ALKOHOLIZMUS A DROGOVÉ ZÁVISLOSTI
(PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR)

55, 2020, 3-4, s. 117 – 133

PREHĽADOVÉ PRÁCE

NEUROPSYCHOFARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY KETAMÍNU RELEVANTNÉ PRE JEHO RÝCHLE ANTIDEPRESÍVNE PÔSOBENIE

M. PATARÁK

II. Psychiatrická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta,
Banská Bystrica
Prednosta: MUDr. Michal Patarák, PhD.

S ú h r n

Ketamín je psychoaktívna substancia s dobre známym medicínskym i nemedicínskym používaním. V posledných dvoch desaťročiach sa skúmalo najmä jej pozoruhodne rýchle antidepresívne pôsobenie, čoho výsledkom je, že sa v súčasnosti môže používať ako antidepresívum v prípade farmakorezistentnej depresívnej poruchy. Antidepresívne pôsobenie ketamínu v subanestetických dávkach je sprostredkované blokádou NMDA receptorov, ale aj mechanizmami nezávislými od tejto blokády.

K ľ ú č o v é s l o v á : antidepresíva – disociatívne anestetiká – ketamín – NMDA receptor

M. PATARÁK / NEUROPSYCHOFARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY KETAMÍNU RELEVANTNÉ PRE JEHO RÝCHLE ANTIDEPRESÍVNE PÔSOBENIE

M. Patarák: NEUROPSYCHOPHARMACOLOGICAL EFFECTS OF KETAMINE RELEVANT TO ITS RAPID ANTIDEPRESSANT ACTION

S u m m a r y

Ketamine is a psychoactive substance with well-known medical and non-medical uses. After having had particularly its remarkably rapid antidepressant activity studied over the past two decades, it is now used as an antidepressant for pharmacoresistant depressive disorder. At subanesthetic doses ketamine blocks not only NMDA receptors, but acts also through mechanisms independent of this blockade.

K e y w o r d s : antidepressants – dissociative anesthetics – ketamine – NMDA receptor

Úvod

Ketamín je psychoaktívnou substanciou s dobre známym nemedicínskym i medicínskym používaním. Experimentálne a rekreačne sa užíva ako droga prostredníctvom šnupania prášku alebo inhalácie vaporizovaného roztoku, ale aj perorálne formou tabliet či subkutánne, intravenózne a intramuskulárne (World Health Organization, 2015). Štrukturálne je príbuzný fencyklidínu (PCP, tiež známy ako anjelský prach, *angel dust*), ktorý sa taktiež zneužíva ako rekreačná droga, a podobne ako ketamín sa používal aj ako anestetikum, kým ho ketamín nenahradil (Bey a Patel, 2007). Použitie ketamínu ako disociatívneho anestetika odkazuje na jeho schopnosť vzájomne funkčne disociovať talamokortikálne a limbické neuronálne systémy a viesť k disociatívnej anestéze charakteristickej analgéziou, amnéziou a katalepsiou (z gréckeho *κατάληψις*, špecifický stav nereagovnia na vonkajšie stimuly), v ktorej nedochádza k správnemu prevodu aferentných impulzov pre narušenie komunikácie medzi senzorickými a asociačnými kortikálnymi oblasťami (Haas a Harper, 1992). Je to anestetikum používané v humánnej i veterinárnej medicíne, ktoré pôsobí bronchodilatačne a umožňuje sa vy-

hnúť kardiovaskulárnej depresii, keďže má skôr sympatikomimetické účinky, čím sa v špecifických prípadoch anestézie profiluje ako preparát s jedinečnými výhodami (Haas a Harper, 1992). V súčasnosti sa však pod adjektívnom „disociatívny" myslí skôr disociácia v psychologickom poňatí, teda schopnosť navodiť pocit oddelenia mysle od tela. Ketamín môže viesť k disociatívnym stavom v zmysle odcudzenia sa od svojho tela alebo okolia, čo pripomína fenomenológiu depersonalizácie a derealizácie, zážitkov blízkych smrti (*near-death experiences*; NDE), zážitkov oddelenia duše od tela (*out-of-body experiences*; OBE) alebo účinky sérotonínergických látok zo psychedelického spektra. Takýto stav po požití ketamínu sa slangovo označuje ako „*k-hole*".

Chemicky ide o arylcykloalkylamín, ktorý sa vyskytuje v dvoch chirálnych formách, ako S(+) ketamín a R(-)ketamín, pričom farmakologicky aktívnejší je jeho S(+) enanciomér esketamín (World Health Organization, 2015), má však aj výraznejšie psychotomimetické účinky v porovnaní s R(-) enanciomérom (Mathisen a kol., 1995).

