

## Ketamine: From Anesthesia to the Treatment of Depression Spectrum Disorders

### Abstract

**Background:** Ketamine, an NMDA glutamate receptor antagonist, has become a promising treatment for treatment-resistant depression. Its rapid antidepressant effects are observed within a few hours after consumption. S-ketamine nasal spray is approved for use with oral antidepressants. There are still challenges such as maintaining therapeutic response, potential side effects, and the possibility of abuse of this drug. This article examines single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder and treatment-resistant depression. It also discusses their use for other psychiatric conditions, side effects, combination therapy, and treatment guidelines.

**Methods:** A comprehensive search of PubMed, Scopus, and Google Scholar databases was performed for English studies using keywords selected based on the MeSH model, including “anesthesia, depression, ketamine, treatment.” The research focused on the antidepressant effects of ketamine in primary and secondary studies from 1995 to August 2024.

**Results:** Ketamine, a drug originally developed as an anesthetic inducer, has recently emerged as a potential treatment for depression, revolutionizing the field of mental health. Studies have shown that unlike common antidepressants, which take weeks or even months to produce therapeutic results, ketamine can produce a rapid, longer-lasting antidepressant effect and significant improvement in symptoms. This development may be a new option for people struggling with treatment-resistant depression, offering hope for improved mental health and a better quality of life.

**Conclusion:** Research provides strong support for the rapid but temporary antidepressant and antisuicidal effects of an intravenous ketamine injection for treatment-resistant depression and bipolar depression. Further studies are needed to investigate the effectiveness of ketamine for other disorders, different dosage forms, and combination therapy. It is important to consider the risks and potential side effects associated with ketamine treatment, including withdrawal symptoms, hallucinations, and the potential for abuse. In addition, optimal dosage and administration methods should be carefully evaluated to minimize adverse effects. Despite these challenges, ketamine is a new and innovative approach to treating depression. Its unique mechanism of action and rapid kinetics of action have given hope to people who have not responded to traditional antidepressants. The paradigm-shifting nature of ketamine’s antidepressant response underscores its importance in treating a variety of depressions. It emphasizes the need for standardized treatment guidelines to potentially improve the lives of individuals suffering from this debilitating condition.

**Keywords:** Anesthesia, Antidepressants, Esketamine, Ketamine, Treatment

Ali Khajedad<sup>1</sup>, Mehdi Saberi<sup>2</sup>, Mohammad Mashhadi Akbar Boojar<sup>3</sup>, Mahdi Mashhadi Akbar Boojar<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

### \* Corresponding Author

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Email:mahdimashhadi@yahoo.com

Received: Sep 08 2024

Accepted: Jan 06 2025

### Citation to this article

Khajedad A, Saberi M, Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M. Ketamine: From Anesthesia to the Treatment of Depression Spectrum Disorders. *J Med Counc.* 2024;42(4):24-37.

## کتامین: از بی‌هوشی تا درمان اختلالات طیف افسردگی

### چکیده

**زمینه:** کتامین، یک آنتاگونیست گیرنده N-methyl-D-aspartate (NMDA) گلوتامات، به درمانی امیدوارکننده برای افسردگی مقاوم به درمان تبدیل شده است. اثرات ضدافسردگی سریع آن طی چند ساعت پس از مصرف مشاهده می‌شود. افشانه بینی اسکتامین برای استفاده همراه با داروهای ضدافسردگی خوراکی تأیید شده است. همچنان چالش‌هایی مانند حفظ پاسخ درمانی و عوارض جانبی بالقوه و احتمال سوء مصرف این دارو وجود دارد. این مقاله به بررسی تک دوز کتامین وریدی و اسکتامین داخل بینی برای درمان اختلال افسردگی اساسی و افسردگی مقاوم به درمان می‌پردازد و همچنین استفاده از آنها برای سایر شرایط روانپزشکی، عوارض جانبی، درمان ترکیبی و دستورالعمل‌های درمانی را مورد بحث قرار می‌دهد.

**روش کار:** یک جستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar برای مطالعات انگلیسی با استفاده از کلمات کلیدی انتخاب شده بر اساس مدل MeSH، از جمله "اسکتامین، افسردگی، بی‌هوشی، درمان و کتامین" انجام شد. تحقیقات بر اثرات ضدافسردگی کتامین در مطالعات اولیه و ثانویه از سال ۱۹۹۵ تا اگست ۲۰۲۴ متمرکز شده است.

**یافته‌ها:** کتامین، دارویی است که در ابتدا به عنوان یک القاکننده بی‌هوشی ساخته شد، اخیراً به عنوان یک درمان بالقوه برای افسردگی ظهور کرده و زمینه سلامت روان را متحول کرده است. مطالعات نشان داده‌اند که برخلاف داروهای ضدافسردگی رایج که هفته‌ها یا حتی ماه‌ها طول می‌کشد تا نتایج درمانی‌شان حاصل شود، کتامین می‌تواند یک اثر ضدافسردگی سریع با ماندگاری طولانی‌تر و بهبود قابل توجه در علائم ایجاد نماید. این پیشرفت ممکن است گزینه جدیدی برای افرادی که با افسردگی مقاوم به درمان دست و پنجه نرم می‌کنند باشد و امیدی برای بهبود سلامت روان و کیفیت زندگی بهتر را ارائه دهد.

**نتیجه‌گیری:** تحقیقات حمایت قوی از اثرات سریع اما موقت ضدافسردگی و ضدخودکشی یک تزریق وریدی کتامین برای افسردگی مقاوم به درمان و افسردگی دوقطبی را نشان می‌دهد. مطالعات بیشتری برای بررسی اثربخشی کتامین برای سایر اختلالات، اشکال دارویی مختلف و درمان ترکیبی مورد نیاز است. مهم است که خطرات و عوارض جانبی بالقوه مرتبط با درمان کتامین، از جمله علائم انفکاک، توهم و احتمال سوء مصرف در نظر گرفته شود. علاوه بر این، دوز بهینه و روش‌های تجویز باید به دقت ارزیابی شود تا اثرات نامطلوب به حداقل برسد. با وجود این چالش‌ها، کتامین یک رویکرد جدید و نوآورانه برای درمان افسردگی است. مکانیسم اثر منحصر به فرد و کینتیک سریع الاثر آن، امیدی را برای افرادی که به داروهای ضدافسردگی سنتی پاسخ نداده‌اند ایجاد کرده است. ماهیت تغییر چهارچوب پاسخ ضدافسردگی کتامین بر اهمیت آن در درمان انواع افسردگی تأکید می‌کند و نیاز به دستورالعمل‌های درمانی استاندارد را مورد توجه قرار می‌دهد تا به طور بالقوه زندگی افرادی را که از این وضعیت ناتوان کننده رنج می‌برند بهبود بخشد.

**کلمات کلیدی:** اسکتامین، بی‌هوشی، درمان، ضدافسردگی، کتامین

علی خواجه دادا، مهدی صابری<sup>۱</sup>، محمد مشهدی اکبربوجار<sup>۲</sup>، مهدی مشهدی اکبر بوجار<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران  
<sup>۳</sup> کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

### \* نشانی نویسنده مسئول:

گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران  
نشانی الکترونیک:  
mahdimashhadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۷

## مقدمه

کتامین، دارویی که عمدتاً برای شروع و حفظ بیهوشی استفاده می‌شود، با تاریخچه جالب خود هم‌اکنون نقشی دوگانه در درمان بیهوشی و افسردگی دارد. این دارو اولین بار در سال ۱۹۶۲ توسط کالوین استیونز سنتز شد و در ابتدا به عنوان جایگزینی برای فن‌سیکلیدین (PCP) که یک بیهوش‌کننده قدرتمند و البته با عوارض جانبی قابل توجه است، معرفی گردید (۲و۱). کتامین در مقایسه با PCP دارای خواص توهم‌زایی و اعتیاد آور کمتری است که این امر آن را جایگزین ایمن‌تری برای استفاده در پزشکی می‌کند (۳).

کتامین به دلیل شروع سریع اثر و توانایی آن در حفظ ثبات قلبی عروقی حین بیهوشی به تدریج محبوبیت پیدا کرد و به طور گسترده در جنگ ویتنام برای سربازان مجروح در میدان نبرد مورد استفاده قرار گرفت (۴). خواص منحصر به فرد کتامین آن را به ابزاری ارزشمند در پزشکی اورژانس و مراقبت‌های ناشی از تروما تبدیل کرده است، زیرا امکان القای سریع بیهوشی را بدون آسیب رساندن به علائم حیاتی بیمار فراهم می‌کند (۵).

