

BJPsych



# Advances

Continuing professional development in psychiatry

Italian translation of:

## Ketamine as a rapid antidepressant: the debate and implications

**Roger C. M. Ho & Melvyn W. Zhang**

*BJPsych Advances* 2016, 22: 222–233

doi: 10.1192/apt.bp.114.014274

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to [permissions@rcpsych.ac.uk](mailto:permissions@rcpsych.ac.uk)

© The Royal College of Psychiatrists 2017

# La ketamina come antidepressivo ad azione rapida: controversia e implicazioni<sup>†</sup>

Roger C. M. Ho & Melvyn W. Zhang

ARTICOLO

## RIASSUNTO

La ketamina, derivato sintetico della fenciclidina, è una comune sostanza di abuso soggetta a restrizioni nei Paesi ad alto reddito, a causa della capacità di indurre dipendenza. In ambito medico, sia umano che veterinario, è utilizzata come farmaco anestetico. Negli anni '90 è stata impiegata in alcuni studi volti ad indagare la fisiopatologia della schizofrenia, successivamente interrotti a causa di controversie di carattere etico. Recentemente, si è riaperto il dibattito su questa sostanza, in seguito alla scoperta di un suo rapido effetto antidepressivo in caso di somministrazione endovenosa, motivo per cui è stata avanzata l'ipotesi di utilizzarla nella terapia della depressione. In questo articolo si esamina il possibile ruolo della ketamina come antidepressivo, considerandone anche il potenziale di abuso, le controversie riguardo alla prescrizione di un allucinogeno, le prove di efficacia e le motivazioni sottostanti alla produzione di questi studi.

## OBIETTIVI FORMATIVI

- Capire le proprietà farmacologiche della ketamina come anestetico, sostanza di abuso e possibile antidepressivo
- Passare in rassegna le attuali evidenze sull'uso della ketamina nel trattamento del disturbo depressivo e riconoscerne i rischi associati all'uso a lungo termine
- Esaminare gli elementi a favore e contrari all'utilizzo di ketamina come nuovo antidepressivo

## CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

MDD, tra cui lo sviluppo degli antidepressivi triciclici (TCAs), degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e degli antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici (NaSSA). A questi si aggiungono, come trattamenti basati sull'evidenza, i trattamenti psicoterapici quali la terapia cognitivo comportamentale (cognitive behavioural therapy – CBT) e la psicoterapia Interpersonale. Data la bassa ereditarietà del MDD, non sorprende come i tassi di risposta agli SSRI e ai NaSSA siano rispettivamente intorno al 62% e al 67% (Papakostas 2008). Fattori ambientali come problemi relazionali, difficoltà economiche e comorbidità con uso di sostanze determinano spesso una scarsa risposta al trattamento, mentre la combinazione di antidepressivi e CBT ha mostrato risultati promettenti nel prevenire i disturbi dell'umore (Brenner 2010).

Sebbene il 70–90% dei pazienti con depressione raggiunga la remissione, il 10–30% si mostra resistente ad un primo trattamento, rispondendo però a una sostituzione del farmaco, all'utilizzo di una terapia combinata, alla terapia elettroconvulsivante (ECT – electroconvulsive therapy) o alla psicoterapia. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti refrattari al trattamento iniziale non risponde neanche alle successive modifiche terapeutiche (Al-Harbi 2012), per cui si può affermare che il 9–10% dei pazienti con depressione è affetto da una forma resistente. Recentemente, alcuni studi hanno indicato come la ketamina possa determinare un rapido effetto antidepressivo in questo tipo di pazienti.

## Cos'è la ketamina?

La ketamina è stata sintetizzata per la prima volta nel 1962 da Calvin Stevens in un laboratorio della Parke-Davis e fu inizialmente considerata un'alternativa più sicura rispetto all'allucinogeno fenciclidina (PCP). Fu poi registrata come anestetico nel 1966, sempre dalla Parke-Davis. Questo farmaco fu inizialmente impiegato nei campi di battaglia durante la Guerra del Vietnam per la capacità di indurre uno stato dissociativo

**Roger Ho** è Professore Associato e primario psichiatra presso il Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore. Il suo campo di interesse comprende la psiconeuroimmunologia e l'interfaccia tra la medicina e la psichiatria. **Melvyn Zhang** è specializzando senior presso il National Addiction Management Service, Institute of Mental Health, Singapore. **Corrispondenza** Dr Roger C. M. Ho, National University of Singapore, Department of Psychological Medicine, Level 9 NUHS Tower Block, 1E Kent Ridge Road, Singapore, Singapore 119228. Email: roger\_ho@nuhs.edu.sg

<sup>†</sup>Titolo originale: 'Ketamine as a rapid antidepressant: the debate and implications', *BJPsych Advances*, 2016, 22, 222–233. Traduzione del Dr. Giacomo Galli e della Dr.ssa Serena Saraceni, Medici in Formazione Specialistica in Psichiatria, Università di Modena e Reggio Emilia. © The Royal College of Psychiatrists.

Il disturbo depressivo maggiore (MDD – major depressive disorder) rappresenta un disturbo psichiatrico comune che, secondo le stime, colpisce 120 milioni persone nel mondo (Li 2011a). La bassa ereditarietà del MDD (39%) suggerisce che i fattori ambientali contribuiscono maggiormente alla variabilità del fenotipo rispetto alla controparte genetica. Negli ultimi 50 anni sono stati raggiunti significativi miglioramenti nel trattamento del

nei soldati feriti, permettendo di mantenerli coscienti ma cognitivamente distaccati dal dolore (Trujillo 2011); tale azione viene tuttora utilizzata come anestetico da campo nei paesi a basso e medio reddito e nella medicina veterinaria. Successivamente, durante gli anni '70, la ketamina cominciò ad essere usata come sostanza d'abuso a scopo ricreativo da parte della popolazione giovane.

La ketamina è un antagonista non competitivo del recettore *N*-metil-D-aspartato (NMDA) ed esiste in due forme isomeriche, S(+) ketamina e R(-) ketamina. Nell'uomo, a livello cerebrale, la S(+) ketamina si lega al sito di legame PCP del recettore NMDA con un'affinità 5 volte maggiore rispetto alla R(-) ketamina. Una compagnia farmaceutica sta attualmente testando la formulazione come spray nasale della S(+) ketamina come possibile antidepressivo, sebbene non siano ancora stati pubblicati dei risultati.

La ketamina è metabolizzata dai citocromi epatici CYP3A4, 2B6 and 2C9 in diidronor-ketamina e norketamina, che possono essere rilevate nelle urine (Li 2011a). E' inoltre sottoposta a un intenso metabolismo di primo passaggio (Salvadore 2013) e possiede una breve emivita (~3 ore) (Lo 1975). Sebbene la ketamina possa essere somministrata per via orale, intranasale e intramuscolare, la somministrazione endovenosa è da preferire per la possibilità di effettuare precisi aggiustamenti posologici anche in caso di comparsa di effetti collaterali (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014).

L'effetto della ketamina sul sistema dopaminergico e su quello oppioide endogeno è alla base dei comportamenti di abuso (Moghaddam 1997; Schatzberg 2014): questo farmaco può infatti alleviare il dolore attraverso il legame con il recettore mu degli oppioidi, mentre la sua azione sul sistema monoaminergico è simile a quella dell'anfetamina o della cocaina (Schatzberg 2014). Altri meccanismi farmacodinamici includono la

prevenzione del flusso di ioni calcio all'interno dei mitocondri, possibile causa di un effetto neurotossico a livello della corteccia frontale (Xu 2015), e l'alterazione del funzionamento del sistema limbico (Bergman 1999). La ketamina è anche associata ad alterazioni della memoria (Morgan 2014) e attraverso il blocco dei recettori NMDA è in grado di esacerbare i sintomi psicotici e cognitivi della schizofrenia (Malhotra 1997).

A basse dosi, la ketamina causa euforia, distorsioni sensoriali, menomazione della flessibilità cognitiva e intensificazione dei sentimenti di empatia (Krystal 1994; Jansen 2001; Dillon 2003). Ad alte dosi provoca dissociazione, allucinazioni, stato di ebbrezza ed esperienze spaventose (Trujillo 2011). Lai et al (2014) hanno dimostrato come gli effetti psicomimetici della ketamina siano dose-dipendenti, come probabilmente anche l'effetto antidepressivo. L'uso improprio di ketamina è associato ad amnesia, dipendenza, dissociazione, disfunzioni delle basse vie urinarie e riduzione del controllo degli impulsi (Li 2011a). Infine, l'incidenza a livello mondiale di convulsioni provocate da ketamina è significativamente aumentata tra il 2003 e il 2006 (Xu 2015).

In questa rassegna esamineremo le recenti evidenze riguardo l'uso di ketamina come antidepressivo ad azione rapida e il suo potenziale di abuso (Yang 2014). Sosteniamo che la valutazione della ketamina quale antidepressivo debba andare oltre i trials clinici e con ciò speriamo di offrire agli psichiatri e ai pazienti una comprensione più accurata di questa sostanza, della sua efficacia come antidepressivo, dei suoi effetti collaterali e delle controversie attorno al suo utilizzo in psichiatria.