Zneužívanie ketamínu začalo v sedemdesiatych rokoch minulého storočia a dodnes ostáva veľkým a nevyriešeným problémom. Intoxikácia ketamínom sa v oblasti prežívania môže prejaviť alteráciou vnímania, zmenami vo vizuálnom poli, ale aj ako strata rozpoznávania nebezpečenstva, ďalej ako dezorientácia často sprevádzaná narušením motorických funkcií, ataxiou či dystóniou, anxieta, nepokoj až agitovanosť. Tieto stavy môžu byť sprevádzané nepríjemnými a v niektorých prípadoch život ohrozujúcimi nežiaducimi účinkami či stavmi ako sú závraty, zvracanie, bolesti na hrudníku, palpitácie, insomnia a hypertenzné reakcie alebo pľúcny edém, najmä v kombinácii s inými psychoaktívnymi látkami a u vulnerabilných jedincov (World Health Organization, 2015). Hoci pôsobí sympatomimeticky, môže sa u niektorých somaticky chorých jedincov s depléciou katecholamínov stať, že sa neprejaví jeho stimulačný účinok, ale demaskuje jeho negatívny ionotropný efekt, čo napokon môže paradoxne viesť ku kardiodepresívnemu účinku (White a Ryan, 1996).

Ketamín však sprostredkoval aj zásadnú zmenu v nahliadaní na patogenézu schizofrénie. Použitie ketamínu totiž vedie k hypofunkcii NMDA (N-metyl-D-aspartátových) receptorov a následnej nedostatočnej aktivite

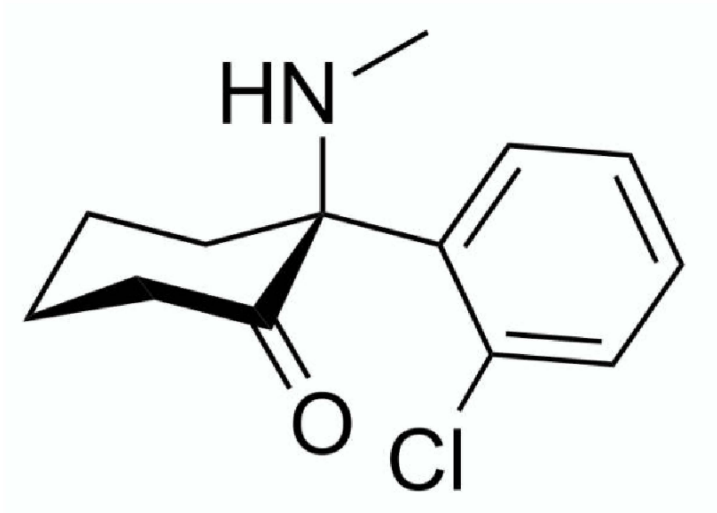
GABAergických neurónov (neurónov vylučujúcich kyselinu γ-aminomaslovú, GABA), čo dezinhibuje okruhy, ktoré sú inak pod ich tlmivým vplyvom. Takto môže dochádzať k denzihibícii dopamínergických neurónov a k dopamínovej hyperaktivite v mezolimbickom trakte, vedúcej k pozitívnej psychotickej symptomatike. Ketamín však nevedie len k účinkom podobným pozitívnym psychotickým symptómom, ale aj k príznakom podobným negatívnym psychotickým symptómom a kognitívnym symptómom. Vďaka tomu umožňuje ketamín modelovať príznaky schizofrénie omnoho komplexnejšie ako povedzme dextroamfetamín (Frohlich a Van Horn, 2014), ktorý súťaží s endogénnymi monoamínmi o väzbu na vezikulárny monoamínový transportér 2 (VMAT2) a kým je amfetamín internalizovaný do vezikúl, monoamíny – z nich prevažne dopamín – sú retrotransportom (respektíve reverzným transportom) uvoľňované z presynaptického neurónu pomocou presynaptickej pumpy do synaptickej štrbiny (Robertson a kol., 2009). Sú však práce, ktoré referujú o tom, že ketamín u zdravých dobrovoľníkov nereprodukuje alebo nemodeluje komplexný obraz schizofrénie, ale že má svoj špecifický efekt v zmysle navodenia paranoidného myslenia a percepčných zmien, pričom však nejde priamo o halucinácie. Indukcia alógie a emocionálneho sploštenia je pri týchto stavoch ťažko odlíšiteľná od sedácie (Pomarol-Clotet a kol., 2006). Fencyklidín je v tomto zmysle silnejšou substanciou a u jedincov, ktorí ho zneužívajú, môže viesť k florídnym psychotickým stavom, vrátane halucinácií, paranoidných bludov, dezorganizácie myslenia a katatonických symptómov (pozitívne psychotické symptómy) či alógie, stiahnutia sa a apatie (negatívne psychotické symptómy) (Javitt a Zukin, 1991). Ketamín i fencyklidín sú oba antagonisty NMDA receptorov, ktoré vedú k neurobehaviorálnym účinkom podobným symptómom schizofrénie v pomere k svojej väzbovej potencii na PCP mieste NMDA receptora, vďaka čomu má endogénnou dysfunkciou NMDA glutamátergických receptorov narušená neurotransmisia v patogenetických teóriách schizofrénie svoje nezastupiteľné miesto (Javitt a Zukin, 1991).