با گذشت سال‌ها، استفاده از کتامین فراتر از بیهوشی گسترش یافت و توانایی آن برای درمان افسردگی مورد توجه قرار گرفت. از اوایل سال ۲۰۰۰، محققان شروع به بررسی کتامین به عنوان یک درمان جدید برای افسردگی کردند، به ویژه برای افرادی که به داروهای سنتی ضدافسردگی پاسخ نمی‌دادند (۶). مطالعات نشان داد که دوزهای پایین کتامین باعث بهبود سریع و قابل توجه علائم افسردگی، حتی در موارد مقاوم به درمان می‌شود (۷).

مکانیسم اثرات ضدافسردگی کتامین با داروهای ضدافسردگی رایج متفاوت است. در حالی که اکثر داروهای ضدافسردگی، میانجی‌گرهای عصبی مانند سروتونین و نوراپی‌نفرین را هدف قرار می‌دهند، این دارو با مسدود کردن گیرنده‌های NMDA گلوتامات روی سیستم گلوتاماترژیک اثر می‌گذارد (۸). این مکانیسم منحصر به فرد به کتامین اجازه می‌دهد تا به سرعت علائم افسردگی را کاهش دهد که این امر آن را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای افرادی که با افسردگی شدید دست و پنجه نرم می‌کنند تبدیل می‌کند (۹).

در سال ۲۰۱۹، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) اسکتامین<sup>۲</sup> که انانتیومر<sup>۴</sup> (همپار نوری) چپ‌گرد کتامین است را به شکل افشانه بینی برای درمان افسردگی مقاوم به درمان تأیید کرد. این یک نقطه عطف مهم در زمینه روانپزشکی بود، زیرا اولین داروی ضدافسردگی سریع‌الاثرا بود که تأییدیه FDA را دریافت می‌کرد (۱۰). طبق آمار سازمان جهانی بهداشت (WHO)، افسردگی به دلیل شیوع

هشداردهنده آن نیازمند درمان به موقع و مؤثر است، زیرا نزدیک به ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین بر ضرورت تلاش‌های جهانی هماهنگ برای مبارزه با این اختلال ناتوان‌کننده سلامت روان تأکید می‌شود (۱۱).

کتامین به عنوان یک داروی تفریحی توهم‌زا و با پتانسیل بالای سوء مصرف همواره موجب نگرانی متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بوده است (۱۲). علاوه بر این، اثرات طولانی مدت استفاده از کتامین برای درمان افسردگی هنوز به طور کامل شناخته نشده است و تحقیقات بیشتری برای تعیین ایمنی و اثربخشی آن در دوره‌های طولانی مورد نیاز است (۱۳). از آنجایی که تحقیقات در حال انجام برای کشف پیچیدگی‌های اثرات کتامین ادامه دارد، ضروری است که مزایای آن را در مقابل خطرات احتمالی با شیوه‌های مبتنی بر شواهد سنجیده شود.

این مقاله شواهد بالینی برای تجویز تک دوز وریدی کتامین و همچنین اسکتامین داخل بینی برای درمان اختلال افسردگی عمده (ماژور)<sup>۵</sup> و افسردگی مقاوم به درمان<sup>۶</sup> را بررسی می‌کند. همچنین مروری بر استفاده از کتامین جهت درمان سایر اختلالات روان‌پزشکی، اثرات جانبی بالقوه و تلاش برای طولانی‌تر کردن اثرات آن با درمان ترکیبی یا دوز مکرر نیز مورد بحث قرار خواهد گرفت. در نهایت به دستورالعمل‌های درمانی فعلی برای استفاده بالینی کتامین اشاره خواهد شد.

## روش کار

جستجو محدود به مقالات پژوهشی، گزارش‌های موردی، مرورها و فراتحلیل‌های منتشر شده به زبان انگلیسی بود و نهایتاً تنها یافته‌های به زبان انگلیسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar با کلمات کلیدی «An-esthesia, Depression, Esketamine, Ketamine, Treatment» که بر اساس استاندارد سرفصل‌های موضوعی پزشکی (MeSH)<sup>۷</sup> انتخاب شده بودند جستجو شدند. فیلترهای مورد استفاده شامل محدود کردن جستجو به مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی و مطالعات انجام شده از سال ۱۹۹۵ تا اگوست ۲۰۲۴ به منظور بررسی جدیدترین یافته‌ها و نتایج بالینی بودند. برای غربالگری مقالات، ابتدا عناوین و چکیده‌ها بررسی شدند تا مقالات نامناسب حذف شوند. سپس مقالات باقی‌مانده بر اساس معیارهای ورود و خروج مشخص شده، شامل کیفیت روش‌شناسی و مرتبط بودن به موضوع، ارزیابی شدند. ابزارهای غربالگری شامل بازبینی (چک‌لیست) ارزیابی کیفیت منطبق بر معیارهای ورود و خروج و نرم‌افزار مدیریت منابع

1. Phencyclidine
2. N-methyl-D-aspartate
3. Esketamine
4. Enantiomer

5. Major Depressive Disorder (MDD)

6. Treatment-resistant depression (TRD)

7. Medical subject headings

همچنین گیرنده‌های ماده P<sup>a</sup> تأثیر می‌گذارد. تحقیقات اولیه سیستم گلوتاماترژیک را با افسردگی مرتبط می‌کند، در حالی که مطالعات بیشتر، نقش گیرنده NMDA را در تنظیم سیناپتوز (سیناپس‌زایی) و نوروپلاستیسته (انعطاف‌پذیری عصبی) برجسته می‌کند (۱۴ و ۱۵). یافته‌های اخیر نشان داده‌است که مسدود کردن قدرتمند فعالیت وابسته به NMDA در LHb<sup>9</sup> (که نقشی مهمی در تنظیم فعالیت مونوآمینرژیک دارد) منجر به وقوع اثرات ضدافسردگی در حیوانات می‌شود (۱۶). نشان داده شده است که درمان با کتامین باعث معکوس کردن اختلال عملکرد سیستم گلوتاماترژیک و GABA<sup>10</sup> در افراد افسرده می‌شود (۸). اگرچه خواص ضدافسردگی کتامین با آتاگونیزه کردن گیرنده NMDA و افزایش حضور گلوتامات در سیناپس‌ها مرتبط است، مکانیسم دقیق عملکرد کتامین همچنان نامشخص است.

توانایی کتامین در درمان افسردگی به اثرات آن بر گیرنده AMPA<sup>11</sup>، گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات (mGluR)<sup>12</sup> و مسیرهای اپیوئیدی نیز مربوط می‌شود (۱۷ و ۱۸). در اختلال افسردگی اساسی، التهاب نیز نقش دارد و توانایی کتامین در کاهش التهاب در عملکرد آن تأثیری کلیدی دارد (۱۹). فعال شدن گیرنده AMPA باعث افزایش آزادسازی فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF)<sup>13</sup> شده که متعاقب آن گیرنده تیزوزین کیناز (TrkB)<sup>14</sup> و مولکول هدف راپامایسین در پستانداران (mTORC1)<sup>15</sup> را فعال می‌کند (۲۰). این میانجی‌گرها با تنظیم پلاستیستی سیناپسی<sup>16</sup>، حفظ بقای نورون‌ها و انتشار انتقال‌دهنده‌های عصبی، در شکل‌گیری و تثبیت حافظه و همین‌طور آسیب‌شناسی وقوع افسردگی نقش کلیدی ایفا می‌کنند (۲۱). نوروپلاستیسته به توانایی مغز برای سازماندهی مجدد خود با ایجاد اتصالات عصبی جدید در طول زندگی اشاره دارد (۲۲). این فرآیند برای یادگیری و بهبود آسیب‌های مغزی نیز ضروری است.