### Status giuridico attuale e prevalenza dell'abuso di ketamina

La ketamina, soprannominata anche "K" o "Special K", è una sostanza soggetta a frequente abuso in tutto il mondo. Gli utilizzatori a scopo ricreativo ne sniffano la polvere o utilizzano la formulazione liquida per via iniettiva. La Tabella 1 mostra lo status giuridico attuale di diversi Stati riguardante la ketamina.

In Gran Bretagna, questa molecola è attualmente classificata come sostanza di classe B, a causa dall'aumento della prevalenza del suo abuso dal 25% al 40% tra il 2002 e il 2007 (McCambridge 2007); il "British Crime Survey" del 2010-2011 ha segnalato la presenza di 125000 utilizzatori ricreazionali di ketamina a livello nazionale (Smith 2011). Negli USA, la ketamina è invece classificata come sostanza illecita di livello III (Schatzberg

**TABELLA 1** Restrizioni all'uso di ketamina nei diversi Paesi

Restrizioni da inserimenti in elenco			Assenza di restrizioni, utilizzo permesso dalla legge
I/II, A/B o X (restrizione maggiore)	III/IV o C/D (restrizione minore)	Restrizioni tramite altra legislazione	
Canada (I)	Australia (IV)	Brasile (legge veterinaria, non per uso umano)	Iran
Cina (I)	Messico (III)		Paesi Bassi
Danimarca (B)	Nuova Zelanda (C)	Malesia (Dangerous Drugs Act 1952)	Romania
Hong Kong (I)	Svezia (IV)	Filippine (Comprehensive Dangerous Drugs Act 2002)	
India (X)	USA (III)		
Singapore (B)			
UK (B)			

2014) e il numero degli accessi in Pronto Soccorso provocati del suo abuso è aumentato del 2000% tra il 1995 e il 2002 (Substance Abuse and Mental Health Service Administration 2003). Ad Hong Kong, la ketamina è registrata come droga di livello I ed è la sostanza di abuso più comune, dal momento che viene consumata da più dell'80% di utilizzatori di sostanze (Li 2011a); nelle zone rurali della Cina centrale (Deng 2012) e a Taiwan è invece al secondo posto tra le sostanze di abuso più utilizzate (Lua 2003). Inoltre, nell'isola asiatica, l'età di primo contatto nei giovani è attestata a 15 anni (Lee 2012); per questi motivi sono in corso tentativi di indurre una riclassificazione, al fine di limitarne l'utilizzo (Li 2011a)

La falsa percezione di una ridotta pericolosità da parte di chi abusa di ketamina ha ampiamente contribuito a diffonderne il consumo. In alcuni Paesi asiatici sono presenti leggi molto severe riguardo alle sostanze stupefacenti, che prevedono l'imposizione di aspre punizioni; ad esempio in Malesia e Singapore, chiunque sia colto in possesso di ketamina è condannato all'incarcerazione o alla fustigazione (Central Narcotics Bureau 2013) e,

sempre in Malesia, i trasgressori recidivi possono essere puniti con la pena di morte.

## Il dibattito sulla ketamina

L'utilizzo di ketamina nella ricerca psichiatrica è stato oggetto di controversie durante le ultime decadi (Tabella 2).

### Ketamina e schizofrenia

Nel 1999 (Marshall 1999) l'Istituto Nazionale di Salute Mentale (National Institute of Mental Health – NIMH) sospese uno studio americano nel quale la ketamina era utilizzata per indurre uno stato psicotico in pazienti con schizofrenia, accendendo il primo dibattito relativo a questa sostanza. Secondo il parere dei ricercatori, tale studio avrebbe permesso importanti progressi nella comprensione della fisiopatologia della schizofrenia, migliorando il benessere dei pazienti (Carpenter 1999). Tuttavia, a distanza di 15 anni, questi studi non hanno portato ad un cambiamento delle possibilità terapeutiche, né hanno migliorato l'outcome di questa patologia mentale.

**TABELLA 2** L'utilizzo di ketamina nella ricerca psichiatrica nel decennio 1990–2000 e negli anni successivi al 2010

	1990–2000: schizofrenia	2010– in corso: depressione
Paese	USA	USA, Gran Bretagna, Canada, Irlanda
Obiettivo delle ricerche sulla ketamina	Induzione di sintomi psicotici e comprensione dell'efficacia dei farmaci per la schizofrenia.	Studio dell'effetto antidepressivo rapido nei pazienti con depressione maggiore, depressione resistente e depressione bipolare.
Le questioni emerse	Lo studio provocò danni ai pazienti psichiatrici e ai controlli sani. E' considerato non etico indurre una psicosi in pazienti psichiatrici e in controlli sani. Ad esempio i cardiologi non indurrebbero mai un infarto cardiaco per capire la fisiopatologia dell'ischemia miocardica; allo stesso modo, gli psichiatri non dovrebbero indurre una psicosi per comprendere la schizofrenia.	La ketamina non ha dimostrato di essere in grado di mantenere l'elevazione del tono dell'umore che si verifica in acuto, con ricaduta dei pazienti nello stato depressivo poco dopo l'interruzione della somministrazione. La rapida elevazione del tono dell'umore è gratificante e conduce a sviluppare dipendenza quando si effettuano somministrazioni ripetute nel tempo. La prescrizione della ketamina orale o intranasale a pazienti depressi può portare a una diffusione dell'uso ricreativo. La maggior parte degli studi erano sottodimensionati e mancavano di un braccio di controllo con antidepressivi. Alcuni medici prescrivono la ketamina per trattare la depressione resistente, ritardando il trattamento con dovuti e provati trattamenti come la terapia elettroconvulsivante (Kellner 2014). Alcuni studi sono stati condotti da ricercatori e/o istituzioni che possiedono brevetti per l'utilizzo della ketamina nella terapia della depressione. Il conflitto di interessi finanziario porterà problematiche etiche nel caso in cui la ketamina provochi dipendenza nei pazienti trattati.
I risultati	Il Presidente Americano della National Bioethics Advisory Commission raccomandò una maggiore protezione per i pazienti psichiatrici che partecipavano alla ricerca. Il capo della NIMH dichiarò che lo studio presentava gravi problematiche di natura etica. Lo studio fu sospeso dalla NIMH. Gli organi di informazioni svilupparono opinioni negative riguardo agli studi sulla ketamina.	Almeno 12 studi sono stati completati e pubblicati in riviste specializzate; 5 di 12 sono stati condotti da ricercatori della NIMH. Organi professionali come l'American Psychiatric Association e il Royal College of Psychiatrists non hanno rilasciato alcuna dichiarazione ufficiale sulla questione. La stampa ha opinioni contrastanti riguardo agli studi con la ketamina (McKie 2014; Siddique 2014). Alcuni ricercatori e giornalisti sono stati criticati per aver esagerato l'effetto antidepressivo della ketamina (Zhang MW 2015).

NIMH, National Institute of Mental Health – Istituto Nazionale di Salute Mentale.

### Ketamina e depressione

Nell'ultima decade si è riaperto il dibattito sulla ketamina. Questa volta i ricercatori hanno spostato il focus sulla depressione, proponendone l'utilizzo come antidepressivo ad effetto rapido per pazienti con MDD, depressione resistente e depressione bipolare; alcuni ricercatori hanno inoltre proposto di praticare infusioni ripetute di ketamina per mantenerne l'effetto terapeutico nel tempo. Gli studi prodotti hanno cercato di convincere gli psichiatri del potenziale antidepressivo della ketamina a basse dosi e dell'assenza del rischio di dipendenza e deficit di memoria. La questione è tuttavia problematica, dal momento che negli ultimi vent'anni sono state ottenute numerose informazioni riguardo al suo potenziale di abuso e alle sue possibili conseguenze sulla salute psichica e fisica (Morgan 2012), tanto che molti governi hanno riclassificato questa molecola per poter esercitare su di essa un controllo più severo. L'affermazione che un basso dosaggio di ketamina abbia un effetto antidepressivo sicuro senza rischio di sviluppare dipendenza è basata su osservazioni di breve durata. Studi cross-sectional (Tang 2015) e longitudinali (Morgan 2010) hanno individuato come un uso regolare di ketamina porti a depressione, decadimento cognitivo e dipendenza. Quest'ultima evenienza è simile a quanto si verifica con la ripetuta assunzione di basse dosi di altre comuni sostanze di abuso, come ad esempio la nicotina. Non ci sono evidenze che suggeriscano come l'infusione ripetuta di ketamina a dosi sub-anestetiche non provochi dipendenza.