M. PATARÁK / NEUROPSYCHOFARMAKOLOGICKÉ ÚČINKY KETAMÍNU RELEVANTNÉ PRE JEHO RÝCHLE ANTIDEPRESÍVNE PÔSOBENIE

Antidepresívny účinok ketamínu

Ketamín bol ako anestetikum predstavený v roku 1970 (Domino a Luby, 2012). V súčasnosti je už dostatočne overené jeho rýchle antidepresívne pôsobenie, pričom jeho antidepresívny účinok sa porovnával u pacientov s rezistentnou depresívnou poruchou (*major depressive disorder*, MDD) s placebom (Berman a kol., 2000; Singh et al., 2016; Zarate a kol., 2006) aj s midazolamom (Grunebaum a kol., 2018; Murrough a kol., 2013). Potvrdili sa aj jeho akútne antisuicidálne účinky (Murrough a kol., 2015; Price et al., 2009). Antidepresívny účinok ketamínu je závislý od dávky (Su a kol., 2017) a pravdepodobne nie je sprostredkovaný len jeho antagonistickou aktivitou na glutamátergických NMDA receptoroch (Muller a kol., 2016). V roku 2019 ho americká FDA (*Food and Drug Administration*) schválila ako liečivo na MDD, pričom od roku 2020 ho u nás distribuuje farmaceutická spoločnosť Janssen ako nosovú roztokovú areodisperziu pod názvom Spravato, ktorý je v kombinácii so SSRI alebo SNRI indikovaný dospelým pacientom s depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami (ADC, 2020). Napriek tomu, že R(-) ketamín (arketamín) sa ukazuje ako bezpečnejší, s približne štvornásobne nižšou afinitou k NMDA receptorom v porovnaní s S(+) ketamínom (esketamín) (Muller a kol., 2016) a s potentnejším antidepresívnym účinkom na myšacom modeli depresie (Zhang a kol., 2014), ako liečivo sa schválil esketamín. Cieľom tohto prehľadu však nie je polemika, ani podrobné dokumentovanie antidepresívneho účinku ketamínu. V súvislosti s jeho príchodom na slovenský trh a vzhľadom na to, že jeho antidepresívny účinok bol objavený iba pomerne nedávno, je o túto psychoaktívnu látku stále väčší záujem. V rámci tohto vzrastajúceho záujmu sa aktuálny článok zameriava na jeho neuropsychofarmakologické pôsobenie v centrálnom nervovom systéme, ktoré je nositeľom jeho unikátneho a rýchleho antidepresívneho efektu.

Obrázok 1. Chemická štruktúra esketamínu

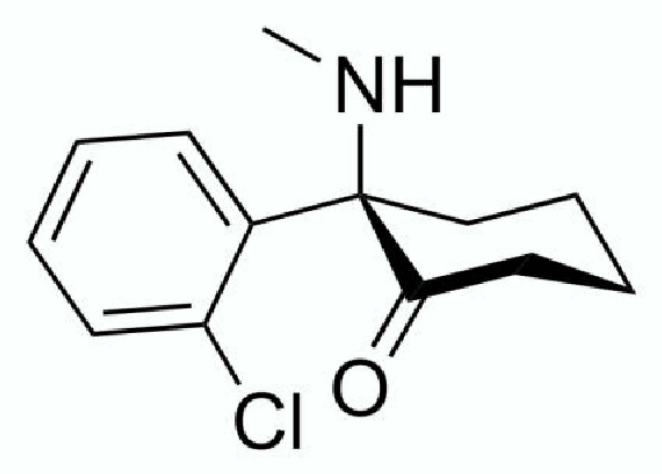


Úloha NMDA receptorov

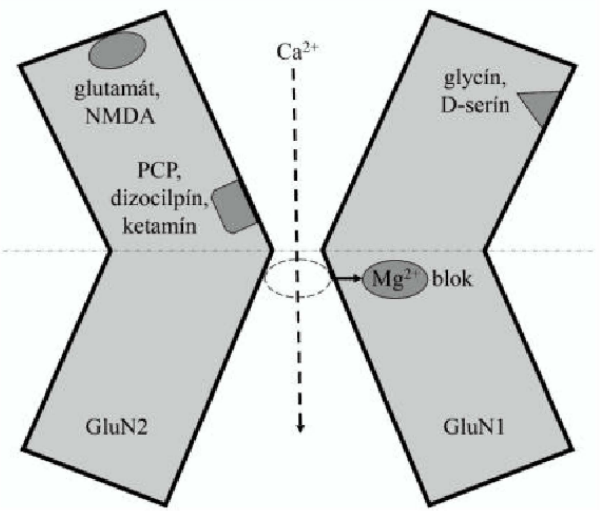
Prvotným rozpoznaným cieľom ketamínu bol práve NMDA receptor, respektíve N-metyl-D-aspartátový receptor, čo je iónový glutamátergický receptor, ktorý prepúšťa sodíkové, draslíkové a vápnikové ióny, čím aktivuje viaceré intracelulárne dráhy v neuronálnych alebo gliálnych bunkách (Fišar, 2009). Ide o heterotetramér, ktorý je tvorený kombináciou niekoľkých jednotiek kódovanými génmi *GluN1*, *GluN2A*, *GluN2B*, *GluN2C*, *GluN2D*, *GluN3A* a *GluN3B* (Vyklicky a kol., 2014). Väčšinou ho tvoria dve GluN1 podjednotky a buď dve GluN2 podjednotky, alebo jedna GluN2 a jedna GluN3 podjednotka. Kanál je tonicky blokovaný iónmi horčíka. Hoci nie je v pravom zmysle napäťovo riadený, aktivuje sa depolarizáciou membrány, ktorá odstraňuje magnéziovú blokádu (Fišar, 2009), a naviazaním L-glutamátu a koaktivátoru, ktorým je glycín a/alebo D-Serín (Paoletti a kol., 2013). L-glutamát sa viaže na GluN2 a glycín a/alebo D-serín na GluN1. Po