علاوه بر این، کتامین به رشد نورون‌های جدید در مغز کمک می‌کند؛ فرآیندی که به عنوان نوروزن شناخته می‌شود و با بهبود خلق و خو و عملکرد شناختی مرتبط است (۲۰). نوروزن عمدتاً در هیپوکامپ، ناحیه‌ای که با تنظیم احساسات و حافظه مرتبط است، رخ می‌دهد. در افسردگی، اختلال در نوروزن گزارش شده است که با تغییرات ساختاری و عملکردی مشاهده شده در هیپوکامپ مرتبط می‌باشد. با تحریک نوروزن، کتامین ممکن است بازیابی یکپارچگی و عملکرد

برای سازماندهی مقالات به کار گرفته شدند. معیارهای ورود به این مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) مقالات منتشر شده در زبان انگلیسی؛ (۲) مطالعات بالینی که اثرات ضدافسردگی کتامین و اسکتامین را بررسی کرده‌اند؛ (۳) مقالاتی که شامل داده‌های تجربی یا بالینی از بیماران با اختلال افسردگی اساسی یا افسردگی مقاوم به درمان؛ (۴) مطالعات نظری یا مرور نظام مند مرتبط. از سوی دیگر، معیارهای خروج نیز شامل این موارد بودند: (۱) مقالات غیرمرتبط با موضوع تحقیق؛ (۲) مقالاتی که کیفیت روش‌شناسی پایین داشتند یا دارای تعارضات جدی در نتایج بودند؛ و (۳) مقالات منتشر شده قبل از سال ۱۹۹۵. این معیارها به منظور تضمین دقت و اعتبار نتایج نهایی انتخاب شدند.

در این مطالعه، جستجوی اولیه و استخراج مقالات از پایگاه‌ها توسط سه نویسنده انجام شد. نویسنده مسئول نیز وظیفه بررسی عناوین و چکیده‌ها و در نهایت ورود یا عدم ورود آنها به مطالعه را بر عهده داشت. این تقسیم کار به افزایش دقت و کاهش احتمال از دست دادن مقالات مرتبط کمک کرد. برای رفع تعارضات حین غربالگری و پالایش مقالات، نویسندگان ابتدا مقالات را به‌طور مستقل بررسی کردند و سپس نتایج خود را با یکدیگر مقایسه کردند. در صورت وجود اختلاف نظر در مورد یک مقاله خاص، بحث و تبادل نظر انجام شد تا به توافق مشترک برسند. همچنین، در مواردی که معیارهای ورود و خروج به وضوح مشخص نبود، از نویسنده مسئول به عنوان ناظر برای ارزیابی نهایی و تصمیم‌گیری کمک گرفته شد.

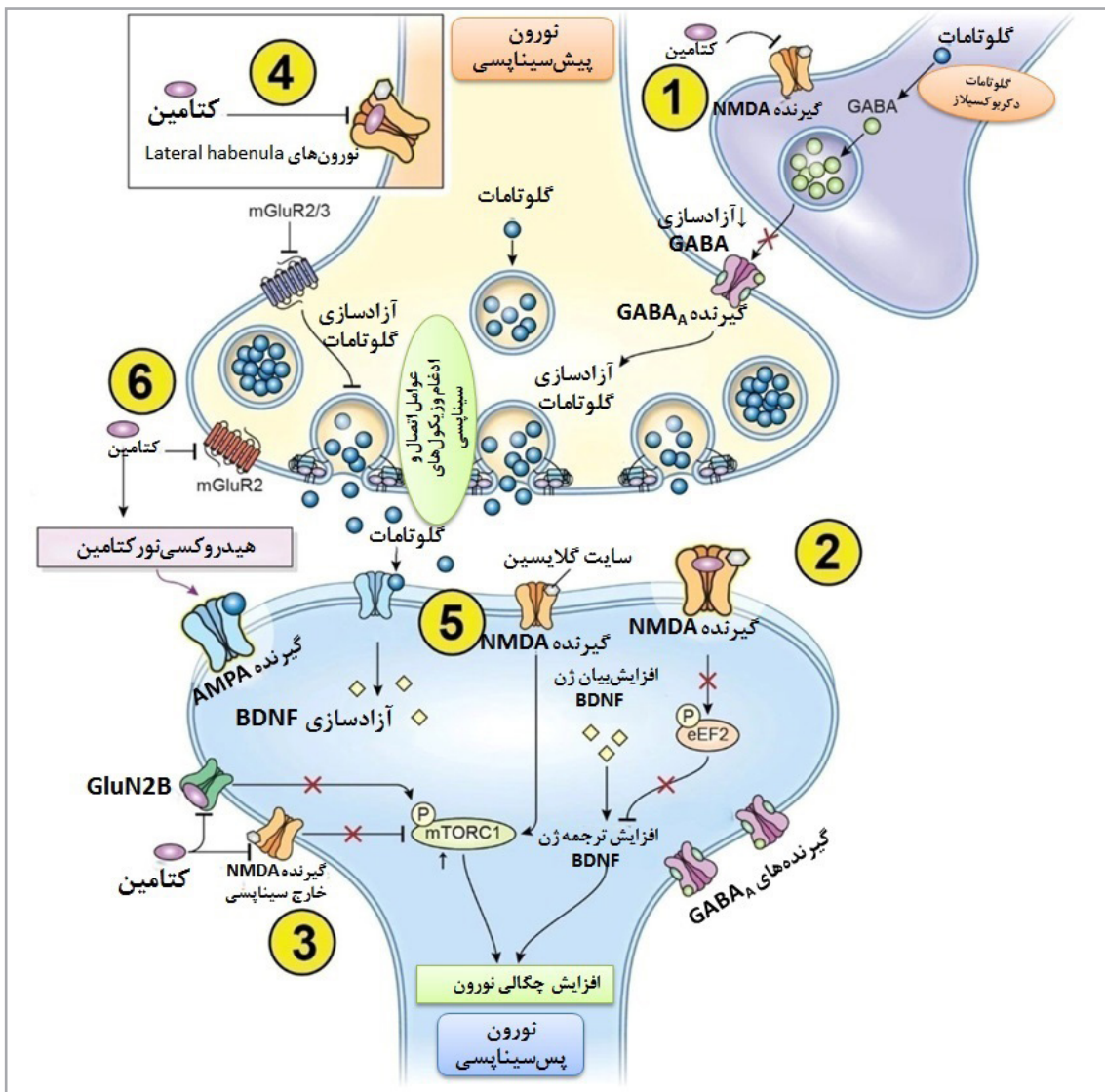
نتایج جستجو از نظر ارتباط با سوال تحقیق، عدم تکرار و کیفیت مطالعه ارزیابی شد و مقالات مناسب برای بررسی بیشتر انتخاب شدند. در ابتدا ۲۴۲ مقاله یافت شد که سپس بر اساس معیارهای خاص به ۹۵ مقاله کاهش یافت. در بررسی نهایی گنجانده شود. فرآیند استخراج داده‌ها شامل شناسایی اطلاعات مهم مانند طراحی مطالعه، جمعیت، روش‌های درمان، معیارهای نتیجه‌گیری و نتایج برای هر مقاله بود. در این مطالعه مروری روایتی، روش غربالگری شامل تعیین معیارهای ورود و خروج، بررسی عناوین و چکیده‌ها، و ارزیابی تخصصی کیفیت مقالات انتخاب شده بود. همچنین، تعارضات نویسندگان به‌طور شفاف بیان و مدیریت شد تا اعتبار تحقیق حفظ گردد و اطمینان حاصل شود که تمامی دیدگاه‌ها به‌طور عادلانه و بدون سوگیری ارائه شده است. طراحی شکل اطلاع‌نکاشت نیز به کمک نرم‌افزار ChemOffice Professional v۱۶.۰ انجام گرفت.

### مکانیسم زیربنایی اثرات ضدافسردگی کتامین

کتامین بر سامانه‌های انتقال‌دهنده عصبی مختلف مانند سیستم‌های اپیوئیدرژیک، مونوآمینرژیک، گلوتاماترژیک و موسکارینی و

8. Substance P
9. Lateral habenula
10. Gamma-aminobutyric acid
11. Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
12. Metabotropic glutamate receptor
13. Brain-derived neurotrophic factor
14. Tropomyosin receptor kinase B
15. Mammalian target of rapamycin complex 1
16. Synaptic plasticity





شکل ۱. اطلاع نگاشت عملکرد فارماکولوژیک کتامین

که منجر به فعال شدن مسیرهای درون سلولی از جمله افزایش تولید فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF) می‌شود و نهایتاً انعطاف‌پذیری عصبی ارتقا می‌یابد. (۴) اثرات مهاری گیرنده NMDA (در نورون‌های ۵) Lateral habenula و فعال شدن گیرنده آلفا-آمینو-۳-هیدروکسی-۵-متیل-۴-ایزوکسازول پروپیونیک اسید (AMPA) از افزایش آزادسازی گلوتمات سیناپسی و/یا متابولیت‌های کتامین (هیدروکسی نورکتامین) و (۶) تضاد گیرنده متابوتروپیک پیش‌سیناپسی گلوتمات (mGluR) که منجر به افزایش انتشار گلوتمات و متعاقب آن فعال شدن گیرنده AMPA می‌شود و نهایتاً باعث افزایش انعطاف‌پذیری عصبی می‌گردند (۲۴، ۲۰، ۱۴ و ۱۲).