Il potenziale della ketamina come antidepressivo è stato affrontato di recente da diverse review

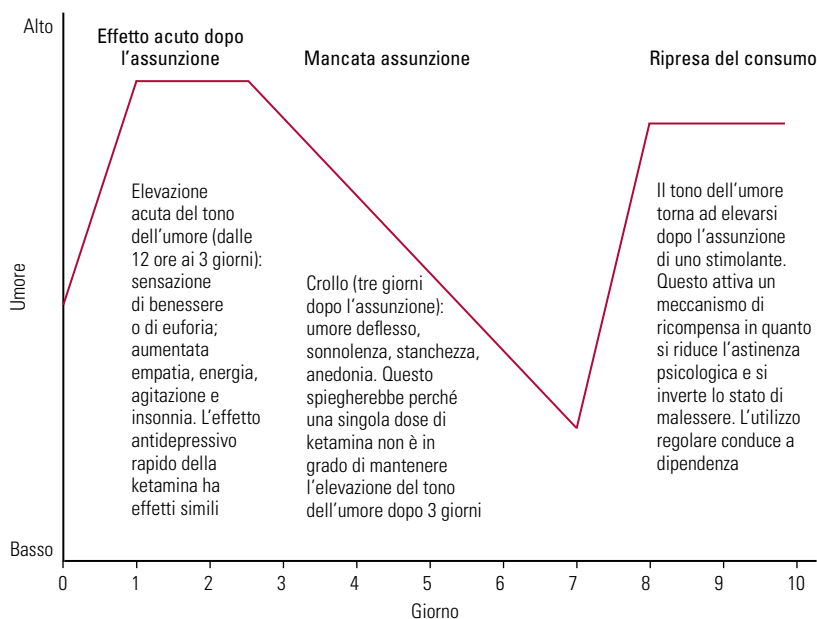
(Salvadore 2013; DeWild 2015), che tuttavia presentano tra gli autori dipendenti e consulenti della casa farmaceutica produttrice della ketamina intra-nasale. Queste review offrono inoltre poche informazioni riguardo all'abuso di ketamina e alle potenziali complicanze relative all'uso cronico; potrebbero quindi sottostimare i rischi della somministrazione ripetuta per mantenere l'effetto antidepressivo (Salvadore 2013).

Alcune ricerche raccomandano l'inclusione della ketamina tra le opzioni per il trattamento antidepressivo in regime di ricovero (Naughton 2014). Al contrario, altri autori enfatizzano come i due terzi dei pazienti trattati abbia sperimentato una ricaduta già dopo una 1 settimana e come non tutti i pazienti con MDD abbiano risposto alla somministrazione per via endovenosa (Katalic 2013). Rasmussen (2016) ha sottolineato come non sia ancora stata stabilita la sicurezza dell'uso prolungato di ketamina, invitando a raffreddare l'entusiasmo in considerazione di un suo potenziale di abuso e dello sviluppo di un meccanismo di tolleranza.

La ketamina non è la sola molecola ad avere un rapido effetto antidepressivo: molti allucinogeni, come ad esempio l'anfetamina e la cocaina, hanno dimostrato la capacità di innalzare in acuto il tono dell'umore (Fig. 1), tanto che anche l'anfetamina, nel 1930, fu indicata come potente antidepressivo (Hirschfield 2012). Tuttavia, questa rapida elevazione del tono dell'umore è di breve durata e si verifica una successiva rapida ricaduta nello stato depressivo conseguente alla sospensione (Barr 2002); il tentativo di evitare tale fenomeno porta ad assumerne una nuova dose e il ritorno dello stato di elevazione del tono dell'umore attiva un meccanismo di ricompensa conducendo a dipendenza.

In aggiunta, recenti studi su animali hanno mostrato come la ketamina possa revertire con successo lo stato di deficit dopaminergico che si verifica in seguito alla sospensione di anfetamina. Queste scoperte ribadiscono come la ketamina abbia un effetto stimolante (Belujon 2016). Non c'è un'evidenza scientifica che possa provare che il rapido effetto antidepressivo associato all'uso di ketamina è diverso dal "rush" provocato dagli stimolanti. Di conseguenza il suo utilizzo non può essere definito sicuro quando assunto regolarmente.

Ci sono ulteriori preoccupazioni relative all'uso della ketamina per il trattamento del disturbo depressivo maggiore. Aan Het Rot et al (2010) hanno indicato come la ketamina non dovrebbe essere somministrata al di fuori dell'ambiente ospedaliero e Torre (2010) esorta a diffondere, sia



**FIG 1** Gli effetti degli stimolanti (es: anfetamina, cocaina) sull'umore.

### BOX 1 Raccomandazioni dalla Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2014)

- Gli psichiatri devono essere consapevoli che la maggior parte degli studi sulla ketamina non specificano i precedenti trattamenti assunti dai pazienti e che gli effetti della ketamina sono stati confrontati con placebo o midazolam, ma non con antidepressivi efficaci.
- Il requisito di ammissione ospedaliera per la somministrazione endovenosa di ketamina rende la logistica del trattamento più complicata rispetto a quella con gli antidepressivi tradizionali.
- Le evidenze a sostegno della riduzione del rischio suicidario nel trattamento con ketamina endovenosa sono di bassa qualità; non ci sono prove a favore di una prevenzione contro i tentativi di suicidio.
- Non ci sono evidenze per raccomandare la ketamina come trattamento standard per i disturbi psichiatrici comuni (es: disturbo depressivo maggiore, disturbo post traumatico da stress).

ai clinici che alla popolazione generale, i dati che indicano i possibili deficit cognitivi e la riduzione del benessere generale che si verificano in seguito al suo utilizzo frequente. Li et al (2011a) sottolineano invece i rischi legati al possibile abuso, incluse le disfunzioni del tratto urinario, il rischio che la ketamina prescritta sia dirottata a terzi e il fatto che la ketamina possa indurre più danni rispetto ad altre sostanze indicate nelle convezioni sul controllo internazionale delle sostanze d'abuso delle Nazioni Unite. La maggior parte delle review non dà informazioni conclusive, suggerendo come siano necessarie ulteriori ricerche. Inoltre, nessuna review ha esplorato altre questioni, come ad esempio le problematiche etiche, i conflitti di interesse e i motivi sottostanti le ricerche sulla ketamina, e non sono presenti linee guida basate sull'evidenza che raccomandino questa sostanza nel trattamento del disturbo depressivo maggiore; solo un report della Canadian Agency for Drug and Technologies elenca quattro conclusioni e implicazioni importanti (Box 1) e le linee guida Maudsley (Taylor 2015) indicano i pro e in contro riguardo alla sua prescrizione.

### La ketamina come nuovo antidepressivo ad azione rapida: le attuali evidenze

Negli ultimi 15 anni sono stati effettuati almeno 12 studi per verificare l'efficacia della ketamina come antidepressivo, ma la maggior parte non ha potuto fornire dati definitivi a causa del piccolo campione utilizzato (Tabella online DS1 – in inglese). Sette dei

dodici studi da noi identificati sono stati condotti da autori e/o da istituzioni che dichiaravano un conflitto di interesse finanziario relativo all'utilizzo di ketamina come antidepressivo; quattro di questi sono stati pubblicati nella stessa rivista, *Biological Psychiatry*. Il tasso di risposta variava da un 29% (Diamond 2014) ad un 79% (Zarate 2012); mentre il tasso di ricaduta era del 73% (Ibrahim 2012). Inoltre, non tutti i pazienti con una depressione resistente al trattamento hanno risposto alla terapia con ketamina e i predittori di scarsa risposta includevano un maggior volume ippocampale (Abdallah 2014), omozigosi per l'allele met/met del gene codificante il fattore neurotrofico cerebrale BDNF (Liu 2011), la mancanza di un'iniziale elevazione del tono dell'umore (Murrough 2013a) e l'età avanzata (le modificazioni cerebrali connesse con l'età influenzano la sensibilità alla ketamina – Szymkowicz 2014).

Dato il basso tasso di remissione e la breve emivita della ketamina, i ricercatori hanno proposto di somministrarla in infusioni multiple al fine di mantenerne l'effetto antidepressivo (aan het Rot 2010; Diamond 2014). La somministrazione orale e intranasale è stata proposta invece come via di somministrazione più agevole, modalità simile a quelle utilizzata dai consumatori a scopo ricreativo. L'utilizzo a lungo termine di ketamina attiva la neurotrasmissione glutammatergica nella corteccia prefrontale, causando neurotossicità (Krystal 1994).

I ricercatori hanno enfatizzato la sicurezza della ketamina a dosi sub-anestetiche, distinguendo i suoi effetti da quelli causati da dosi più elevate utilizzate dai consumatori a scopo ricreativo. Tale dosaggio non è tuttavia senza rischi e una singola dose sub-anestetica e.v. di ketamina causa effetti collaterali nel 2% dei casi (Salvadore 2013).

Il meccanismo farmacodinamico per cui dosi sub-anestetiche di ketamina inducano un effetto euforizzante è tuttora argomento di ricerca. In studi su animali, basse dosi di ketamina sono state associate con un rapido incremento della concentrazione extracellulare di glutammato e dopamina nella corteccia prefrontale (Moghaddam 1997) e nella corteccia cingolata anteriore (Stone 2012), con conseguente attivazione di una neurotrasmissione eccitatoria. Altri meccanismi di azione includono l'attivazione dell'acido ammino-metil-isoxazolone-propionato (AMPA) e di potenziali motori evocati (Di Lazzaro 2003).