aktivácii iónového kanálu nastáva vtok vápnikových iónov (Zanos a Gould, 2018). Ketamín sa viaže sa na väzbové miesto pre PCP ako nekompetitívny blokátor, pričom jeho naviazanie je nasledované uzavretím póru (*trapping*) (Zanos a kol., 2018). Na toto miesto sa viaže aj látka MK-801, známa ako dizocilpín (Kovacic a Somanathan, 2010). Väzba ketamínu na PCP miesto NMDA receptora je relevantná pre množstvo jeho účinkov: anestetický, amnestický, analgetický, antidepresívny i psychotomimetický. Ketamín má stereoizomérovo špecifickú potenciu na NMDA receptory, pričom S(+) enanciomér má k nemu štvornásobne vyššiu afinitu. Subanestetická dávka ketamínu, ktorá je potrebná pre jeho antidepresívny účinok, sa objavuje pri receptorovej okupancii 31 % +/- 18 % (Shaffer a kol., 2014). R(-) ketamín je však potentnejšie antidepresívum s dlhšie trvajúcim účinkom v porovnaní s S(+) ketamínom, čo oslabuje hypotézu, že je jeho antidepresívny účinok sprostredkovaný práve alebo výlučne inhibíciou NMDA receptorov (Zanos a kol., 2018). Schopnosť blokovať jednotlivé podjednotky NMDA receptorov nie je len inherentnou vlastnosťou stereoizomérov ketamínu, ale závisí aj od koncentrácie Mg^{2+} (Zanos a kol., 2018). Ketamín zrejme môže znižovať aktivitu NMDA receptorov aj prostredníctvom zníženia D-serínu, ktorý je koaktivátorom receptorov. D-serín vzniká enanciokonverziou z L-serínu prostredníctvom serín racemázy (Wolosker a kol., 2008). Odlišný vplyv stereoizomérov ketamínu na hladiny D-serínu sa môže odrážať aj na ich odlišných behaviorálnych účinkoch. Nižšia plazmatická koncentrácia D-serínu je spojená s lepšou antidepresívnou odpoveďou na ketamín podaný jedincom s MDD, teda je s ňou v inverznej korelácii (Moaddel a kol., 2015), čo vedie teóriu antidepresívneho pôsobenia ketamínu aj smerom k vzájomnej interakcii s D-serínom. Aj klasické antidepresíva spôsobujú adaptačné zmeny NMDA receptorov, na základe čoho sa predpokladá, že rýchle antidepresívne pôsobenie ketamínu je založené práve na priamej inhibícii týchto receptorov (Zanos a Gould, 2018).

Obrázok 2. Chemická štruktúra arketamínu



Obrázok 3. Vybrané väzbové miesta na NMDA receptore



Dezinhibičná hypotéza

Ketamín vedie k inhibícii NMDA receptorov, čo však podľa tejto teórie neznamená, že znižuje glutamátergickú neurotransmisiu. Preferenčne totiž inhibuje NMDA receptory na GABAergických interneurónoch (Zanos a Gould, 2018), čo sú inhibičné kortikálne neuróny, z ktorých sa uvoľňuje hlavný inhibičný neurotransmiter centrálneho nervového systému, kyselina γ-aminomaslová (GABA). Za obvyklých okolností NMDA receptory umiestnené na GABAergických interneurónoch stimulujú uvoľňovanie kyseliny γ-aminomaslovej. Keď sú však inhibované, uvoľňovanie GABA sa znižuje, a tým aj jej inhibičný vplyv na cieľovú neuronálnu oblasť. Takto vlastne dochádza k dezinhibícii cieľa. Tento dej má dve zásadné implikácie:

1. Inhibícia NMDA receptorov nemusí viesť ku glutamátovej hypofunkcii, ale môže viesť k hypofunkcii iného neurotransmiterového systému, v tomto prípade GABAergického.

2. Inhibícia NMDA receptorov nevedie k zníženej aktivite prefrontálnych kortikálnych oblastí, ale naopak, prostredníctvom dezinhibičného mechanizmu k jej zvýšeniu.

