντός μιάμισης ώρας μετά τη λήψη. Είναι αξιοσημείωτο ότι σοβαρή καταστολή εμφανίστηκε μόνο σε ασθενείς άνω των 65 ετών.⁴⁵ Ωστόσο, θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να μην επιδίδονται σε δραστηριότητες που απαιτούν υψηλή εγρήγορση, όπως η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων, για τουλάχιστον μία ημέρα μετά τη λήψη του φαρμάκου.³⁹

Αναφορικά με την καρδιαγγειακή λειτουργία, περίπου 1 στα 10 άτομα εμφανίζει μια σύντομη, παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη λήψη του φαρμάκου, η οποία για τους περισσότερους δεν είναι σοβαρή ή μεγάλης διάρκειας, φτάνει τα υψηλότερα επίπεδα περίπου 40 λεπτά μετά τη λήψη του φαρμάκου, και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Συνεπώς, χρήζει προσοχής η χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή άλλου καρδιαγγειακού συμβάντος εντός έξι εβδομάδων πριν τη χορήγηση του φαρμάκου.^{40,53}

Λόγω των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών και προφυλάξεων κατά τη χρήση, η εσκεταμίνη διατίθεται μέσω προγράμματος περιορισμένης πρόσβασης. Συγκεκριμένα, δεν μπορεί να διατεθεί απευθείας στον ασθενή, αλλά στην Ελλάδα προς το παρόν χορηγείται μόνο ενδονοσοκομειακά με ελεγχόμενο τρόπο.³⁹ Θεωρείται ότι η ελεγχόμενη χορήγηση της εσκεταμίνης από επαγγελματίες υγείας καθιστά τη χρήση της πιο ασφαλή και μειώνει σημαντικά την πιθανότητα κατάχρησης.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Συστήνεται προσοχή στην ταυτόχρονη λήψη της εσκεταμίνης με κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, το αλκοόλ, τα αντιψυχωσικά και τα οπιοειδή, εξαιτίας της πιθανότητας απώλειας των αισθήσεων, καθώς και με διεγερτικά, εξαιτίας της πιθανότητας αρτηριακής υπέρτασης.³⁹ Όσον αφορά σε άλλες ουσίες που έχουν μελετηθεί συνδυαστικά με τη χορήγηση εσκεταμίνης, πολλές ουσίες χρήζουν προσοχής σε συγχορήγηση με την εσκεταμίνη. Τροφές

και φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4, όπως π.χ. ο χυμός γκρέιπφρουτ και η κλαριθρομυκίνη, αυξάνουν τόσο τη μέγιστη συγκέντρωση όσο και την AUC της εσκεταμίνης, με αποτέλεσμα να πρέπει να ελέγχεται και ενδεχομένως να μειώνεται η δόση της τελευταίας σε περίπτωση ταυτόχρονης λήψης.⁵⁴ Αντίστροφα, επαγωγείς του CYP3A4, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με την εσκεταμίνη οδηγούν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητάς της.⁵⁵

Συμπεράσματα

Η εσκεταμίνη είναι ένας ανταγωνιστής του NMDAR που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της ανθεκτικής στη

θεραπεία κατάθλιψης. Έως τώρα, τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι η ενδορρινική χορήγηση της εσκεταμίνης συμπληρωματικά με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες αντικαταθλιπτικές αγωγές είναι ασφαλής και αποτελεσματική, αλλά χρήζει παρακολούθησης. Παρόλ' αυτά, όπως και για άλλες μεθόδους θεραπείας της ανθεκτικής κατάθλιψης (π.χ. ηλεκτροσπασμοθεραπεία και διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό), κρίνεται απαραίτητο οι μελλοντικές μελέτες να επικεντρωθούν στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και στον εντοπισμό προγνωστικών παραγόντων απόκρισης των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

- Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 1998, 44:526–533, doi: 10.1016/s0006-3223(98)00095-x
- Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:409–418, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53:649–659, doi: 10.1016/s0006-3223(03)00231-2
- Papakostas GI, Jackson WC, Rafeyan R, Trivedi MH. Inadequate Response to Antidepressant Treatment in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2020, 81:OT19037COM5, doi: 10.4088/jcp.ot19037com5
- O'Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol* 2015, 753:32–50, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.046
- Paul IA, Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and pre-clinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1003:250–272, doi: 10.1196/annals.1300.016
- Zarate CA Jr, Niciu MJ. Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* 2015, 14:348–50, doi: 10.1002/wps.20269
- Khorramzadeh E, Lotfy AO. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics* 1973, 14:344–346, doi: 10.1016/s0033-3182(73)71306-2
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 47:351–354, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
- Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:856–864, doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
- Sanders B, Brula AQ. Intranasal esketamine: From origins to future implications in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 2021, 137:29–35, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.020
- Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci* 2016, 10:612, doi: 10.3389/fnhum.2016.00612
- Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2003, 24:37–43, doi: 10.1002/bdd.336
- Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982, 71:539–542, doi: 10.1002/jps.2600710516
- Wieber J, Gugler R, Hengstmann JH, Dengler HJ. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthetist* 1975, 24:260–263, PMID: 1155748
- Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE et al. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984, 36:645–653, doi: 10.1038/clpt.1984.235
- Portmann S, Kwan HY, Theurillat R, Schmitz A, Mevissen M, Thormann W. Enantioselective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine *in vitro*. *J Chromatogr A* 2010, 1217:7942–7948, doi: 10.1016/j.chroma.2010.06.028
- Zanos P, Thompson SM, Duman RS, Zarate CA Jr, Gould TD. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. *CNS Drugs* 2018, 32:197–227, doi: 10.1007/s40263-018-0492-x
- Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007, 27:11496–500, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007
- Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018, 23:801–811, doi: 10.1038/mp.2017.255
- Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res* 2014, 63(Suppl 1):S191–203, doi: 10.33549/physiolres.932678
- Khlestova E, Johnson JW, Krystal JH, Lisman J. The Role of GluN2C-Containing NMDA Receptors in Ketamine's Psychotogenic Action and in Schizophrenia Models. *J Neurosci* 2016, 36:11151–11157, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1203-16.2016
- Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 1994, 12:529–450, doi: 10.1016/0896-6273(94)90210-0
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016, 22:238–249, doi: 10.1038/nm.4050
- Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci* 2017, 42:222–229, doi: 10.1503/jpn.160175