### Analisi delle evidenze fornite dagli studi disponibili

Gli studi in questione (Tabella DS1) presentano vari limiti che mettono in guardia dalla diffusione

indiscriminata dell'uso di ketamina. Primo, sono presenti bias di selezione nello studio di Ghasemi et al (2014), dal momento che i pazienti randomizzati nel gruppo trattato con ketamina presentavano livelli medi di depressione più bassi rispetto a quelli del gruppo con ECT (30.22 v. 35.88,  $P = 0.07$ , che risulta vicino alla significatività statistica). Secondo, in tutti gli studi, il periodo di follow-up è stato troppo breve per permettere di escludere una dipendenza ed eventuali complicazioni associate all'uso regolare della ketamina in infusione. Terzo, in alcuni studi la ketamina è stata utilizzata insieme ad altri farmaci psicotropi (DiazGranados 2010b; Zarate 2012; Diamon 2014; Lapidus 2014), non potendo quindi distinguere se l'effetto antidepressivo fosse dovuto alla combinazione di questi o alla sola ketamina. Quarto, in uno di questi studi (Mathew 2010) le scale per la valutazione della depressione, utilizzate come indicatore di risposta al farmaco, sono state somministrate due volte in tre giorni potendo introdurre bias, dal momento che i partecipanti avrebbero potuto ricordare le risposte date in precedenza e migliorarle, fenomeno che si verifica con più facilità nei trial open-label. Quinto, DiazGranados et al (2010a) hanno riportato una rapida risoluzione dell'ideazione suicidaria dopo una singola dose e.v. di ketamina. Questo studio ha utilizzato la Beck Scale for Suicidal Ideation (SSI), nella quale punteggi più alti indicano una maggiore ideazione suicidaria. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi in base ai punteggi ottenuti (range 0-10): pazienti con un'ideazione suicidaria più significativa (punteggio >3) e pazienti con un'ideazione non significativa (punteggio <4). Gli autori hanno sottolineato come il cut-off di 3/4 sia stato utilizzato in precedenza per indicare un'ideazione suicidaria di rilevanza clinica. Tuttavia, lo studio a cui si riferiscono (Holi 2005) era basato su una popolazione adolescente, mentre l'indicatore di significatività per pazienti adulti utilizzato da altri studi (es. Sokero 2003) comprendeva un punteggio maggiore di 6. Di conseguenza, il valore iniziale scelto dagli autori è stato relativamente basso e la lieve diminuzione di score di questo parametro potrebbe non avere rilevanza clinica significativa. Sesto, gli studi non sono in grado di stabilire la differenza tra l'effetto antidepressivo rapido della ketamina e il "rush" esperito dagli utilizzatori ricreazionali di questa sostanza. Mathew et al (2010) hanno proposto un confronto diretto tra infusione endovenosa di ketamina e anfetamina, ma uno studio di questo tipo implica problemi di carattere etico. Settimo, prevedere un braccio di controllo con placebo è fondamentale per gli studi sugli antidepressivi,

dal momento che il tasso di risposta al placebo varia da un 30% a un 40% nei pazienti con MDD (Sonawalla 2002), portando a una minor affidabilità degli studi open-label (Mathew 2010; Murrough 2013a; Diamond 2014). Ottavo, sebbene alcuni studi randomizzati e controllati (RCTs – Randomised Controlled Trials) hanno affermato di essere in doppio cieco, gli effetti della ketamina (es. dissociazione) sono evidenti anche per un osservatore "in cieco". Questo può condurre a bias, dal momento che l'esaminatore può identificare quali partecipanti appartengono al braccio con ketamina e quali a quello con placebo, potendo compromettere l'attendibilità dei risultati. Infine, nessuno dei 12 trial è stato condotto in Asia, Africa o Sud America, impedendo di generalizzare i risultati in riferimento alle popolazioni non caucasiche. Le meta-analisi dimostrano un significativo effetto di elevazione del tono dell'umore poco dopo l'infusione di ketamina (Coyle 2015; Lee 2015). Questo dato non sorprende, dal momento che tutti i trial hanno mostrato risultati positivi e la meta-analisi di Lee et al (2015) non ha utilizzato il test della regressione di Egger e non ha indicato il valore di  $p$  nell'analisi del bias di pubblicazione.

### *Ulteriori controversie*

Alcuni ricercatori ritengono che la ketamina sia un antidepressivo ad azione rapida in quanto in grado di alleviare i sintomi depressivi immediatamente dopo l'infusione. Secondo la stessa logica, se altre sostanze di abuso allucinogene, come l'anfetamina o la 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA), avessero lo stesso effetto, anche queste sarebbero potenziali "antidepressivi ad azione rapida". I ricercatori si sono focalizzati selettivamente sull'elevazione artificiale del tono dell'umore indotta dalla ketamina, trascurando i rischi associati all'uso a lungo termine e dimenticando la cronicità del disturbo psichiatrico in questione. Inoltre, se si sviluppasse una dipendenza da ketamina in un paziente affetto da MDD, la doppia diagnosi incrementerebbe il carico assistenziale. Altri punti della discussione sono indicati nella Tabella 3.

### **Potenziali rischi dell'infusione ripetuta di ketamina**

#### *Depressione esacerbata*

Dal momento che la ketamina è di solito utilizzata come anestetico in unica somministrazione, il rischio legato a somministrazioni ripetute non è noto (Salvadore 2013). Gli psichiatri devono essere consapevoli che la somministrazione acuta e quella cronica hanno effetti diversi a livello cerebrale.

I livelli cerebrali di dopamina (Tang 2015) sono aumentati dall'utilizzo acuto di ketamina (Moghaddam 1997), ma diminuiti dall'uso cronico (Narendran 2005). Inoltre, Morgan et al (2010) hanno registrato un aumento degli indici di depressione (es. aumento dei sintomi depressivi) tra chi ne ha fatto un uso frequente in un periodo di 12 mesi, dato che contraddirebbe l'ipotetico effetto antidepressivo dell'uso prolungato. In aggiunta, nei pazienti che hanno dimostrato una scarsa risposta iniziale si è vista un'assenza di risposta alle infusioni successive (Murrough 2013a). Di conseguenza, il rapido effetto antidepressivo ottenuto dopo una singola dose in infusione di ketamina non implica che l'utilizzo regolare di questa sostanza possa avere un effetto antidepressivo a lungo termine, per non parlare della sicurezza in seguito all'uso prolungato.

### Il rischio di dipendenza

Alcuni ricercatori hanno sostenuto che la ketamina non induca dipendenza (Diamond 2014); tuttavia tale dato sarebbe in contrasto con le attuali evidenze biochimiche e comportamentali che suggeriscono invece lo sviluppo di dipendenza in seguito ad utilizzo cronico, come avviene per gli antidepressivi anticolinergici o anfetamino-simili, frequentemente oggetto di abuso da parte dei pazienti (Nunes 1996). La dipendenza da ketamina si instaurerebbe anche a dosi sub-anestetiche; in quest'ultimo caso si è dimostrata un'associazione con un quadro di attivazione psicomotoria, che, considerando la teoria di stimolazione psicomotoria della ricompensa da utilizzo di sostanze (Wise 1988), ne aumenta il potenziale di dipendenza (Trujillo 2011). Studi su animali mostrano come l'infusione acuta di ketamina produca un'immediata elevazione del tono dell'umore attraverso l'aumento dei livelli di dopamina nella corteccia prefrontale (Tan 2012) e questo meccanismo di ricompensa è in grado di stimolare nell'animale un comportamento di auto-somministrazione (Carroll 1983; De Luca 2011). Saacora e Schatzberg (2015) hanno espresso preoccupazione a proposito del possibile rischio di abuso della ketamina prescritta a scopo antidepressivo, principalmente a causa della sua azione sui recettori mu degli oppioidi. Xu e Lipsky (2015) ritengono, inoltre, che gli effetti della sospensione della ketamina siano sottostimati, dal momento che non esiste una scala obiettiva in grado di valutarli. In uno studio di Chen (2005), più della metà dei soggetti che hanno fatto uso di ketamina hanno indicato la comparsa di sintomi da sospensione, tra cui l'esacerbazione di un episodio depressivo, irritabilità, aggressività e fatica.