Prečo však ketamín preferenčne pôsobí na NMDA receptory kortikálnych interneurónov, a nie na NMDA receptory kortikálnych pyramídových buniek? Jednou z možností je preto, že GABAergické interneuróny rýchlo pália (*fast-spiking interneurons*), čím sa uľahčuje od depolarizácie závislé odstránenie magnéziovej blokády a naviazanie ketamínu na receptor (Seamans, 2008). Ďalším dôvodom môže byť to, že GABAergické interneuróny majú NMDA receptory s vyšším podielom GluN2D podjednotiek, ku ktorým má ketamín vyššiu afinitu (Ide a kol., 2017; Perszyk a kol., 2016). Takto ketamín vedie k celkovej dezinhibícii glutamátergických oblastí, čiže k posilneniu glutamátergickej excitačnej neurotransmisie, čo môže napokon viesť aj k zvýšeniu dopamínergickej neurotransmisie. To ozrejmuje súvislosť medzi antagonistickým účinkom ketamínu na NMDA receptoroch a jeho psychotomimetickým pôsobením. Je otázne, do akej miery tento efekt podmieňuje priamo antidepresívny účinok ketamínu. Predpokladá sa, že dezinhibícia GABAergických neurónov vedie k zvýšenému uvoľňovaniu glutamátu glutamátergickými neurónmi, pričom glutamát následne pôsobí na

postsynaptické AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónová kyselina) receptory, čo vedie k zvýšenému uvoľňovaniu neurotroficky pôsobiaceho BNDF (*brain-derived neurotrophic factor*), k aktivácii receptora tropomyozínovej receptorovej kinázy TrkB a k zvýšenej proteosyntéze aktiváciou rapamycínového komplexu mTORC1 (*mammalian target of rapamycin*) (Zanos a Gould, 2018).

Hypotéza inhibície extrasynaptických NMDA receptorov

Ketamín môže blokovať aj extrasynaptické NMDA receptory obsahujúce GluN2B podjednotku. Tieto receptory sú tonicky aktivované okolitým glutamátom, ktorého extracelulárna koncentrácia je regulovaná prostredníctvom glutamátového transportéra 1 (GLT-1) na astrocytoch. Inhibícia týchto receptorov vedie k dezinhibícii rapamycínového komplexu mTORC1 a tým k indukcii proteínovej syntézy (Miller a kol., 2014).

Hypotéza blokády spontánnej aktivity NMDA receptorov

Táto hypotéza predpokladá, že ketamín inhibuje spontánnu neurotransmisiu sprostredkovanú NMDA receptormi, čím inhibuje eEFK2 (*eukaryotic elongation factor kinase 2*) a tak vedie k zvýšeniu translácie BDNF (Zanos a Gould, 2018). Spontánna neurotransmisia nastáva v pokoji (*at rest*), pričom je podmienená fúziou presynaptických vezikúl s presynaptickou membránou. Tak dochádza k miniatúrnym excitačným postsynaptickým prúdom (*miniatury excitatory postsynaptic currents*; mEPSCs), ktoré regulujú synaptickú silu a syntézu proteínov (Sutton a kol., 2004). Pre rýchly antidepresívny účinok je inhibícia mEPSCs pri fyziologických koncentráciách Mg^{2+} relevantným mechanizmom, keďže napríklad memantín, taktiež nekompetetívny antagonista NMDA receptorov, za fyziologických koncentrácií Mg^{2+} tejto inhibície nie je schopný (Gideons a kol., 2014). Kritickým determinantom antidepresívneho účinku ketamínu môže byť inhibícia fosforylácie eukaryotického elongačného faktoru 2 a následná augmentácia expresie BDNF v pokoji, čo memantín sprostredkovať nedokáže (Gideons a kol., 2014).

Hypotéza inhibície habenulárnej aktivity

Ketamín by mohol inhibovať aj od NMDA receptorov závislú aktivitu glutamátergických neurónov laterálnej habenuly, o ktorých vieme, že sa aktivujú akútnymi stresormi, že sú hyperaktívne pri MDD (Lawson a kol., 2017) a že majú inhibičný vplyv na dopamínergické neuróny ventrálnej tegmentálnej oblasti (VTA) vďaka prepojeniu cez GABAergické bunky rostromediálneho tegmenta (Ji a Shepard, 2007).

Mechanizmy nezávislé od inhibície NMDA receptorov

Vzhľadom na to, že memantín, dozocilpín a iné antagonisty NMDA receptorov nemajú podobný antidepresívny účinok ako ketamín a vzhľadom na výraznejší antidepresívny účinok R(-) ketamínu na animálnych modeloch v porovnaní s S(+) ketamínom, hoci má štvornásobne nižšiu afinitu k NMDA receptorom, sa uvažuje aj o účinkoch nezávislých od inhibície NMDA receptorov (Zanos a Gould, 2018). Jedným z vysvetlení môže byť úloha hydroxynorketamínu (HNK), ktorý je aktívnym metabolitom ketamínu. Vyskytuje sa v podobe dvoch enanciomérov: (2S,6S)-HNK a (2R,6R)-HNK. Antidepresívna behaviorálna odpoveď na ketamín u myší súvisí s hladinami (2S,6S)-HNK a (2R,6R)-HNK, nie s hladinou ketamínu alebo norketamínu, pričom obidva enancioméry majú dokumentovaný antidepresívny účinok, ktorý je nezávislý od inhibície NMDA receptorov, ale vyžaduje aktiváciu AMPA receptorov (Zanos a kol., 2016). Aktivácia AMPA receptorov je kľúčová pre aktiváciu ďalších s neuroplasticitou súvisiacich intracelulárnych signálnych dráh, ktoré napokon stimulujú proteosyntézu a synaptickú plasticitu. Vyššie spomínané hypotézy sa vzájomne nevylučujú a konvergujú práve v aktivácii AMPA receptorov alebo zmienených intracelulárnych signálnych dráh, ktoré sú zásadné pre vyvolanie antidepresívnej odpovede. Napriek tomu existuje aj množstvo ďalších hypotéz, ktoré môžu ozrejmovať rýchle antidepresívne pôsobenie ketamínu. Jeho antidepresívny účinok môže byť napríklad sprostredkovaný rýchlou adaptáciou sérotonínergického systému (Gigliucci a kol., 2013) alebo nepriamymi dopamínergickými mechanizmami, keďže ketamín ani hydroxynorketamín nemá priamy agonis-