### کتامین و القای بیپهوشی

یکی از قابل توجه‌ترین ویژگی‌های کتامین، توانایی آن در القای

هیپوکامپ را تسهیل کند که این امر به اثرات ضدافسردگی آن کمک مهمی می‌کند (۳۳). فواید درمانی کتامین احتمالاً از ترکیب مسیرهای مختلف با هم منشأ می‌گیرد. شکل ۱، نگاهی مصور در غالب یک اطلاع نگاشت به این مسیرها انداخته است.

مکانیسم‌های پیشنهادی اثر کتامین و اسکتامین در گیرنده گلوتمات که ممکن است واسطه‌گر اثرات ضدافسردگی باشند عبارتند از: (۱) مسدود کردن گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) در نورون گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)-ترژیک مهاری که نهایتاً منجر به افزایش انتشار گلوتمات در سیناپس می‌گردد (فرضیه عدم مهار). سایر مسیرهای مولکولی و سلولی پایین‌دست نیز برای درک بهتر خواص ضدافسردگی سریع کتامین و اثرات آن در ارتقاء انعطاف‌پذیری عصبی مورد بررسی قرار گرفته‌اند که عبارتند از: (۲) مهار گیرنده‌های NMDA سیناپسی و (۳) خارج سیناپسی

### فارماکوکینتیک کتامین

کتامین را می‌توان از راه‌های مختلف از جمله داخل وریدی، عضلانی، خوراکی و داخل بینی تجویز کرد. هنگامی که کتامین به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود، به دلیل حلالیت بالای چربی در بدن، به سرعت در سراسر بدن توزیع می‌شود. با این حال، هنگامی که کتامین به صورت خوراکی مصرف می‌شود، متابولیسم گسترده‌ای در اولین گذر در کبد انجام می‌شود که منجر به فراهمی زیستی پایین‌تر آن می‌گردد (۳۷).

هنگامی که کتامین وارد جریان خون می‌شود، به سرعت از سد خونی-مغزی عبور می‌کند که منجر به شروع اثر سریع دارو نیز می‌شود. توزیع آن تا حد زیادی به دلیل چربی دوستی بالای آن بوده و در بافت‌های با پرفیوژن (خون‌یاری) بالا مانند مغز، قلب و ریه‌ها تجمع یابد. کتامین همچنین دارای حجم توزیع بالا (۲۵۲ لیتر در یک فرد ۷۰ کیلوگرمی) است که نشان‌دهنده پراکنش گسترده بافتی آن می‌باشد (۳۸).

کتامین تحت متابولیسم کبدی گسترده‌ای نیز قرار می‌گیرد و ابتدا توسط ایزوفرم‌های CYP2C9، CYP2B6، CYP3A4 و CYP2C9 به متابولیت فعال نورکتامین متابولیزه می‌شود. هیدروکسیلاسیون نورکتامین به هیدروکسی نورکتامین از طریق CYP2B6 و CYP2A6 انجام می‌شود و قبل از دفع از بدن با گلوکورونیک اسید کونژوگه می‌گردد (۳۹). نیمه‌عمر حذف پلاسمایی کتامین نسبتاً کوتاه است و بین ۲ تا ۳ ساعت متغیر است. به دنبال متابولیسم، کتامین و متابولیت‌های آن عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند. نارسایی کلیوی می‌تواند نیمه عمر حذف کتامین را به میزان قابل توجهی افزایش دهد و از این رو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز وجود دارد (۴۰).

### کتامین در درمان افسردگی

استفاده از کتامین در درمان افسردگی در سال‌های اخیر توجه شایانی را به خود جلب کرده است و مطالعات اولیه یافته‌های امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهند. اولین مطالعه انسانی روی کتامین برای درمان افسردگی ماژور شامل هفت بیمار بود که یک انفوزیون وریدی کتامین دریافت کردند که به طور قابل توجهی علائم افسردگی را در مقایسه با کنترل در عرض ۷۲ ساعت بهبود بخشید (۴۱). کارآزمایی بعدی با ۱۸ نفر نشان داد که کتامین (نیم میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) علائم را در عرض دو ساعت بهبود بخشیده و طی ۲۴ ساعت به اوج خود می‌رسد و این بهبودی ۳ تا ۷ روز ادامه می‌یابد (۴۲). فراتحلیل‌های مطالعات تصادفی‌سازی شده این یافته‌ها را تأیید می‌کنند و نشان می‌دهند که اثرات ضدافسردگی کتامین ۴۰ دقیقه پس از تزریق شروع می‌شود، در ۲۴ ساعت به اوج خود می‌رسد و پس از ۱۲-۱۰ روز برتری خود را نسبت به دارونما از دست

بیهوشی انفکاک‌ی<sup>۱۷</sup> است که در طی آن بیماران احساس جداشدن از محیط اطراف خود را توأم با بی‌دردی، بی‌حرکتی و فراموشی تجربه می‌کنند. این اثر منحصر به فرد، کتامین را به ابزاری ارزشمند در جراحی‌های مختلف، به ویژه در شرایط اورژانسی و فوریت‌های اطفال که القای سریع و بهبودی ضروری است، تبدیل کرده است (۲۵). علاوه بر این، خواص دارویی منحصر به فرد کتامین به ویژه در شرایطی که حفظ عملکرد تنفسی حیاتی است، مانند تروما یا بیهوشی زنان و زایمان، با اهمیت است. در پزشکی اورژانس، کتامین به دلیل آرام‌بخشی و بی‌دردی، به‌ویژه در شرایطی که آرام‌بخشی سریع و مطمئن مورد نیاز است، مانند دررفتگی مفاصل یا مداخله در شکستگی‌ها، محبوبیت پیدا کرده است (۲۷-۲۵).

کتامین علاوه بر توانایی القای بیهوشی، اثرات ضددردی قدرتمندی نیز از خود نشان می‌دهد که آن را به گزینه‌ای مناسب برای مدیریت دردهای حاد و مزمن تبدیل می‌کند. برخلاف داروهای اپیوئیدی رایج، کتامین بر گیرنده‌های مختلف مغز و نخاع تأثیر می‌گذارد و درد را بدون خطر افسردگی یا ریسک بالای اعتیاد تسکین می‌دهد (۲۷). این امر منجر به استفاده از تزریق کتامین در درمان شرایطی مانند سندروم درد منطقه‌ای پیچیده<sup>۱۸</sup> (CRPS)، درد نوروپاتیک و دردهای مقاوم به داروهای اپیوئیدی شده است (۲۸).

با وجود پتانسیل درمانی بالا، کتامین خطرات و عوارض جانبی نیز دارد که باید به دقت مورد توجه قرار گیرد. کتامین به عنوان یک بیهوش کننده انفکاک‌ی، به خصوص در دوزهای بالاتر می‌تواند باعث توهم، هذیان، و مهارگسیختگی شود (۲۹). همچنین علی‌رغم اینکه اغلب منابع قائل به ایمن بودن کتامین در بیماری‌های قلبی عروقی هستند، دوزهای بالای آن خصوصاً در سالمندان می‌تواند ضریان قلب و فشار خون را افزایش دهد و برای افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی خطرناک باشد (۳۱ و ۳۰). علاوه بر این، استفاده مکرر یا طولانی مدت از کتامین با اختلالات شناختی و اختلال عملکرد مثانه مرتبط است، که بر اهمیت تجویز و نظارت دقیق آن تأکید می‌کند (۳۳ و ۳۲).