**TABELLA 3** Tesi sostenute dai ricercatori che hanno condotto studi sulla ketamina e controargomentazioni

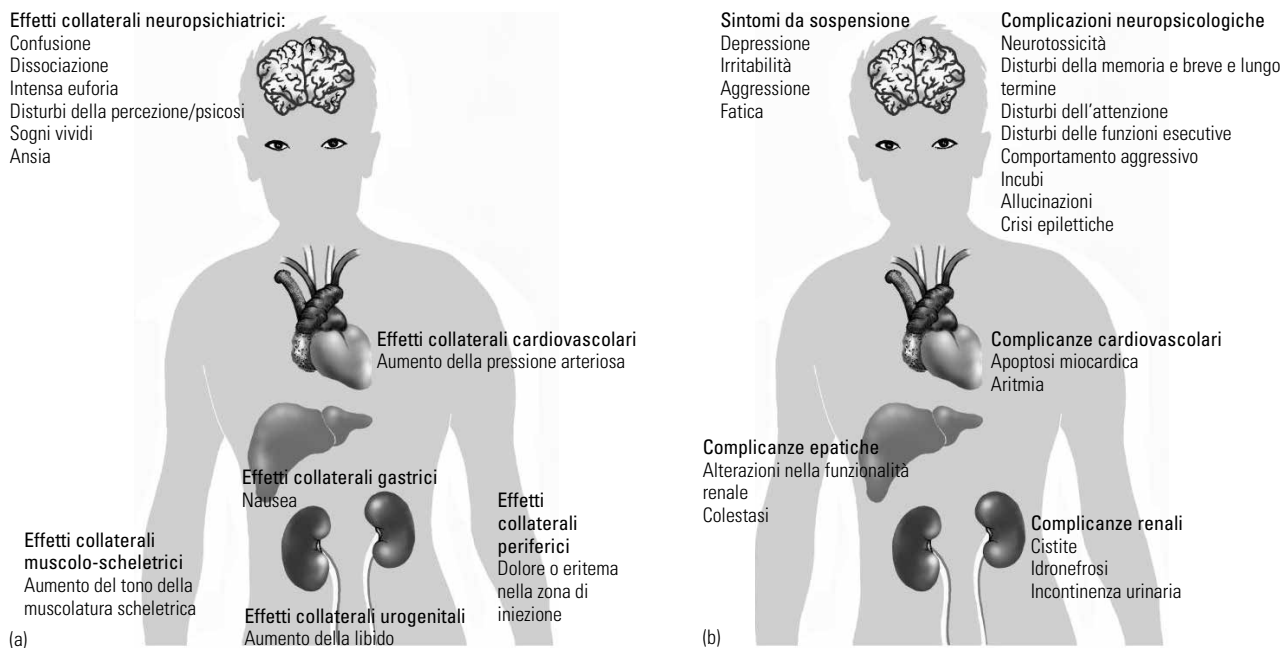
Tesi a favore	Controargomentazioni
Gli antidepressivi correntemente utilizzati sono associati a una scarsa risposta e a una mancanza di efficacia clinica (Murrough 2012; Thakurta 2012; Hasselmann 2014).	Questa affermazione è basata su una sovrastima della depressione resistente (Quevedo 2009) e su una sottostima dell'efficacia degli attuali trattamenti: il 9-10% dei pazienti con depressione è effettivamente resistente al trattamento. Sackeim et al (2001) hanno sottolineato che un largo gruppo di pazienti sono sotto-trattati, risultando pseudo-resistenti al trattamento.
Gli antidepressivi convenzionali cominciano ad avere effetto dopo 3-6 settimane (Zarate 2006; Trujillo 2011; Ibrahim 2012) e hanno effetti collaterali non desiderati (Quevedo 2009).	Una meta-analisi di più di 50 studi riguardo agli antidepressivi hanno rilevato come questi portino a un miglioramento dei sintomi depressivi già alla fine della prima settimana (Taylor 2006). Non c'è evidenza a supporto dell'affermazione che la ketamina abbia effetti collaterali più desiderabili rispetto a quelli degli antidepressivi convenzionali.
Gli unici interventi disponibili per la depressione resistente al trattamento sono di tipo biologico.	Il trattamento per la depressione resistente dovrebbe prevedere un'integrazione tra l'approccio biologico e psicoterapico.
Il glutammato ha un ruolo centrale nella depressione.	Il rapido effetto antidepressivo della ketamina non prova il ruolo del glutammato nella depressione; la ketamina non provoca uno stato ipoglutammatergico, ma induce un'iperattività di questo sistema (Trujillo 2011). Il glutammato è neurotossico e causa apoptosi neuronale.
L'effetto antidepressivo della ketamina è differente dall'euforia indotta da questa sostanza o dall'elevazione del tono dell'umore indotta da sostanze stimolanti (Berman 2000).	Non è presente un metodo clinico o scientifico per confermare che la riduzione dei sintomi depressivi non sia dovuta allo stato di euforia indotta dalla ketamina. E' risaputo che l'infusione endovenosa di ketamina provochi euforia, anche a dosi sub-anestetiche (1994).

La ketamina non è adatta alla somministrazione orale a causa del suo alto metabolismo di primo passaggio (Salvadore 2013) e di una bassa biodisponibilità (Sinner 2008) ed è stato osservato come dopo l'assunzione orale, il derivato nitroso della ketamina, N-nitrosoketamina, abbia provocato effetti genotossici su colture cellulari (Toyama 2006). Infine, la S(+) ketamina orale – e intranasale – attiva un meccanismo di rinforzo e di dipendenza (Shram 2011) rendendo più pericoloso il rischio di scivolare gradualmente verso la dipendenza (Schatzberg 2014). Di conseguenza questa sostanza dovrebbe essere somministrata solo sotto diretta osservazione in protocolli di cura ospedalieri strettamente regolati.

### Complicanze sistemiche

I sostenitori del trattamento a lungo termine con ketamina dovrebbero considerare le complicanze sperimentate da chi ne farebbe un utilizzo cronico (Fig. 2). La tesi che basse dosi di ketamina non conducano a problemi cognitivi non è supportata





**FIG 2** (a) Effetti collaterali sistemici della ketamina a dosi sub-anestetiche (Salvadore, 2013); (b) Complicanze sistemiche dell'uso cronico di ketamina (Noppers 2011; Pappachan 2014; Stahl 2014).

dall'evidenza, dal momento che sono segnalati deficit delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro negli abusatori cronici (Morgan 2010). Dal momento che le menomazioni diventano evidenti solo dopo ripetute infusioni a lungo termine, è prematuro affermare che la ketamina non provochi deficit cognitivi basandosi solo su trial a breve termine. Infatti, l'uso cronico di ketamina provoca cambiamenti patologici, tra cui una riduzione della materia grigia nella corteccia frontale bilateralmente, analogamente a quanto avviene nel modello della schizofrenia (Liao 2011), e un'infiammazione epiteliale nel tratto urinario, come nella cistite interstiziale cronica. Inoltre, studi su animali hanno dimostrato un certo grado di neurotossicità dopo ripetute somministrazioni di questa sostanza (Olney 1991).

### Discussioni sulla teoria del glutammato

Alcuni ricercatori suggeriscono che il potenziale effetto antidepressivo della ketamina derivi dalla sua azione di antagonismo sui recettori NMDA (Hasselmann 2014). Ci sono tuttavia evidenze che mettono in dubbio tale postulato. In primo luogo la ketamina ha dimostrato una bassa affinità per i recettori NMDA rispetto ad altri recettori, implicando che l'elevazione acuta del tono dell'umore debba essere dovuta ad altri meccanismi d'azione (Hillhouse 2014; Sanacora 2015). Questi potrebbero includere, nei mammiferi, l'effetto su target come i recettori

per la rapamicina (mTOR; Li 2011b), il BDNF (Autry 2011), il sistema dopaminergico (Tan 2012), i recettori sigma (Robson 2012) e i recettori nicotinici dell'acetilcolina (Nishitani 2014). In secondo luogo, se la ketamina avesse un'efficace effetto antidepressivo, ci si aspetterebbe un'azione antidepressiva anche da altri antagonisti per i recettori NMDA, effetto non presente. Ad esempio, la memantina è un antagonista non competitivo dei recettori per l'NMDA che non mostra un'azione antidepressiva rapida (Monteggia 2015). Il Riluzolo invece esercita azioni multiple sui recettori ionotropi del glutammato e inibisce i recettori NMDA (Debono 1993), ma in alcuni studi l'uso combinato di riluzolo e ketamina non ha prevenuto la ricaduta di depressione (Mathew 2010) e non ha modificato il decorso della risposta antidepressiva della ketamina (Ibrahim 2012). Il primo sito di azione della ketamina è il sito PCP del recettore NMDA (Mathew 2010); l'antagonismo NMDA delle sostanze sopracitate non mostra un effetto antidepressivo rapido a causa della mancanza di azione sul sito PCP. Altre ricerche suggeriscono che la rapida azione di elevazione del tono dell'umore provocata dalla ketamina sia ottenuta principalmente attraverso l'attivazione dei recettori AMPA (Sanacora 2008).

### Problematiche di carattere etico

Gli interrogativi etici relativi all'uso di ketamina nel trattamento della depressione non sono stati

completamente affrontati. Sisti et al (2014) hanno espresso preoccupazione circa la capacità dei pazienti con depressione grave di fornire il consenso al trattamento con ketamina. Se la ketamina sarà approvata come antidepressivo autorizzato dalle autorità sanitarie come la Medicines Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) o la Food and Drug Administration (FDA), gli psichiatri si potranno sentire indotti a prescriberla, specialmente dai pazienti che ne sono dipendenti. Bisogna tenere in considerazione il mandato medico di beneficenza e non maleficenza. L'uso off-label di ketamina non è innocuo. Kellner et al (2014) hanno riportato che anestesisti privati hanno iniziato a utilizzare la ketamina per trattare la depressione, ottenendo però minimi effetti terapeutici. Gli autori hanno mostrato preoccupazione riguardo al fatto che un tale uso di ketamina in persone gravemente malate ritardi l'inizio di trattamenti basati sull'evidenza con antidepressivi o con terapia elettroconvulsivante. Sisti et al (2014) hanno riportato che alcune cliniche negli USA offrono incentivi finanziari per promuovere la somministrazione ripetuta di ketamina.

Le dichiarazioni degli autori rivelano inoltre la presenza di potenziali conflitti di interesse di natura finanziaria nella ricerca. La Icahn School of Medicine a Mount Sinai e alcuni dei suoi ricercatori possiedono il brevetto per l'uso intra-nasale a scopo antidepressivo della ketamina (US 8785500 B2), e potranno ricevere benefici finanziari dall'approvazione di questa formulazione da parte della FDA. Vari team alla Icahn hanno dimostrato in diversi studi gli effetti benefici dell'uso di ketamina nei pazienti depressi (Berman 2000; Mathew 2010; Murrrough 2013a,b; Lapidus 2014). Uno dei principali ricercatori alla NIMH è indicato come co-inventore di un altro brevetto relativo all'uso della ketamina nella depressione (WO 2013056229 A1), sebbene abbia ceduto i propri diritti sul brevetto al governo degli Stati Uniti (segnalato in Zarate 2012). E' indiscutibile che la ketamina abbia ridotto i costi riguardo allo sviluppo di nuovi farmaci grazie alla sua facile reperibilità, è tuttavia necessario che la classe medica tenga presenti le implicazioni etiche nel momento in cui i ricercatori e le istituzioni ottengono benefici finanziari dall'utilizzo di una sostanza psichedelica con potenziale di abuso per la cura di pazienti vulnerabili. E' quindi di cruciale importanza che venga condotto un numero maggiore di trial clinici da ricercatori indipendenti senza conflitti di interessi di natura economica, permettendo una valutazione più obiettiva e accurata della ketamina come antidepressivo ad azione rapida.