tický účinok na D_1-D_5 receptory ani na dopamínový transportér (DAT) (Can a kol., 2016). U makakov (*Macaca mulatta*) viedlo 10-týždňové podávanie ketamínu k zníženej expresii mRNA a proteínu dopamínových D_2 receptorov a k zníženej expresii mRNA a proteínu DAT v prefrontálnej kôre, čo je spôsobené zvýšenými hladinami dopamínu pre excitáciu dopamínergických neurónov a narušenou homeostázou dopamínu v synaptickej štrbine (Sun a kol., 2019). Zníženie DAT udržuje dopamín v synaptickej štrbine dlhšie a zníženie expresie D_2 receptorov je reakciou vedúcou k zníženiu senzitivity dopamínových receptorov pri dlhotrvajúcom nadmernom uvoľňovaní dopamínu (Sun a kol., 2019). Podávanie ketamínu vedie k zvýšeným koncentráciám dopamínu v mozgu hlodavcov, a to buď pre zvýšené uvoľňovanie dopamínu alebo pre jeho narušenú degradáciu (Li a kol., 2015). Dopamínergické pôsobenie ketamínu sa však konzistentnejšie ukazuje v štúdiách na hlodavcoch ako na primátoch (Kokkinou a kol., 2018). Dopamínergické mechanizmy sú dôležité pre odmeňujúce aspekty užívania katemínu a pre jeho posilňujúce účinky, ktoré môžu viesť k závislosti. Ich význam pre antidepresívne pôsobenie ketamínu ostáva nevyjasnený (Kokkinou a kol., 2018).

Obavy zo zneužívania

Ketamín je už celé desaťročia zneužívaný ako rekreačná droga, ktorej účinky sú závislé od dávky. V nižších dávkach má skôr stimulačné účinky, pričom environmentálne podnety môžu byť pre psychický stav počas intoxikácie dôležité, vo vyšších dávkach však vedie k disociácii a k účinku podobnému psychedelikám, v ktorom je vplyv environmentálnych stimulov menej významný, respektíve mizne (Wolff a Winstock, 2006). Užívatelia sa môžu vyčleňovať zo spoločnosti a uzatvárať, pretože intoxikácia ketamínom vedie k pocitom oddelenia a odpojenia od ostatných, od sveta a od seba samých. K užitiu/zneužitiu mladými ľuďmi však dochádza aj na hudobných festivaloch a v kluboch s elektronickou tanečnou hudbou (Palamar a kol., 2020).

V roku 2017 sa prevalencia užívania ketamínu medzi mladými ľuďmi a dospelými vo veku 16-34 rokov odhadovala na 0,6 % v Česku a Dánsku a na 1,7 % v Spojenom kráľovstve (EMCDDA, 2019). Ketamín sa v súčas-

nosti často užíva vo forme tabletiek, ale objavuje sa aj jeho injekčné užívanie, ktoré je problémom napríklad vo Fínsku. V tabuľke najčastejšie zaznamenaných drog v prípade pohotovostných návštev v nemocniciach pre akútne stavy z roku 2017 figuruje ketamín na 17. mieste (EMCDDA, 2019). Napriek svojim odlišnostiam od halucinogénov sa ketamín spolu s fencyklidínom zaraďuje práve do tejto skupiny psychoaktívnych látok (Svetová zdravotnícka organizácia, 2004). Obavy zo zneužívania ketamínu sú plne odôvodnené. Použitie esketamínu ako antidepresíva je však obmedzené na zdravotnícke zariadenie, kde sa v indikovanom prípade užije pacientom v definovanom časovom rámci a pod priamym lekárskym dohľadom, pričom aj po aplikácii ostáva na krátkom pozorovaní. Takto kontrolované užívanie s monitorovaním správania a exploráciou psychopatologických zmien znižuje riziko zneužívania a závislosti od liečebne podávaného esketamínu.

Záver

Ketamín je psychoaktívna látka s množstvom rôznorodých účinkov, ktorá napriek svojmu potenciálu k zneužívaniu našla svoje použitie aj v medicíne ako anestetikum. V posledných dvoch desaťročiach sa skúmalo najmä jej pozoruhodne rýchle antidepresívne, antisuicidálne a anti-anhedonické pôsobenie, čo vyústilo do jeho súčasného použitia ako antidepresíva v partikulárnych prípadoch farmakorezistentnej depresívnej poruchy. I v tomto prípade však treba pozorne zohľadňovať ostatné účinky ketamínu, najmä možnosť sedácie, indukcie disociatívnych stavov a riziko závislosti.