27. Sutton MA, Wall NR, Aakalu GN, Schuman EM. Regulation of dendritic protein synthesis by miniature synaptic events. *Science* 2004, 304:1979–1983, doi: 10.1126/science.1096202
28. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011, 475:91–95, doi: 10.1038/nature10130
29. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010, 11:682–696, doi: 10.1038/nrn2911
30. Moaddel R, Abdrakhmanova G, Kozak J, Jozwiak K, Toll L, Jimenez L et al. Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2013, 698:228–234, doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.023
31. Zhang JC, Li SX, Hashimoto K. R(-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2014, 116:137–141, doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.033
32. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015, 30:152–163, doi: 10.1002/hup.2475
33. Carrier N, Kabbaj M. Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology* 2013, 70:27–34, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.12.009
34. Franceschelli A, Sens J, Herchick S, Thelen C, Pitychoutis PM. Sex differences in the rapid and the sustained antidepressant-like effects of ketamine in stress-naïve and “depressed” mice exposed to chronic mild stress. *Neuroscience* 2015, 290:49–60, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.008
35. Thelen C, Sens J, Mauch J, Pandit R, Pitychoutis PM. Repeated ketamine treatment induces sex-specific behavioral and neurochemical effects in mice. *Behav Brain Res* 2016, 312:305–312, doi: 10.1016/j.bbr.2016.06.041
36. Freeman MP, Papakostas GI, Hoepfner B, Mazzone E, Judge H, Cusin C et al. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res* 2019, 110:166–171, doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.010
37. Logue J, Schoepfer K, Guerrero AB, Zhou Y, Kabbaj M. Sex-specific effects of social isolation stress and ketamine on hippocampal plasticity. *Neurosci Lett* 2021, 766:136301, doi: 10.1016/j.neulet.2021.136301
38. Zhang M, Spencer HF, Berman RY, Radford KD, Choi KH. Effects of sub-anesthetic intravenous ketamine infusion on neuroplasticity-related proteins in male and female Sprague-Dawley rats. *IBRO Neurosci Rep* 2021, 11:42–51, doi: 10.1016/j.ibneur.2021.06.005
39. Kaur U, Pathak BK, Singh A, Chakrabarti SS. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021, 271:417–429, doi: 10.1007/s00406-019-01084-z
40. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75:139–148, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
41. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2018, 175:620–630, doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720
42. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019, 22:616–630, doi: 10.1093/ijnp/pyz039
43. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020, 28:121–141, doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008
44. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019, 176:428–438, doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172
45. Bozyski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, Ott CA, Nofziger JL, Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother* 2020, 54:567–576 doi: 10.1177/1060028019892644
46. Perez-Ruixo C, Rossenu S, Zannikos P, Nandy P, Singh J, Drevets WC et al. Population Pharmacokinetics of Esketamine Nasal Spray and its Metabolite Norketamine in Healthy Subjects and Patients with Treatment-Resistant Depression. *Clin Pharmacokinet* 2021, 60:501–516, doi: 10.1007/s40262-020-00953-4
47. Tyler MW, Yourish HB, Ionescu DF, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chem Neurosci* 2017, 8:1122–1134, doi: 10.1021/acschemneuro.7b00074
48. Fukumoto K, Toki H, Iijima M, Hashihayata T, Yamaguchi JI, Hashimoto K et al. Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2017, 361:9–16, doi: 10.1124/jpet.116.239228
49. Morris PJ, Moaddel R, Zanos P, Moore CE, Gould TD, Zarate CA Jr et al. Synthesis and N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites. *Org Lett* 2017, 19:4572–4575, doi: 10.1021/acs.orglett.7b02177
50. Yang C, Kobayashi S, Nakao K, Dong C, Han M, Qu Y et al. AMPA Receptor Activation-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolite (S)-Norketamine. *Biol Psychiatry* 2018, 84:591–600, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.05.007
51. Jonkman K, Duma A, Velzen M, Dahan A. Ketamine inhalation. *Br J Anaesth* 2017, 118:268–269, doi: 10.1093/bja/aew457
52. Morgan CJ, Riccelli M, Maitland CH, Curran HV. Long-term effects of ketamine: evidence for a persisting impairment of source memory in recreational users. *Drug Alcohol Depend* 2004, 75:301–308, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.03.006
53. Doherty T, Wajs E, Melkote R, Miller J, Singh JB, Weber MA. Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program. *CNS Drugs* 2020, 34:299–310, doi: 10.1007/s40263-020-00699-4
54. Hagelberg NM, Peltoniemi MA, Saari TI, Kurkinen KJ, Laine K, Neuvonen PJ et al. Clarithromycin, a potent inhibitor of CYP3A, greatly increases exposure to oral S-ketamine. *Eur J Pain* 2010, 14:625–629, doi: 10.1016/j.ejpain.2009.10.003
55. Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. St John’s wort greatly decreases the plasma concentrations of oral S-ketamine. *Fundam Clin Pharmacol* 2012, 26:743–750, doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00954.x

Special article

Pharmacology of ketamine and esketamine as rapid-acting antidepressants

Pavlina Pavlidi,¹ Anastasia Megalokonomou,¹ Adrian Sofron,¹ Nikolaos Kokras,^{1,2*}
Christina Dalla^{1*}

¹Department of Pharmacology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

²First Department of Psychiatry, Eginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

* Equal contribution

ABSTRACT

The lack of utter efficacy and fast action of commonly used antidepressants that selectively target the monoaminergic neurotransmission has led to the exploration of ketamine's actions. Ketamine's antidepressant effect was firstly described in 1973 and nowadays its therapeutic value as a fast- and long- lasting antidepressant has been extensively established. Ketamine is an antagonist of the N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) and its main mechanism of action via NMDAR inhibition expressed in GABAergic (gamma-Aminobutyric acid, GABA) interneurons may be relayed to its antidepressant effects. This review aims to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ketamine when used for treatment-resistant depression. Moreover, ketamine is a racemic mixture consisting of two enantiomers, R- and S- ketamine. We describe the pharmacology of esketamine, along with the guidelines for effective and safe intranasal administration of esketamine. Lastly, this review presents sex differences in preclinical and clinical studies of ketamine and esketamine administration.

KEYWORDS: Ketamine, esketamine, pharmacology, treatment resistant depression, sex differences.