## Il monitoraggio della sicurezza nelle ricerche con ketamina

Non tutti gli ospedali o i dipartimenti di psichiatria hanno redatto delle specifiche linee guida riguardo alle metodiche per condurre ricerche sicure ed etiche sulla ketamina nel trattamento dei pazienti depressi. La Tabella 4 riassume un contesto operativo sicuro ricavato dalla letteratura.

## Implicazioni riguardanti la ricerca sulla ketamina

Negli scorsi 50 anni si è assistito, in ambito psicofarmacologico, a importanti progressi in grado di ridurre in maniera significativa la sofferenza delle persone con disturbi mentali. Tuttavia, la nostra opinione è che questo settore abbia raggiunto uno stato stazionario e ci si aspetta che i miglioramenti ottenuti con i nuovi antidepressivi siano di entità inferiore rispetto a quelli raggiunti 50 anni fa. L'improvvisa rivalutazione di un vecchio farmaco con potenziale di abuso, con la pretesa di un trionfo terapeutico sulla depressione, condizione strettamente collegata a un'etiologia psicologica, richiede ulteriori riflessioni. La depressione resistente costituisce un problema clinico cronico e complesso associato a fattori di rischio multipli e da affrontare con strategie terapeutiche integrate, combinando farmaci antidepressivi con interventi psicosociali. In seguito all'utilizzo di RCTs sottodimensionate e alla mancanza di confronti con altri antidepressivi o stimolanti, le evidenze riguardo ai benefici terapeutici della ketamina sono controverse e non particolarmente incoraggianti, soprattutto riguardo alla persistenza dell'effetto antidepressivo. Tuttavia, le ricerche qui discusse si sono focalizzate sulla S(+) ketamina, e i ricercatori hanno iniziato a investigare le proprietà antidepressive della R(-) ketamina. Recenti studi su animali hanno dimostrato che l'isomero R(-) della ketamina possiede un effetto antidepressivo duraturo insieme a un potenziale di dipendenza (Zhang JC 2014; Yang 2015). Tali risultati necessitano tuttavia di essere replicati in studi sull'uomo.

Ricercatori provenienti da diversi Paesi sono in competizione nel tentativo di replicare gli effetti antidepressivi rapidi della ketamina, magari presentando i risultati come una grande scoperta. Una delle ragioni potrebbe essere la mancanza di finanziamenti per lo sviluppo di nuovi farmaci psicotropi. Questo dibattito continuerà. Da una parte, i risultati indicati nella Tabella DS1 sostengono l'utilizzo razionale della ketamina in un ambiente medico controllato nel trattamento della depressione e alcuni ricercatori sostengono che questa sostanza, farmaco di classe B nel

**TABELLA 4** Indicazioni sulla sicurezza per condurre ricerche sull'uso della ketamina nei pazienti depressi

Parametro	Raccomandazione
Età dei partecipanti	Range di età raccomandato: 18–60 anni. Non raccomandato per i bambini, gli adolescenti o gli anziani (Szymkowicz 2014).
Gravità della depressione	Episodio depressivo grave o depressione resistente al trattamento; il paziente dovrebbe avere la capacità di fornire il consenso. I pazienti con un disturbo dell'adattamento e/o con un episodio depressivo da lieve a moderato non dovrebbero essere arruolati.
Controindicazioni	Controindicazioni psichiatriche: non aver mai usato antidepressivi, primo episodio depressivo, psicosi, schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, problemi psicosociali non risolti, lutto, abuso di sostanze in comorbilità o in anamnesi. Controindicazioni fisiche: gravidanza, allattamento, infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, bassa frazione di eiezione, ipertensione non controllata, tachicardia, aritmia ventricolare, ipertiroidismo.
Precedente utilizzo di antidepressivi	Prima del reclutamento in uno studio sulla ketamina, i partecipanti dovrebbero aver utilizzato due antidepressivi di classe diversa in una dose e per un tempo adeguato. Dovrebbe essere rispettato un periodo di almeno 2 settimane di sospensione di una terapia antidepressiva, specialmente per gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO), al fine di evitare la comparsa di una sindrome serotoninergica.
Setting per il trattamento	L'infusione endovenosa di ketamina dovrebbe essere somministrata in ambienti medici con un monitoraggio clinico adeguato.
Valutazioni preliminari alla somministrazione di ketamina	Prima delle infusioni di ketamina, tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a un esame obiettivo clinico, ad esami di laboratorio (emocromo, test di funzionalità epatica, renale e tiroidea, esame tossicologico delle urine) e a un elettrocardiogramma (ECG) per investigare patologie mediche sottostanti (Fond 2014).
Somministrazione di ketamina per via endovenosa	Se si somministra ketamina, l'infusione dovrebbe essere effettuata a dosi sub-anestetiche (< 0.5 mg/kg) in 40 min di tempo. L'infusione rapida è generalmente poco tollerata (Lai 2014).
Coinvolgimento di un anestesista	Un anestesista dovrebbe fare una valutazione dell'eleggibilità del paziente prima di procedere con l'infusione di ketamina; questa dovrebbe essere effettuata, sempre dall'anestesista, mantenendo un monitoraggio con telemetria che dovrebbe continuare per almeno 1 ora dopo infusione. La presenza dell'anestesista è essenziale dal momento che lo psichiatra potrebbe non avere l'esperienza e l'attrezzatura per effettuare un monitoraggio cardiorespiratorio.
Consenso	Il consenso dovrebbe riportare che: la ketamina è un farmaco sperimentale non ufficialmente approvato dall'autorità sanitaria competente come un trattamento antidepressivo; i pazienti dovrebbero effettuare un trattamento con antidepressivi e/o una psicoterapia convenzionale prima della ketamina; la ketamina ha possibili effetti collaterali (questi dovrebbero essere inclusi); il trattamento con ketamina a lungo termine può portare a dipendenza e non deve essere ripetuto entro 6 mesi
Interruzione brusca dell'infusione endovenosa (Murrough 2013a)	L'infusione di ketamina endovenosa deve essere interrotta immediatamente in caso di: aumento di pressione arteriosa sistolica > 180 mmHg aumento della pressione arteriosa diastolica > 100 mmHg aumento della pressione sanguigna > 20% al di sopra della misurazione pre-infusione aumento della frequenza cardiaca > 110 battiti al minuto

Regno Unito, non dovrebbe essere esclusa da ulteriori studi. Dall'altra parte, i medici devono essere consapevoli del potenziale di abuso della ketamina, con conseguente rischio di uso improprio, di possibili pressioni da parte dei pazienti per la richiesta di infusioni più frequenti e delle preoccupazioni del pubblico e dei legislatori, soprattutto nelle comunità gravemente colpite dall'abuso della ketamina.

Tali controversie porteranno a conflitti teorici e saranno meglio risolte utilizzando le

attuali conoscenze per sviluppare antidepressivi modulatori del recettore NMDA più sicuri.

### Implicazioni per gli psichiatri e per gli ordini professionali

Utilizzare le proprietà psichedeliche di un farmaco con potenzialità di abuso per trattare i disturbi psichiatrici pone significativi interrogativi di natura etica. I ricercatori si sono focalizzati principalmente sugli "effect size" negli studi con la ketamina,

sottostimando il danno potenziale di questa sostanza. I pazienti severamente depressi sono alla disperata ricerca di cure efficaci, ma gli psichiatri non dovrebbero permettere alla disperazione di annebbiare il loro giudizio clinico (Kellner 2014), come anche non dovrebbero eccedere nell'uso della ketamina per la depressione non resistente o fare eccessive promesse riguardo ai suoi benefici terapeutici. E' necessario che espongano i rischi e ammettano che la ketamina è una sostanza ancora poco conosciuta. Sarebbe non etico e pericoloso per la società se la ketamina diventasse largamente utilizzata (in modo improprio) sotto l'etichetta di "rapido antidepressivo". Gli psichiatri devono quindi essere consapevoli della possibilità di innescare un'altra reazione anti-psichiatria. Sebbene una task force dell'American Psychiatric Association abbia avvertito riguardo al rischio di abuso e di neurotossicità in seguito all'uso regolare della ketamina in ambito clinico (Newport 2015), la maggior parte degli altri organismi professionali e normativi, tra cui il Royal College of Psychiatrists, il Commission on Human Medicines and the Medicines e la Healthcare products Regulatory Agency, non hanno rilasciato alcuna dichiarazione in materia. Vi è un urgente bisogno di un dibattito sulle politiche di monitoraggio dell'uso di sostanze psichedeliche per il trattamento dei disturbi psichiatrici. I punti di vista contrastanti sulla ketamina presentati dai ricercatori e dai media (McKie 2014; Siddique 2014) stanno confondendo il pubblico. Esortiamo quindi i comitati di formazione post-laurea nell'aiutare gli allievi a comprendere le questioni etiche riguardanti l'uso di questa sostanza nel trattamento della depressione. Gli studenti devono applicare la loro conoscenza e la loro capacità di valutazione critica nel giudicare i lavori pubblicati sull'argomento.