در سال‌های اخیر، علاقه فزاینده‌ای به توسعه شکل‌های دارویی و روش‌های دارورسانی نوین کتامین جهت بهینه‌سازی فواید درمانی آن و به حداقل رساندن اثرات نامطلوب آن وجود داشته است. افشانه‌های داخل بینی کتامین، قرص‌های خوراکی و اشکال آهسته‌رهش به عنوان گزینه‌های جایگزین برای مدیریت درد و کاربردهای روانپزشکی در حال بررسی هستند (۳۴). هدف این نوآوری‌ها افزایش پذیرش و انطباق بیمار در عین حصول اطمینان از استفاده ایمن و مؤثر از کتامین در محیط‌های بالینی مختلف است.

17. Dissociative anesthesia

18. Complex regional pain syndrome

می‌دهد (۴۳ و ۴۴).

یک مطالعه اخیر، استفاده از تزریق کتامین وریدی را در نوجوانان مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان بررسی کرد. در مقایسه با دارونما، کتامین به طور قابل توجهی علائم افسردگی را در ۱۷ نوجوان ۱۳-۱۷ ساله کاهش داد. شرکت کنندگان در طول مطالعه علائم انفکاک‌گی گذرا را تجربه و البته تحمل کردند (۴۵). بیشتر شواهد در مورد کتامین برای افسردگی مقاوم به درمان از مطالعات انجام شده بر روی تجویز وریدی بدست آمده است. راه‌های دیگری مانند تجویز دهانی، مقعدی، عضلانی، زیرجلدی و اپیدورال نیز بررسی شده‌اند اما داده‌های محدودی دارند که برای تأیید اثربخشی نیاز به مطالعه بیشتری دارند (۴۶).

### کتامین در درمان افسردگی دوقطبی<sup>۱۹</sup>

تزریق تک دوز وریدی کتامین به عنوان یک درمان تکمیلی برای افسردگی دوقطبی مقاوم به درمان مورد بررسی قرار گرفته است. دو مطالعه متقاطع با ۱۵ و ۱۸ بیمار، بهبود قابل توجهی را در علائم افسردگی در عرض ۴۰ دقیقه نشان دادند که تا سه روز پس از تزریق ادامه داشت. نقطه پایانی اثر دارو، تغییر در امتیازات مقیاس رده‌بندی افسردگی مونته‌گمری-اسبرگ<sup>۲۰</sup> (MADRS) بود. این مقیاس درجه‌بندی شده شدت علائم افسردگی را با تمرکز بر روی زمینه‌هایی مانند خلق و خو، خواب، اشتها، تمرکز و افکار خودکشی ارزیابی می‌کند (۴۴).

### شواهد اثربخشی افشانه بینی اسکتامین

در سال ۲۰۱۹، FDA اسکتامین داخل بینی را برای بزرگسالان مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان تأیید کرد. در سال ۲۰۲۰ نیز FDA افشانه بینی اسکتامین را برای بزرگسالان مبتلا به افسردگی ماژور و افکار حاد خودکشی تحت برنامه راهبردی ارزیابی و کاهش خطر<sup>۲۱</sup> (REMS) تأیید کرد. این فرآیند یک برنامه ایمنی دارویی است که سازمان غذا و دارو می‌تواند برای برخی از داروهای خاص با نگرانی‌های ایمنی جدی درخواست کند تا اطمینان حاصل شود که مزایای دارو از خطرات آن بیشتر است (۴۵).

اثر ضدافسردگی اسکتامین در دو مطالعه با استفاده از محلول دارونما با طعم تلخ (برای حفظ تشابه در دو گروه تحت مطالعه) بررسی شد. اولین مطالعه، شامل ۳۴۶ بیمار مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان بود که دو بار در هفته اسکتامین داخل بینی (۵۶ یا ۸۴ میلی‌گرم) به همراه یک داروی ضدافسردگی خوراکی دریافت می‌کردند. نتایج نشان داد که بین دوز ۸۴ میلی‌گرم اسکتامین و دارونما تفاوت

19. Bipolar depression

20. Montgomery-Asberg depression rating scale

21. Risk evaluation and mitigation strategy

معنی‌داری وجود ندارد، در حالی که دوز ۵۶ میلی‌گرم بهبود قابل توجهی در نمره MADRS نشان داد. این امر نشان می‌دهد که دوزهای بالای کتامین ممکن است فاقد اثرات ضدافسردگی باشد (۴۵). مطالعه دوم یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ شامل ۲۲۳ داوطلب بود که افشانه بینی اسکتامین را به عنوان یک داروی ضدافسردگی دریافت می‌کردند. نتایج نشان داد که بهبود قابل توجهی در علائم افسردگی در مقایسه با افشانه بینی دارونما وجود دارد و این یافته‌ها منجر به دریافت تأییدیه اثربخشی از FDA شد. نقطه عطف این مطالعه تغییر در امتیاز MADRS پس از چهار هفته بود که اسکتامین بهبودی چهار امتیازی نشان می‌داد (۴۶).

در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ دیگر، ۲۹۷ بیمار شناخته شده برای مشاهده پاسخ درمانی به افشانه بینی اسکتامین مورد مطالعه قرار گرفتند. آنها ۱۶ هفته اسکتامین به همراه یک داروی ضدافسردگی دریافت کردند، سپس به صورت تصادفی در مرحله دوز نگهدارنده<sup>۲۲</sup> قرار گرفتند. نتایج ۲۶/۷ درصد عود را در گروه اسکتامین در مقابل ۴۵/۳ درصد در گروه کنترل نشان داد. در تجزیه و تحلیل ثانویه، نرخ پاسخ پایدار برای اسکتامین ۲۵/۸ درصد و برای کنترل ۵۷/۶ درصد بود. اسکتامین منجر به تأخیر قابل توجهی در عود بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان شد که بهبود یا پاسخ درمانی را به دست آورده بودند (۴۷).

### راهبردهای طولانی‌کردن اثرات ضدافسردگی کتامین

تزریق‌های مکرر کتامین می‌تواند ماندگاری اثرات ضدافسردگی آن را افزایش دهد. تحقیقاتی که بر روی داوطلبان مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان انجام شد، نشان داد که تجویز متعدد کتامین در یک دوره کوتاه علائم افسردگی را به طور جمعی کاهش می‌دهد. انفوزیون‌های متناوب، ماندگاری این مزایا را با نتایج ثابت بدون توجه به فرکانس دوز حفظ کردند (۴۸). مطالعه دیگری اثربخشی انفوزیون‌های مکرر را در حفظ اثرات ضدافسردگی تأیید کرد و تفاوت معنی‌داری بین فرکانس دوز و پاسخ مشاهده شده نشان نداد (۴۹). به طور کلی، به نظر می‌رسد استفاده از تزریق‌های مکرر کتامین برای طولانی‌کردن مدت اثرات ضدافسردگی آن در افراد مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان به خوبی قابل تحمل و مفید است.

علی‌رغم اینکه مطالعه قبلی ایونسکو و همکاران با تعداد نمونه‌های محدود تصریح کرده بود که شش تزریق کتامین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مدت ۴۵ دقیقه) که در طول سه هفته تجویز، عملکرد بهتری از دارونما نداشته (۵۰)، در مطالعه جدید او که افشانه بینی اسکتامین را با دارونما در بیماران مبتلا به افسردگی ماژور و افکار خودکشی مقایسه کرد، مشخص شد که میزان بهبودی اسکتامین ۴۷ درصد در مقایسه با ۳۷ درصد دارونما است. عوارض جانبی مانند

22. Maintenance phase

از این بودند که تجویز مزمن کتامین می‌تواند حافظه رویدادی<sup>۲۴</sup> و کاری<sup>۲۵</sup> بیماران را مختل کند که حتی ممکن است این اختلال برگشت‌ناپذیر هم باشد (۵۹). با این حال نتایج مطالعات جدید عمدتاً متفاوت است. یک مطالعه با ۶۲ بیمار افسردگی مقاوم به درمان هیچ تأثیر منفی بر شناخت ناشی از کتامین را نشان نداد و حتی تجویز کتامین با افزایش سرعت پردازش و پاسخ شناختی بهتر نیز مرتبط بود (۶۰). مطالعه دیگری با ۴۳ بیمار مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان، بهبودهایی را در سرعت پردازش، جابجایی و حافظه کاری پس از تزریق کتامین نشان داد (۶۱). در یک مطالعه گذشته‌نگر روی ۶۸ بیمار افسرده مقاوم به درمان، کتامین حافظه کاری را بهبود بخشید (۶۲). با وجود شواهد مبتنی بر مزایای شناختی و بهبود علائم افسردگی توسط کتامین، ارزیابی اثرات مستقیم شناختی این دارو چالش برانگیز است. از این رو، پژوهش‌های بزرگ‌تری با تمرکز بر تأثیر شناختی کتامین مورد نیاز است.

