

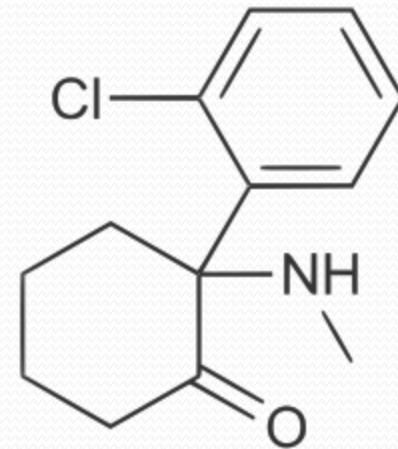
Ketamina, depresie si suicid: spre o noua clasa de antidepresive

**Medic Rezydent:
Stefureac Gabriela**

Ketamina:

- descoperita in anul 1962, folosita in anestezie si in tratamentul durerii cronice (In razboiul din Vietnam le permitea soldatilor sa nu mai simta durerea provocata de ranile grave)

-intre anii 1970-1990 a inceput sa fie cunoscuta pentru efectele sale halucinogene si dissociative, fiind folosita in cluburi ca un drog recreational („**Praful Ingerilor**„)



Mecanism de actiune:

Este o molecula derivata din fenilciclidina, care actioneaza:

- ❖ ca un antagonist pe receptorii NMDA (acid N-methyl-D-asparat) al glutamatului
- ❖ pe receptorii monoaminergici muscarinici, nicotinici si a celor pentru opioide
- ❖ asupra canalelor de Na si Ca.

Pe modele animale s-a demonstrat ca o *doza mica de Ketamina* determina rapid :

- blocarea receptorilor NMDA la nivel postsinaptic ce ar conduce la eliberarea presinaptica de glutamat;
- cresterea activarii receptorilor AMPA;
- activarea proteinei mTOR si BDNF ce induce o sinteza proteica in special la nivelul neuronilor prefrontali, care permite maturarea si cresterea dendritelor la o ora dupa administrarea Ketaminei;

Antagonizarea NMDA ar conduce la o diminuare a stimulării neuronilor inhibitori GABA, ceea ce ar îngreuna creșterea eliberării de dopamina în cortexul prefrontal.

Belujon și Grace au pus în evidență la șobolani că Ketamina ar putea crește activitatea neuronilor dopaminergici și ar putea juca un rol specific în neuroplasticitate. Această acțiune asupra sistemului dopaminergic ar putea contribui la efectul antidepressiv al Ketaminei și de asemenea ar putea explica efectele sale psihomimetice (sindromul dissociativ, halucinațiile).

Efectul Ketaminei este anulat, dacă este administrat un antagonist al AMPA

- Dincolo de mecanismul sinaptic, o alta ipoteza ce implica un mecanism imuno-inflamator pare a fi implicata in depresie. Aceasta ipoteza sustine o crestere a ratei plasmatice a IL-1, IL-6 si TNF α la pacientii depresivi.
- Ketamina poseda proprietati anti-inflamatorii si diminueaza producerea de IL-1 si TNF α , ceea ce ar putea fi implicat in mecanismul sau antidepresiv.
- Este stabilit ca inflamatiile joaca un rol important in psihopatologia suicidului, determinand producerea de acid quinolinic, un agonist NMDA, a carui concentratie s-ar corela cu ideatiile suicidare si dereglarea transmisiei glutamatergice. Rezultate preliminare pun in evidenta anomalia expresiei receptorilor NMDA si AMPA la nivel prefrontal la pacientii cu ideatiile suicidare

- Debutul actiunii este un beneficiu semnificativ in tratamentul pacientilor depresivi. Observatiile clinice au relevat un efect maxim al Ketaminei intre 2 pana la 72 h dupa administrarea i.v., comparativ cu efectul intarziat al AD traditionale .
- O alta proprietate a Ketamine este reducerea rapida a ideatie suicidare. In acest domeniu, Ketamina prezinta un avantaj comparativ cu medicamentele psihotrope orale cu efect antisuicidar intarziat, cum ar fi Litiu, Clozapina.
- Persistenta efectului antidepresiv pare sa varieze foarte mult, o imbunatatire durabila a simptomatologiei depresive se poate extinde pe o perioada variabila intre cateva zile la cateva saptamani.