Il Box 2 riassume i messaggi chiave di questo articolo.

## Conclusioni

La presentazione della ketamina come nuovo antidepressivo ricorda la polemica degli anni '90 sulla stessa sostanza negli studi sulla schizofrenia. Ci sono informazioni contraddittorie circa i suoi rischi e i suoi benefici ed entrambe le parti presentano elementi a dimostrazione della loro tesi. Gli psichiatri dovrebbero prendere in considerazione altre questioni, tra cui le proprietà psichedeliche e il potenziale abuso della ketamina, il corso della MDD e le motivazioni dietro agli studi sull'argomento.

Il profilo di sicurezza relativo all'uso di dosi sub-anestetiche di ketamina non è stato ancora dimostrato e di conseguenza l'uso cronico dovrebbe

### BOX 2 Messaggi chiave riguardo all'utilizzo di ketamina per il trattamento del disturbo depressivo maggiore o per la depressione resistente al trattamento

- Le evidenze attualmente disponibili non sono sufficienti per raccomandare la ketamina come antidepressivo. La somministrazione orale e intranasale porta a un rischio di abuso e di utilizzo ricreazionale.
- La ketamina aumenta il glutammato a livello presinaptico, fattore in grado di causare neurotossicità. L'acuta elevazione del tono dell'umore causato dalla ketamina non dimostra il ruolo del glutammato e dei recettori NMDA nella depressione.
- Non c'è evidenza che esista una differenza di effetti tra le dosi di ketamina sub-anestetiche e quelle ricreative. L'uso ripetuto di dosi sub-anestetiche può condurre a dipendenza e neurotossicità. Similmente, non esiste un metodo scientifico per differenziare tra elevazione acuta del tono dell'umore, euforia, il "rush" della sostanza e un effetto antidepressivo della ketamina. La rapida elevazione dell'umore dato dalla ketamina è una proprietà intrinseca di molte sostanze psichedeliche.
- I risultati ottenuti dagli studi clinici sulla ketamina si applicano a un gruppo speciale di pazienti in un ambiente sperimentale e non dovrebbero essere generalizzati ai pazienti che non hanno mai utilizzato antidepressivi, con depressione moderata e in ambienti ambulatoriali.
- Prima di condurre una ricerca su questa sostanza e di promuoverla come antidepressivo ad azione rapida, gli psichiatri devono considerare la corrente legislazione in merito all'utilizzo della ketamina nel loro Paese, la prevalenza del suo abuso nella comunità e il rischio di utilizzo inappropriato.
- Sebbene la ketamina sia una sostanza conosciuta già da molto tempo, alcuni ricercatori e istituti trarrebbero benefici finanziari se questa fosse approvata per il trattamento della depressione e il conflitto di interesse finanziario diventerebbe un problema di natura etica se i pazienti diventassero dipendenti dopo ripetute somministrazioni per il trattamento della depressione. Per questo motivo sono necessari ulteriori ricerche cliniche condotte in assenza di conflitto di interesse finanziario.

essere limitato. Inoltre, siamo preoccupati che le formulazioni orale e nasale di ketamina possano essere usate a scopo ricreativo; pertanto si consiglia di somministrare questo farmaco solo in ambiente ospedaliero sotto stretto controllo medico. Oltre ad essere di provata efficacia, un nuovo trattamento antidepressivo deve essere sicuro, etico e basato su meccanismi farmacodinamici convincenti.

## Bibliografia

- Aan het Rot M, Collins K, Murrrough J, et al (2010) Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 7: 139–45.
- Al-Harbi KS (2012) Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, 6: 369–88.
- Abdallah CG, Salas R, Jackowski A, et al (2014) Hippocampal volume and the rapid antidepressant effect of ketamine. *Journal of Psychopharmacology*, 29: 591–5.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al (2011) NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475: 91–5.
- Barr AM, Markou A, Phillips AG (2002) A 'crash' course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends in Pharmacological Science*, 23: 475–82.

- Belujon P, Jakobowski NL, Dollish HK, et al (2016) Withdrawal from acute amphetamine induces an amygdala-driven attenuation of dopamine neuron activity: reversal by ketamine. *Neuropsychopharmacology*, **41**: 619–27.
- Bergman SA (1999) Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesthesia Progress*, **46**: 10–20.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, **47**: 351–4.
- Brenner R, Madhusoodanan S, Puttichanda S, et al (2010) Primary prevention in psychiatry: adult populations. *Annals of Clinical Psychiatry*, **22**: 239–48.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2014) *Intravenous Ketamine for the Treatment of Mental Health Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. CADTH.
- Carpenter WT Jr (1999) The schizophrenia ketamine challenge study debate. *Biological Psychiatry*, **46**: 1081–91.
- Carroll ME, Stotz DC (1983) Oral d-amphetamine and ketamine self-administration by rhesus monkeys: effects of food deprivation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **227**: 28–34.
- Central Narcotics Bureau (2013) *Drugs and inhalants*. CNB (Singapore) (<http://www.cnb.gov.sg/drugs/bannedsubstance/ketamine.aspx>). Accessed 17 May 2016.
- Chen R, Lee AM, Chan R (2005) *Report on a Study on the Cognitive Impairment and other Harmful Effects from Ecstasy and Ketamine Abuse*. Narcotics Division, Security Bureau, Government of the Hong Kong Special Administrative Region.
- Coyle CM, Laws KR (2015) The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, **30**: 152–63.
- Debono MW, Le Guern J, Canton T, et al (1993) Inhibition by riluzole of electrophysiological responses mediated by rat kainate and NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *European Journal of Pharmacology*, **235**: 283–9.
- De Luca MT, Badiani A (2011) Ketamine self-administration in the rat: evidence for a critical role of setting. *Psychopharmacology*, **214**: 549–56.
- Deng Q, Tang Q, Schottenfield RS, et al (2012) Drug use in rural China: a preliminary investigation in Hunan Province. *Addiction*, **107**: 610–3.
- DeWilde KE, Levitch CF, Murrrough JW, et al (2015) The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1345**: 47–58.
- Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, et al (2014) Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *Journal of Psychopharmacology*, **28**: 536–44.
- DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al (2010a) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **71**: 1605–11.
- DiazGranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, et al (2010b) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, **67**: 793–802.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al (2003) Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology*, **547**: 485–96.
- Dillon P, Copeland J, Jansen K (2003) Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug and Alcohol Dependence*, **69**: 23–8.
- Fond G, Loundou A, Rabu C, et al (2014) Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*, **18**: 3663–76.
- Ghasemi M, Kazemi MH, Yoosefi A, et al (2014) Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, **215**: 355–61.
- Hasselmann HW (2014) Ketamine as antidepressant? Current state and future perspectives. *Current Neuropharmacology*, **12**: 57–70.
- Hillhouse TM, Porter JH, Negus SS (2014) Dissociable effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonists ketamine and MK-801 on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*, **13**: 2705–16.
- Hirschfeld RMA (2012) The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, **73**: 5–9.
- Holi MM, Pelkonen M, Karlsson L, et al (2005) Psychometric properties and clinical utility of the Scale for Suicidal Ideation (SSI) in adolescents. *BMC Psychiatry*, **5**: 8.
- Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J, et al (2012) 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*, **37**: 1526–33.
- Jansen KL, Darracot-Cankovic R (2001) The nonmedical use of ketamine, part two: a review of problem use and dependence. *Journal of Psychoactive Drugs*, **33**: 151–8.
- Katalinic N, Lai R, Somogyi A, et al (2013) Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **47**: 710–27.
- Kellner CH, Greenberg RM, Ahle GM, et al (2014) Electroconvulsive therapy is a standard treatment; ketamine is not (yet). *American Journal of Psychiatry*, **171**: 796.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, **51**: 199–214.
- Lai R, Katalinic N, Glue P, et al (2014) Pilot dose–response trial of i.v ketamine in treatment-resistant depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, **15**: 579–84.
- Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al (2014) A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, **76**: 970–6.
- Lee KH, Yeh YC, Yang PC, et al (2012) Individual and peer factors associated with ketamine use among adolescents in Taiwan. *European Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, **21**: 553–8.
- Lee EE, Della Selva MP, Liu A, et al (2015) Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *General Hospital Psychiatry*, **37**: 178–84.
- Li JH, Vicknasingam B, Cheung YW, et al (2011a) To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Substance Abuse and Rehabilitation*, **16**: 11–20.
- Li N, Liu RJ, Dwyer JM, et al (2011b) Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biological Psychiatry*, **69**: 754–61.
- Liao Y, Tang J, Corlett PR, et al (2011) Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biological Psychiatry*, **69**: 42–8.
- Liu RJ, Lee FS, Li XY, et al (2011) Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, **71**: 996–1005.
- Lo JN, Cumming JF (1975) Interaction between sedative premedicants and ketamine in man in isolated perfused rat livers. *Anesthesiology*, **43**: 307–12.
- Lua AC, Lin HR, Tseng YT, et al (2003) Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Science International*, **136**: 47–51.
- Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM, et al (1997) Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, **17**: 141–50.
- Marshall E (1999) NIMH to screen studies for science and human risks. *Science*, **283**: 464–5.
- Mathew SJ, Murrrough JW, aan het Rot M, et al (2010) Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **13**: 71–82.
- McCambridge J, Winstock A, Hunt N, et al (2007) 5-Year trends in use of hallucinogens and other adjunct drugs among UK dance drug users. *European Addiction Research*, **13**: 57–64.