### اختلال اضطراب اجتماعی

درمان اختلال اضطراب اجتماعی<sup>۲۶</sup> (SAD) با تزریق کتامین در یک مطالعه متقاطع تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما مورد مطالعه قرار گرفت. شرکت‌کنندگان که سابقاً دوزهای ثابتی از داروهای تثبیت‌کننده خلق<sup>۲۷</sup> دریافت می‌کردند، در طول کارآزمایی هیچ داروی ضداضطرابی مصرف نکرده و از دریافت دیگر درمان‌های رفتاری-شناختی نیز اجتناب کردند. کتامین وریدی (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و انفوزیون دارونما (سالین) به صورت تصادفی و با فاصله ۲۸ روز تجویز شد. در مقایسه با دارونما، کتامین به طور قابل توجهی اضطراب و امتیاز اضطراب اجتماعی مقیاس لیبوویتز<sup>۲۸</sup> (LSAS) را کاهش داد (۶۳).

### اختلال اضطراب پس از سانحه

در سه مطالعه مشابه متقاطع تصادفی دوسوکور صورت گرفته توسط فدر و همکاران، اثرات کتامین وریدی (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با دارونما و گروه کنترل مثبت میدازولام (۰/۰۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در بیش از یکصد بیمار مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه<sup>۲۹</sup> (PTSD) مزمن مقایسه شد. در مقایسه با میدازولام، کتامین به طور قابل توجهی شدت علائم PTSD را طی ۲۴ ساعت پس از انفوزیون کاهش داد (۶۴-۶۶).

24. Episodic memory
25. Working memory
26. Social anxiety disorder
27. Mood stabilizers
28. Leibowitz social anxiety score
29. Post-traumatic stress disorder

سرگیجه، علائم انفکاک و حالت تهوع گزارش شد، اما بیشتر آنها در همان روز برطرف شد (۵۱). مطالعات موردی نیز نشان می‌دهند که کتامین ممکن است به طور مؤثر افسردگی پس از زایمان را درمان و تطبیق‌پذیری آن را برجسته کند (۵۲). تحقیقات بیشتری در مورد استفاده از کتامین و اسکتامین برای درمان نگهدارنده در افسردگی مورد نیاز است.

### کتامین برای سایر اختلالات روانپزشکی

در سال‌های اخیر، کتامین به عنوان یک درمان بالقوه برای چندین اختلال روانپزشکی دیگر از جمله افسردگی مقاوم به درمان نیز مورد بحث است. علیرغم تعداد کم مطالعات و حجم نمونه محدود، نتایج اولیه برخی از این مطالعات که در زیر بررسی می‌شوند، دلگرم‌کننده است.

### خودکشی مرتبط با افسردگی مقاوم به درمان

یک مطالعه نشان داد که یک انفوزیون کتامین با دوز کم به طور مؤثری افکار خودکشی را در بیماران افسردگی مقاوم به درمان کاهش می‌دهد (۵۳). ویکینسون و همکاران با مرور نظام‌مند و فراتحلیل<sup>۳۰</sup> بر ۱۰ کارآزمایی بالینی به این نتیجه رسیدند که کتامین به سرعت در عرض ۲۴ ساعت افکار خودکشی را کاهش می‌دهد و این اثر تا حدود یک هفته پس از تجویز نیز تداوم می‌یابد (۵۴). با این حال، بررسی دیگری از ۲۵ گزارش، تنها شواهد متوسطی از اثرات ضدخودکشی کتامین را یافت که به تناقض در نتایج و عدم وجود داده در مورد رفتار واقعی خودکشی اشاره داشت (۵۵).

### انواع فرعی افسردگی

شواهد اولیه نشان می‌دهد که افسردگی توأم با اضطراب ممکن است به درمان با کتامین بهتر از افسردگی‌های غیراضطرابی پاسخ دهد (۵۶). علاوه بر این، به نظر می‌رسد هم علائم افسردگی معمولی و هم نوع غیرمعمول به کتامین پاسخ می‌دهند، اگرچه علائم نوع معمولی، اثر بهتری را در مقاطع زمان اولیه (یعنی ۲۴ ساعت) نشان می‌دهند (۵۷).

### نقایص شناختی مرتبط با افسردگی ماژور

نقص‌های شناختی در عملکرد اجرایی، توجه، حافظه، فعالیت حرکتی و انعطاف‌پذیری در افسردگی ماژور رایج است و اهداف مهمی برای درمان‌های ضدافسردگی می‌باشند (۵۸). مطالعات گسترده‌ای بر روی اثرات کتامین بر عملکرد شناختی در افسردگی مقاوم به درمان و افسردگی دوقطبی صورت پذیرفته است. پژوهش‌های قبلی حاکی



## اختلال وسواس اجباری

مطالعه‌ای روی ۱۵ بیمار مبتلا به اختلال وسواسی اجباری<sup>۳۰</sup> (OCD)، اثرات تزریق کتامین را با دارونما مقایسه کرد. با استفاده از مقیاس وسواسی اجباری ییل-براون<sup>۳۱</sup> (Y-BOCS)، مشخص شد که کتامین به طور قابل توجهی علائم را بهبود می‌بخشد، به طوری که نزدیک به نیمی از اعضای گروه کتامین، معیارهای پاسخ درمانی را پس از انفوزیون بروز دادند. این مطالعه یک طرح متقاطع مبتنی بر اثبات مفهوم، تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود (۶۷).

## اختلالات سوء مصرف مواد

داده‌های اولیه از تعداد کمی از مطالعات تکمیل شده در مورد اختلالات مصرف کوکائین، عوامل اپیوئیدی و الکل نشان می‌دهد که کتامین ممکن است در درمان اختلالات سوء مصرف مواد مفید باشد (۶۸). یکی از مطالعات فاز ۲ دوسوکور کنترل شده با دارونما، روی ۹۶ فرد با مصرف شدید الکل نشان داد که سه انفوزیون کتامین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در هفته به طور قابل توجهی تعداد روزهای پرهیز سه و شش ماهه را در مقایسه با دارونما افزایش می‌دهد (۶۹). در این زمینه، کتامین ممکن است هم در پرهیز از مصرف مواد و هم در مدیریت علائم ترک مفید باشد. با این حال، تحقیقات بیشتر برای توصیف بهتر اثربخشی استفاده از کتامین برای مدیریت این اختلالات ضروری می‌باشد.

## اختلالات خوردن

تحقیقات محدودی در مورد کتامین برای اختلالات خوردن انجام شده است. مطالعه روی ۱۵ بیمار نتایج امیدوارکننده‌ای را با تزریق کتامین و نالمفن<sup>۳۲</sup> (یک آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی که در مسمومیت به اپیوئیدها و الکل بکار می‌رود) نشان داد. ۹ بیمار با بهبود رفتار غذایی و وزنشان به خوبی به درمان پاسخ دادند. به طور متوسط، پاسخ دهندگان ۴۰٪ تزریق داشتند و نمرات اجبار در رفتار خوردن را کاهش دادند (۷۰). یک گزارش نشان داد که علائم رفتاری در پرخوری عصبی پس از سه جلسه روان‌درمانی با کمک کتامین به طور کامل متوقف می‌شود (۷۱). گزارش دیگری بهبود بی‌اشتهایی عصبی را پس از یک سری تزریق کتامین وریدی نشان داد (۷۲). دریک گزارش مورد، از چهار بیمار مبتلا به اختلالات خوردن و افسردگی مقاوم به درمان، بهبودهایی با تزریق عضلانی کتامین حاصل شد (۷۳). با این حال، به دلیل فقدان کارآزمایی‌های کنترل شده، تحقیقات بیشتری برای درک کامل پتانسیل کتامین در درمان اختلالات خوردن مورد نیاز است.