- In cazuri izolate a fost descris un efect pe termen lung al Ketaminei, persistenta acestui efect ar putea fi explicata prin diferite mecanisme de actiune cum ar fi cresterea BDNF (Brain- Derived Neurotrophic Factor) si imbunatatirea neuroplasticitatii.
- O durata lunga de actiune a Ketaminei a fost observata la pacientii cu antecedente familiale de alcoolism.
- Cu toate acestea nu s-a ajuns la un consens in ceea ce priveste intervalele si frecventa administrarilor. In plus a fost tentant de a prelungi efectul Ketaminei prin administrarea orala de medicamente psihotrope care actioneaza asupra sistemului glutamatergic (ex. Riluzole si Memantina) .
- De asemenea se presupune ca administrarea orala de Litiu , potentiaza efectul antidepresiv al Ketaminei, deoarece ambele medicamente inhiba glucogen sintaza kinaza 3 (GSK3). Asocierea Ketamina si Litiu a demonstrat un efect mai puternic asupra anhedonie comparativ combinatiei Ketamina si Valproat la pacientii suferind de tulburare afectiva bipolară.

- Biodisponibilitatea sa este de:
- - 90% in administrarea i.m sau i.v
- -16% p.o
- - 40% in administrarea intanazala

Efecte secundare posibile:

- aparitia tranzitorie a simptomelor disociative (aproximati 12% inainte sau imediat dupa perfuzie)
- deficit cognitiv (aprox.14% imediat dupa perfuzie)
- cresterea temporala a TA (aprox.30% in timpul perfuziei)

Simptomele disociative sunt in general bine tolerate. Monitorizarea TA si examinarea psihiatrica regulata sunt o parte din masurile de siguranta.

Experientele realizate arata ca perfuzia cu Ketamina la o doza de 0,5mg/kgc, timp de 40min sunt sigure si pot fi efectuate in ambulator.

Studiile efectuate pana in prezent au aratat ca nu are efecte adverse grave la doze subanestezice de 0,5mg/kgc. Cu toate acestea exista rapoarte care scot in evidenta posibile efecte secundare hepatotoxice, cardiotoxice, urogenitale (cistite) , atunci cand se administreaza doze anestezice si analgezice.

Concluzii

- Elucidarea mecanismului antidepresiv de actiune a Ketaminei are o relevanta stiintifica ridicata, deoarece ar deschide noi perspective pentru descoperirea de noi antidepresive.
- Dupa cum s-a mentionat anterior, Ketamina are un efect antisuicidar rapid si puternic, motiv pentru care utilizarea sa in tratamentul crizelor suicidare pare foarte promitatoare

Referinte:

- Zarate CA, Singh J, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163:153–5.
- Reinstatler L & Youssef NA. Ketamine as a Potential Treatment for Suicidal Ideation: A Systematic Review of the Literature. *Drugs R D*. 2015;15:37–43
- Castren E, Rantamaki T. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2010;24:1–7.
- Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTORdependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64. 14 Reinstatler L & Youssef NA. Ketamine as a Potential Treatment for Suicidal Ideation: A Systematic Review of the Literature. *Drugs R D*. 2015;15:37–43.
- Gray T, Dass M. Ketamine cystitis: an emerging diagnostic and therapeutic challenge. *Br J Hosp Med*. 2012 Oct;73(10):576–9.
- Serafini G, Howland RH, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2014 Sep;12(5):444–61
- Kollmar R, Markovic K, Thurauf N, Schmitt H, Kornhuber J. Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:70
- Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, Brutsche N, Henter ID, Kronstein P, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs. add-on riluzole: results from a 4-week, double blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2012 May;37:1526–33.