Vyhlásenie autora o konflikte záujmov: Autor v minulosti prednášal na odborných podujatiach organizovaných alebo podporených farmaceutickou spoločnosťou Johnson & Johnson. Článok je však jeho samostatnou prácou a farmaceutickou spoločnosťou nebol honorovaný ani nijako inak podporený.

Literatúra

ADC: SPC Spravato 28 mg nosová roztoková aerodisperzia [online]. 2020. [cit. 2020-08-25]. Dostupné na internete: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/spravato-28-mg-nosova-roztokova- aerodisperzia-272655.html

Berman, R. M. – Cappiello, A. – Anand, A. – Oren, D. A. – Heninger, G. R. – Charney, D. S. et al.: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry, 47, 2000, 4, s. 351 – 354

Bey, T. – Patel, A.: Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects: A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug. Calif J Emerg Med, 8, 2007, 1, s. 9 – 14

Can, A. – Zanos, P. – Moaddel, R. – Kang, H. J. – Dossou, K. S. S. – Wainer, I. W. et al.: Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters. J Pharmacol Exp Ther, 359, 2016, 1, s. 159 – 170

Domino, E. F. – Luby, E. D.: Phencyclidine/Schizophrenia: One View Toward the Past, The Other to the Future. Schizophr Bull, 38, 2012, 5, s. 914 – 919

Európske monitorovacie centrum pre drogy a drogovú závislosť (EMCDDA): Európska správa o drogách. Trendy a vývojové zmeny 2019. 2019. Dostupné na: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/2019 1724_TDAT19001SKN_PDF.pdf

Fišar, Z.: Receptory pro neurotransmitery. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Praha: Grada, 2009. s. 99 – 110

Frohlich, J. – Van Horn, J. D.: Reviewing the ketamine model for schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl, 28, 2014, 4, s. 287 – 302

Gideons, E. S. – Kavalali, E. T. – Monteggia, L. M.: Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. Proc Natl Acad Sci U S A, 111, 2014, 23, s. 8649 – 8654

Gigliucci, V. – O 'Dowd, G. – Casey, S. – Egan, D. – Gibney, S. – Harkin, A.: Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism. Psychopharmacology (Berl), 228, 2013, 1, s. 157 – 166

Grunebaum, M. F. – Galfalvy, H. C. – Choo, T.-H. – Keilp, J. G. – Moitra, V. K. – Parris, M. S. et al.: Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. Am J Psychiatry, 175, 2018, 4, s. 327 – 335

Haas, D. A. – Harper, D. G.: Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. Anesth Prog, 39, 1992, 3, s. 61 – 68

Ide, S. – Ikekubo, Y. – Mishina, M. – Hashimoto, K. – Ikeda, K.: Role of NMDA receptor GluN2D subunit in the antidepressant effects of enantiomers of ketamine. J Pharmacol Sci, 135, 2017, 3, s. 138 – 140

Javitt, D. C. – Zukin, S. R.: Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am J Psychiatry, 148, 1991, 10, s. 1301 – 1308

Ji, H. – Shepard, P. D.: Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. J Neurosci Off J Soc Neurosci, 27, 2007, 26, s. 6923 – 6930

Kokkinou, M. – Ashok, A. H. – Howes, O. D.: The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry, Nature Publishing Group, 23, 2018, 1, s. 59 – 69

Kovacic, P. – Somanathan, R.: Clinical physiology and mechanism of dizocilpine (MK-801). Oxid Med Cell Longev, 3, 2010, 1, s. 13 – 22

Lawson, R. P. – Nord, C. L. – Seymour, B. – Thomas, D. L. – Dayan, P. – Pilling, S. et al.: Disrupted habenula function in major depression. Mol Psychiatry, 22, 2017, 2, s. 202 – 208

Li, B. – Liu, M.-L. – Wu, X.-P. – Jia, J. – Cao, J. – Wei, Z.-W. et al.: Effects of ketamine exposure on dopamine concentrations and dopamine type 2 receptor mRNA expression in rat brain tissue. Int J Clin Exp Med, 8, 2015, 7, s. 11181 – 11187

Mathisen, L. C. – Skjelbred, P. – Skoglund, L. A. – Oye, I.: Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. Pain, 61, 1995, 2, s. 215 – 220

Miller, O. H. – Yang, L. – Wang, C.-C. – Hargroder, E. A. – Zhang, Y. – Delpire, E. et al.: GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. eLife, 3, 2014, s. e03581

Moaddel, R. – Luckenbaugh, D. A. – Xie, Y. – Villase or, A. – Brutsche, N. E. – Machado-Vieira, R. et al.: D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. Psychopharmacology (Berl), 232, 2015, 2, s. 399 – 409

Muller, J. – Pentyala, S. – Dilger, J. – Pentyala, S.: Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. Ther Adv Psychopharmacol, 6, 2016, 3, s. 185 – 192

Murrough, J. W. – Soleimani, L. – DeWilde, K. E. – Collins, K. A. – Lapidus, K. A. – Iacoviello, B. M. et al.: Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. Psychol Med, 45, 2015, 16, s. 3571 – 3580

Murrough, J. W. – Iosifescu, D. V. – Chang, L. C. – Al Jurdi, R. K. – Green, C. M. – Perez, A. M. et al.: Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry, 170, 2013, 10, s. 1134 – 1142

Palamar, J. J. – Salomone, A. – Rutherford, C. – Keyes, K. M.: Extensive Underreported Exposure to Ketamine Among Electronic Dance Music Party Attendees.