## روان‌درمانی به کمک کتامین

تئوری استفاده از کتامین همراه با روان‌درمانی<sup>۳۳</sup> بر این باور است که اثرات انفکاک‌کننده کتامین می‌تواند به بیماران کمک کند تا در جلسات درمانی انعطاف‌پذیرتر شوند. درمان شناختی-رفتاری<sup>۳۴</sup> (CBT) همچنین ممکن است به حفظ و تقویت اثرات بازسازی شناختی کتامین کمک کند. مطالعات محدود نشان داده‌اند که روان‌درمانی و مشاوره می‌تواند اثرات ضدافسردگی سریع کتامین را طولانی‌تر کند، اما اکثر بیماران پس از قطع درمان مجدداً عود می‌کنند (۷۴). مطالعه دیگری که شامل ۲۳۵ شرکت‌کننده بود، بهبود قابل توجهی در علائم افسردگی و اضطراب با روان‌درمانی را به کمک کتامین نشان داد، اما فاقد گروه کنترل بود (۷۵). برای تعیین اینکه آیا ترکیب روان‌درمانی با کتامین می‌تواند به طور مؤثر اثرات ضدافسردگی آن را حفظ کند، به مطالعات کنترل شده بزرگتر نیاز است.

تحقیقات محدودی نتایج امیدوارکننده‌ای از استفاده از کتامین همراه با روان‌درمانی برای درمان اختلالاتی مانند مصرف الکل، هروئین، کوکائین و حشیش را نشان داده‌اند. مشخص شده است که کتامین با افزایش میزان پرهیز، کاهش میزان عود و کاهش میل، به مدیریت اعتیاد به مواد کمک می‌کند (۷۶ و ۷۷). در این مورد نیز برای توسعه بیشتر روان‌درمانی با کمک کتامین به مطالعات بیشتری نیاز است.

## عوارض جانبی کتامین

کتامین یک ماده کنترل شده در گروه سه عوامل تحت کنترل است که توسط FDA برای بیهوشی تأیید شده است. عوارض جانبی شایع عبارت از واکنش‌های فوریتی<sup>۳۵</sup> (EA) شامل بی‌قراری، حرکات غیرهدفمند، تسلی‌ناپذیری، ضربه‌زدن و سرکوب تنفسی می‌باشد (۷۸). وقوع این موارد در دوزهای پایین‌تر و درمان‌کننده افسردگی نادر هستند، اما می‌توانند در سطوح بالاتر و سوء مصرف رخ دهند و باعث ایجاد "حفره"<sup>۳۶</sup> K با علائم انفکاک از محیط و عدم آگاهی همراه شوند. علائم معمولاً با مراقبت‌های حمایتی قابل کنترل هستند. کتامین با استفاده مکرر خطر سوء استفاده، وابستگی، تحمل و وقوع سندروم ترک را نیز به همراه دارد (۷۹).

در مقایسه با دوزهای بیهوشی (۱ تا ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، دوز پایین بیهوشی کتامین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) که مورد استفاده برای درمان افسردگی مقاوم به درمان است بسیار کمتر می‌باشد که این امر خطر وقوع عوارض جانبی را کاهش می‌دهد (۸۱ و ۸۰). عوارض جانبی شایع انفوزیون کتامین برای درمان افسردگی شامل علائم سایکوتومیمتیک (شامل توهم و

33. Psychotherapy

34. Cognitive behavior therapy

35. Emergence reactions

36. K-hole

30. obsessive-compulsive disorder

31. Yale-Brown obsessive-compulsive Scale

32. Nalmefene

شیوه‌نامه کتامین وریدی را به عنوان یک گزینه درمانی سطح ۱ برای افسردگی مقاوم به درمان مطرح می‌کند (۸۷). مجله روانپزشکی انجمن پزشکی آمریکا (JAMA Psychiatry) از اثربخشی کتامین پشتیبانی می‌کند و چهارچوب دقیق استفاده از آن را ارائه می‌کند. مقایسه بین کتامین وریدی و اسکتامین داخل بینی در کارآزمایی‌های سر به سر<sup>۴۲</sup> به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است (۸۸). به طور کلی، هدف این شیوه‌نامه‌ها کمک به پزشکان برای اطمینان از انتخاب بهترین گزینه‌های درمانی برای بیماران خود با اختلالات خلقی و اضطراب است. در حال حاضر، اسکتامین و کتامین باید در محیط‌های بالینی با ابزار کافی برای نظارت بر بیماران و ارائه مراقبت‌های فوری در صورت نیاز تجویز شوند.

### جهت‌گیری مطالعات آینده

تحقیقات علمی اثرات سریع ضدافسردگی و ضدخودکشی کتامین را در درمان افسردگی مقاوم به درمان و افسردگی دوقطبی نشان می‌دهد. باید پذیرفت که استفاده بالینی در حال افزایش است، اما فاقد داده‌های کافی و دستورالعمل‌های استاندارد شده برای درمان نگهدارنده و نحوه مصرف سایر اشکال دارویی است. مطالعات بزرگتر در مورد تجویز دوز مکرر و درمان طولانی مدت مورد نیاز است. شواهد بیشتری در مورد مشخصات بی‌خطری بلندمدت کتامین مورد نیاز است و استفاده از آن باید برای بیمارانی که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده‌اند اختصاصی باشد.

مطالعه مکانیسم‌ها و نشانگرهای زیستی کتامین به طور قابل توجهی درک ما را از اختلالات خلقی ارتقا داده است. تحقیقات بر روی گیرنده‌های گلوتاماترژیک، مکانیسم‌های اویپوئیدرژیک و برهمکنش‌های بین سیستم‌های گلوتاماترژیک و گاباژرژیک متمرکز شده‌اند. این تغییر نگرش، اختلالات افسردگی را به عنوان مسائل مربوط به نوروپلاستیسته به جای صرفاً اختلالات انتقال‌دهنده‌های عصبی می‌بیند (۸۹). جست‌وجوی داروهای مشابه کتامین با عوارض جانبی کمتر منجر به پیشرفت درمان‌های امیدوارکننده‌ای مانند اسکتامین، آرکتامین<sup>۴۳</sup> و هیدروکسی نورکتامین (HNK)<sup>۴۴</sup> شد که در حال حاضر در مرحله آزمایش‌های فاز ۱ هستند. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که آرکتامین دارای اثرات ضدافسردگی قوی‌تر و طولانی‌تر با عوارض جانبی اندک و پتانسیل سوء مصرف کمتر نسبت به کتامین یا اسکتامین می‌باشد. این مطالعات راه‌های جدیدی را برای درمان اختلالات خلقی باز کرده است (۹۰ و ۹۱).

کتامین قبل از الکتروشوک (ECT) به عنوان یک داروی پیش‌بی‌هوشی استفاده می‌شود و می‌تواند به کاهش اضطراب و بهبود تحمل بیمار

انفکاک از محیط پیرامون)، علائم سمپاتومیمتیک (شامل پرفشاری خون و تاکی‌کاردی) و علائم سیستم دهلیزی (وستیبولار)<sup>۳۷</sup> (شامل تهوع، استفراغ، سردرد و سرگیجه) است. این رویدادها معمولاً گذرا هستند اما ممکن است برای برخی افراد ناراحت‌کننده باشند (۸۲). عوارض جانبی شایع مرتبط با اسکتامین داخل بینی به طور مشابه شامل علائم سایکوتومیمتیک، سمپاتومیمتیک و وستیبولار است. موارد منع مصرف اسکتامین شامل بیماری‌های عروقی آنوریسمی<sup>۳۸</sup> و ناهنجاری شریانی-وریدی، خونریزی داخل مغزی و حساسیت مفرط به اسکتامین، کتامین یا هر یک از متابولیت‌های آنها می‌باشد (۸۳). برچسب هشداردهنده اسکتامین شامل خطر آرامبخشی، انفکاک از محیط، سوء مصرف و همچنین افکار و رفتارهای خودکشی در اطفال و بزرگسالان می‌باشد (۸۴).

بسیاری از عوارض ناخواسته ناشی از مصرف کتامین می‌توانند با تجویز یک میلی‌گرم میدازولام قبل از مصرف کتامین جلوگیری شوند. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که میدازولام ۵ دقیقه قبل از کتامین تجویز شود تا نگرانی‌های مربوط به عوارض جانبی کاهش یابد. نگرانی دیگر افزایش ترشحات دهانی به دلیل مصرف کتامین است. برای کاهش این مشکل، می‌توان ۰.۰۱ میلی‌گرم میدازولام به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را چند دقیقه قبل از مصرف کتامین تجویز کرد. این موضوع به‌ویژه در افرادی که سابقه آسم متوسط تا شدید دارند، اهمیت بیشتری دارد (۴۲ و ۱۰).