## MCQ risposta

1 d 2 e 3 b 4 e 5 c

- McKie R (2014) Health experts attack ketamine plan to tackle depression. *The Guardian*, 22 June.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al (1997) Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, **17**: 2921–7.
- Monteggia LM, Zarate C Jr (2015) Antidepressant actions of ketamine: from molecular mechanisms to clinical practice. *Current Opinion in Neurobiology*, **30**: 139–43.
- Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV (2010) Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, **105**: 121–33.
- Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientist Committee on Drugs (2012) Ketamine use: a review. *Addiction*, **107**: 27–38.
- Morgan CJ, Dodds CM, Furby H, et al (2014) Long-term heavy ketamine use is associated with spatial memory impairment and altered hippocampal activation. *Frontiers in Psychiatry*, **4**: 149.
- Murrough JW (2012) Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behaviour. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **91**: 303–9.
- Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al (2013a) Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biological Psychiatry*, **74**: 250–6.
- Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al (2013b) Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, **170**: 1134–42.
- Narendran R, Frankle WG, Keefe R, et al (2005) Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *American Journal of Psychiatry*, **162**: 2352–9.
- Naughton M, Clarke G, O'Leary OF, et al (2014) A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, **156**: 24–35.
- Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, et al (2015) Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *American Journal of Psychiatry*, **172**: 950–66.
- Nishitani N, Nagayasu K, Asaoka N, et al (2014) Raphe AMPA receptors and nicotinic acetylcholine receptors mediate ketamine-induced serotonin release in the rat prefrontal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **17**: 1321–6.
- Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, et al (2011) Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain*, **152**: 2173.
- Nunes EV, Deliyannides D, Donovan S, et al (1996) The management of treatment resistance in depressed patients with substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, **19**: 311–27.
- Olney JW, Labruyere J, Wang G, et al (1991) NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*, **254**: 1515–8.
- Papakostas GI, Homberger CH, Fava M (2008) A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology*, **22**: 843–8.
- Pappachan JM, Raj B, Thomas S, et al (2014) Multiorgan dysfunction related to chronic ketamine abuse. *Proceedings (Baylor University Medical Centre)*, **27**: 223–5.
- Quevedo J, Comim CM, Gavioli EC (2009) Ketamine induces rapid onset of antidepressant action: neurophysiological biomarkers as predictors of effect. *Biomarker Medicine*, **3**: 5–8.
- Rasmussen KG (2016) Has psychiatry tamed the "ketamine tiger"? Considerations on its use for depression and anxiety. *Progress in Neuro-psychopharmacology*, **64**: 218–24.
- Robson MJ, Elliott M, Seminerio MJ, et al (2012) Evaluation of sigma (sigma) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. *European Neuropsychopharmacology*, **22**: 308–17.
- Sackeim HA (2001) The definition and meaning of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, **62** (suppl 16): 10–7.
- Salvadore G, Singh JB (2013) Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, **19**: 428–36.
- Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, et al (2008) Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**: 426–37.
- Sanacora G, Schatzberg AF (2015) Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? *Neuropsychopharmacology*, **40**: 259–67.
- Schatzberg AF (2014) A word to the wise about ketamine. *American Journal of Psychiatry*, **171**: 262–4.
- Shram MJ, Sellers EM, Romach MK (2011) Oral ketamine as a positive control in human abuse potential studies. *Drug and Alcohol Dependence*, **114**: 185–93.
- Siddique H (2014) Ketamine may help treat depression, UK study finds. *The Guardian*, 13 April.
- Sinner B, Graf BM (2008) Ketamine. In *Modern Anesthetics* (eds J Schuttler, H Schwilden): 313–33 (*Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 182). Springer.
- Sisti D, Segal AG, Thase ME (2014) Proceed with caution: off-label ketamine treatment for major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports*, **16**: 527.
- Smith K, Flatley J (eds) (2011) *Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey. England and Wales* (HOSB: 12/11). Home Office.
- Sokero TP, Melartin TK, Rytysala HJ, et al (2003) Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **64**: 1094–100.
- Sonawalla SB, Rosenbaum JF (2002) Placebo response in depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **4**: 105–13.
- Stahl SM (2014) *Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide Antidepressants* (5th edn). Cambridge University Press.
- Stone JM, Dietrich C, Edden R, et al (2012) Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Molecular Psychiatry*, **17**: 664–5.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2003) *Emergency Department Trends from the Drug Abuse Warning Network: Final Estimates 1995–2002 (Drug Abuse Warning Network Series: D-24)*. US Department of Health and Human Services.
- Szymkowitz SM, Finnegan N, Dale RM (2014) Failed response to repeat intravenous ketamine infusions in geriatric patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **34**: 285–6.
- Tan S, Lam WF, Wai MS, et al (2012) Chronic ketamine administration modulates midbrain dopamine system in mice. *PLoS ONE*, **7**: e43947.
- Tang WK, Morgan CJ, Lau GC, et al (2015) Psychiatric morbidity in ketamine users attending counselling and youth outreach services. *Substance Abuse*, **36**: 67–74.
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, et al (2006) Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, **63**: 1217–23.
- Taylor D, Paton C, Kapur S (2015) *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (12th edn). Wiley-Blackwell.
- Thakurta RG, Ray P, Kanii D, et al (2012) Rapid antidepressant response with ketamine: is it the solution to resistant depression? *Indian Journal of Psychological Medicine*, **34**: 56–60.
- Torre RD (2010) Commentary on Morgan et al (2010) Ketamine abuse: first medical evidence of harms we should confront. *Addiction*, **105**: 134–5.
- Toyama Y, Shimizu H, Suzuki Y, et al (2006) Genotoxic effects of N-nitroso-ketamine and ketamine as assessed by in vitro micronucleus test in Chinese hamster lung fibroblast cell line. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **11**: 120–7.

Trujillo KA, Smith ML, Sullivan B, et al (2011) The neurobehavioral pharmacology of ketamine: implications for drug abuse, addiction, and psychiatric disorders. *Laboratory Animal Research Journal*, **52**: 366–78.

Wise RA (1988) Psychomotor stimulant properties of addictive drugs. *Annals of New York Academy of Science*, **537**: 228–34.

Xu K, Lipsky RH (2015) Repeated ketamine administration: alters N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit gene expression: implication of genetic vulnerability for ketamine abuse and ketamine psychosis in humans. *Experimental Biology and Medicine*, **240**: 145–55.

Yang C, Hashimoto K (2014) Rapid antidepressant effects and abuse liability of ketamine. *Psychopharmacology*, **231**: 2041–2.

Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, et al (2015) R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Translational Psychiatry*, **1**(5): e632.

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, **63**: 856–64.

Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, et al (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological Psychiatry*, **71**: 939–46.

Zhang JC, Li SX, Hashimoto K (2014) R(-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S(+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **116**: 137–41.

Zhang MW, Ho RC (2015) Ketamine's potential as a rapid antidepressant was overplayed. *BMJ*, **351**: h4467.

### Domande a risposta multipla

Selezionare l'opzione migliore per ogni domanda

**1 Negli anni '90, i ricercatori statunitensi hanno condotto studi per utilizzare la ketamina per indurre psicosi. Quale delle seguenti affermazioni è falsa?**

- a I ricercatori arruolarono pazienti con schizofrenia
- b lo studio fu interrotto a causa di preoccupazioni di natura etica
- c Fu uno studio monocentrico
- d Tale studio condusse a importanti scoperte che cambiarono il modo di prescrivere gli antipsicotici nel trattamento della schizofrenia.
- e Questo studio ambiva a comprendere l'efficacia dei farmaci per la schizofrenia.

**2 Su quale dei seguenti siti di legame agisce la ketamina?**

- a Sito di legame per i cannabinoidi del recettore NMDA

b Sito di legame per la dopamina del recettore NMDA

c Sito di legame per l'acido aminobutirrico (GABA) del recettore NMDA

d Sito di legame per il glutammato del recettore NMDA

e Sito di legame per la feniliclidina (PCP) del recettore NMDA.

**3 Quale dei seguenti effetti collaterali non è comune dopo una singola infusione di ketamina?**

- a Dissociazione
- b Incontinenza
- c Aumento del tono della muscolatura scheletrica
- d Aumento della pressione arteriosa
- e Psicosi.

**4 Quale dei seguenti non è un elemento riportato negli studi sulla ketamina nei pazienti con depressione?**

a I pazienti con un ippocampo di ridotte dimensioni hanno più probabilità di rispondere all'infusione di ketamina

b I pazienti con omozigosi per l'allele met/met del gene per il BDNF hanno più probabilità di rispondere all'infusione di ketamina

c Esiste una ampia variazione di risposta

d Una singola infusione di ketamina di 0.5 mg/kg può ridurre la gravità della depressione

e Una singola infusione di ketamina di 0.5 mg/kg spesso conduce a una remissione permanente della depressione.

**5 Quale dei seguenti paesi non ha una legislazione sul controllo e le restrizioni all'uso della ketamina?**

- a Canada
- b Danimarca
- c Paesi Bassi
- d Gran Bretagna
- e Stati Uniti.