J Gen Intern Med, 2020, doi: 10.1007/s11606-020-05672-x

Paoletti, P. – Bellone, C. – Zhou, Q.: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci, 14, 2013, 6, s. 383 – 400

Perszyk, R. E. – DiRaddo, J. O. – Strong, K. L. – Low, C.-M. – Ogden, K. K. – Khatri, A. et al.: GluN2D-Containing N-methyl-d-Aspartate Receptors Mediate Synaptic Transmission in Hippocampal Interneurons and Regulate Interneuron Activity. Mol Pharmacol, 90, 2016, 6, s. 689 – 702

Pomarol-Clotet, E. – Honey, G. D. – Murray, G. K. – Corlett, P. R. – Absalom, A. R. – Lee, M. et al.: Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. Br J Psychiatry J Ment Sci, 189, 2006, s. 173 – 179

Price, R. B. – Nock, M. K. – Charney, D. S. – Mathew, S. J.: Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. Biol Psychiatry, 66, 2009, 5, s. 522 – 526

Robertson, S. D. – Matthies, H. J. G. – Galli, A.: A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters. Mol Neurobiol, 39, 2009, 2, s. 73 – 80

Seamans, J.: Losing inhibition with ketamine. Nat Chem Biol, 4, 2008, 2, s. 91 – 93

Shaffer, C. L. – Osgood, S. M. – Smith, D. L. – Liu, J. – Trapa, P. E.: Enhancing ketamine translational pharmacology via receptor occupancy normalization. Neuropharmacology, 86, 2014, s. 174 – 180

Singh, J. B. – Fedgchin, M. – Daly, E. J. – De Boer, P. – Cooper, K. – Lim, P. et al.: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. Am J Psychiatry, 173, 2016, 8, s. 816 – 826

Su, T.-P. – Chen, M.-H. – Li, C.-T. – Lin, W.-C. – Hong, C.-J. – Gueorguieva, R. et al.: Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol, 42, 2017, 13, s. 2482 – 2492

Sun, Z. – Ma, Y. – Xie, L. – Huang, J. – Duan, S. – Guo, R. et al.: Behavioral Changes and Neuronal Damage in Rhesus Monkeys after 10 Weeks of Ketamine Administration Involve Prefrontal Cortex Dopamine D_2 Receptor and Dopamine Transporter. Neuroscience, 415, 2019, s. 97 – 106

Sutton, M. A. – Wall, N. R. – Aakalu, G. N. – Schuman, E. M.: Regulation of dendritic protein synthesis by miniature synaptic events. Science, 304, 2004, 5679, s. 1979-1983

Svetová zdravotnícka organizácia: Neuroveda o užívaní psychoaktívnych látok

a závislosti. Svetová zdravotnícka organizácia, 2004. 264 s.

Vyklicky, V. – Korinek, M. – Smejkalova, T. – Balik, A. – Krausova, B. – Kaniakova, M. et al.: Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. Physiol Res, 63 Suppl 1, 2014, s. S191 – 203

White, J. M. – Ryan, C. F.: Pharmacological properties of ketamine. Drug Alcohol Rev, 15, 1996, 2, s. 145 – 155

Wolff, K. – Winstock, A. R.: Ketamine: from medicine to misuse. CNS Drugs, 20, 2006, 3, s. 199 – 218

Wolosker, H. – Dumin, E. – Balan, L. – Foltyn, V. N.: D-amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration. FEBS J, 275, 2008, 14, s. 3514 – 3526

World Health Organization: Ketamine. Update review report. World Health Organization, 2015. Dostupné na: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_1_Ke tamine_Update_Review.pdf?ua=1

Zanos, P. – Gould, T. D.: Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. Mol Psychiatry, 23, 2018, 4, s. 801 – 811

Zanos, P. – Moaddel, R. – Morris, P. J. – Georgiou, P. – Fischell, J. – Elmer, G. I. et al.: NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. Nature, 533, 2016, 7604, s. 481 – 486

Zanos, P. – Moaddel, R. – Morris, P. J. – Riggs, L. M. – Highland, J. N. – Georgiou, P. et al.: Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Pharmacol Rev, 70, 2018, 3, s. 621 – 660

Zarate, C. A. – Singh, J. B. – Carlson, P. J. – Brutsche, N. E. – Ameli, R. – Luckenbaugh, D. A. et al.: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry, 63, 2006, 8, s. 856 – 864

Zhang, J.-C. – Li, S.-X. – Hashimoto, K.: R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. Pharmacol Biochem Behav, 116, 2014, s. 137 – 141

Doručené do redakcie: 25. 8. 2020
Prijaté na publikovanie: 4. 9. 2020

Adresa autora: MUDr. Michal Patarák, PhD.
II. Psychiatrická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta
Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica
patarakmichal@gmail.com