### دستورالعمل‌ها و توصیه‌ها

استفاده بالینی کتامین به سرعت در حال گسترش است و این امر حاکی از نیاز به دستورالعمل‌های استاندارد شده برای هدایت استفاده از آن می‌باشد. علیرغم شواهد قابل توجهی که از اثربخشی و ایمنی آن حمایت می‌کند، این امر به ویژه با توجه به اینکه استفاده از کتامین برای افسردگی مقاوم به درمان در حال حاضر توسط FDA تأیید نشده است، اهمیت دارد. جالب توجه اینکه یک مطالعه اخیر تصریح کرده است که اگرچه شش جلسه الکتروشوک درمانی ECT<sup>۳۹</sup> نسبت به شش جلسه تجویز کتامین در درمان افسردگی برتری دارد، اما هر دو رژیم ایمن و مؤثر هستند (۸۵). علاوه بر این، تأیید اسکتامین توسط FDA و آژانس دارویی اروپا (EMA)<sup>۴۰</sup> کاربرد اشکال دارویی مختلف کتامین را برجسته می‌کند (۸۶).

دستورالعمل‌های شبکه کانادایی برای درمان خلق و خو و اضطراب<sup>۴۱</sup> (CANMAT) توصیه‌هایی مبتنی بر شواهد را برای پزشکان ارائه می‌دهد تا تصمیم‌گیری مناسبی در مورد درمان بگیرند و این

37. Vestibular system

38. Aneurysm

39. Electroconvulsive therapy

40. European medicines agency

41. Canadian network for mood and anxiety treatments

42. Head-to-head trials

43. (R)-enantiomer of ketamine

44. Hydroxynorketamine

درمان افسردگی است. مکانیسم اثر منحصر به فرد و کینتیک سریع الاثر آن، امیدی را برای افرادی که به داروهای ضدافسردگی سنتی پاسخ نداده اند ایجاد کرده است. ماهیت تغییر چهارچوب پاسخ ضدافسردگی کنامین بر اهمیت آن در درمان انواع افسردگی تأکید می‌کند و نیاز به دستورالعمل‌های درمانی استاندارد را مورد توجه قرار می‌دهد تا به طور بالقوه زندگی افرادی که از این وضعیت ناتوان کننده رنج می‌برند بهبود بخشد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) تشکر به عمل می‌آید.

## تضاد منافع

انجام این پژوهش برای نویسندگان هیچ تضاد منافی به دنبال نداشته است و نتایج آن کاملاً شفاف و بدون سوگیری گزارش شده است. این طرح تحقیقاتی با عنوان "کنامین از بیهوشی تا درمان افسردگی" در جلسه شورای پژوهش کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) به شماره ۱۴۰۳۰۷۲۴ مورخ ۱۴۰۳/۷/۲۴ مورد تصویب قرار گرفته است.

کمک کند. نشان داده شده است که در بیماران تحت درمان با الکتروشوک، استفاده از کنامین منجر به افزایش فشار خون و ضربان قلب در دقایق بعد از القای تشنج در مقایسه با تیوپنتال می‌گردد. با این حال، با توجه به عوارض جانبی کمتر، کنامین به عنوان گزینه‌ای مناسب برای بیهوشی در الکتروشوک معرفی شده است (۹۱). در این زمینه نیز انجام مطالعه‌ای با داروی کنامین همراه با بنزودیازپین‌ها و مقایسه نتایج با تیوپنتال ضروری به نظر می‌رسد.

## نتیجه گیری

تحقیقات از اثرات سریع اما موقت ضدافسردگی و ضدخودکشی یک تزریق وریدی کنامین برای افسردگی مقاوم به درمان و افسردگی دوقطبی حمایت می‌کند. مطالعات بیشتری برای بررسی اثربخشی کنامین برای سایر اختلالات روانپزشکی، اشکال دارویی مختلف و درمان ترکیبی مورد نیاز است. مهم است که خطرات و عوارض جانبی بالقوه مرتبط با درمان کنامین، از جمله علائم انفکاک، توهم و احتمال سوء مصرف در نظر گرفته شود. علاوه بر این، دوز بهینه و روش‌های تجویز باید به دقت ارزیابی شود تا اثرات نامطلوب به حداقل برسد. با وجود این چالش‌ها، کنامین یک رویکرد جدید و نوآورانه برای

## منابع

1. Hashimoto K. Ketamine: anesthetic, psychotomimetic, antidepressant, or anthelmintic? *Mol Psychiatry*. 2022;27(8):3116-8.
2. Bertron JL, Seto M, Lindsley CW. DARK classics in chemical neuroscience: phencyclidine (PCP). *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2459-74.
3. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):877-83.
4. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story—past, present and future. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(9):571-5.
5. Nazemroaya B, Jahanbin S. Comparative study of the sedative effect of ketamine-dexmedetomidine (Ketodex) with ketamine-midazolam (Ketomid) in candidates of fibroptic bronchoscopy. *Tehran Univ Med Sci J*. 2022;80(8):650-9.
6. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2015;45(4):693-704.
7. Rong C, Park C, Rosenblat JD, Subramaniapillai M, Zuckerman H, Fus D, et al. Predictors of response to ketamine in treatment resistant major depressive disorder and bipolar disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):771.
8. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):886-97.
9. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: rationale and progress to date. *Drugs*. 2012;72:1313-33.
10. Xiao C, Zhou J, Li A, Zhang L, Zhu X, Zhou J, et al. Esketamine vs Midazolam in Boosting the Efficacy of Oral Antidepressants for Major Depressive Disorder: A Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2328817.
11. Shorey S, Ng ED, Wong CH. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(2):287-305.
12. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):718-27.
13. Memon RI, Naveed S, Faquih AE, Fida A, Abbas N, Chaudhary AMD, Qayyum Z. Effectiveness and safety of ketamine for unipolar depression: a systematic review. *Psychiatr Q*. 2020;91:1147-92.
14. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1996;29(1):23-6.
15. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70:621-60.
16. Yang Y, Cui Y, Sang K, Dong Y, Ni Z, Ma S, Hu H. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*. 2018;554(7692):317-22.

17. Witkin JM, Monn JA, Schoepp DD, Li X, Overshiner C, Mitchell SN, et al. The rapidly acting antidepressant ketamine and the mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 rapidly engage dopaminergic mood circuits. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358(1):71-82.
18. Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(4):222.
19. Nikkheslat N. Targeting inflammation in depression: ketamine as an anti-inflammatory antidepressant in psychiatric emergency. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100383.
20. Shen M, Lv D, Liu X, Li S, Chen Y, Zhang Y, et al. Essential roles of neuropeptide VGF regulated TrkB/mTOR/BICC1 signaling and phosphorylation of AMPA receptor subunit GluA1 in the rapid antidepressant-like actions of ketamine in mice. *Brain Res Bull*. 2018;143:58-65.
21. Hou XY, Hu ZL, Zhang DZ, Lu W, Zhou J, Wu PF, et al. Rapid antidepressant effect of hydrogen sulfide: evidence for activation of mTORC1-TrkB-AMPA receptor pathways. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(8):472-88.
22. Kang MJ, Hawken E, Vazquez GH. The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Front Psychiatry*. 2022;13:860882.
23. Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2689-99.
24. Henter, I. D., Park, L. T., & Zarate Jr, C. A. (2021). Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status. *CNS drugs*, 35(5), 527-543. Simonini A, Brogi E, Cascella M, Vittori A. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Med*. 2022;17(1):1134-47.
25. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):381-9.
26. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-67.
27. Nazemroaya B, Honarmand A, Bab Hadi Ashar M. Effects of adding dexmedetomidine to ketamine on heart rate and blood pressure changes in psychiatric patients undergoing electroconvulsive therapy. *Koomesh*. 2020;22(2):311-6.
28. Connolly SB, Prager JP, Harden RN. A systematic review of ketamine for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2015;16(5):943-69.
29. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):718-27.
30. Goddard K, Sampson C, Ghadban R, Stillely J. Effect of ketamine on cardiovascular function during procedural sedation of adults. *Cureus*. 2021;13(3).
31. Zhou YL, Liu WJ, Wang CY, Zheng W, Lan XF, Weng SY, Ning YP. Cardiovascular effects of repeated subanaesthetic ketamine infusion in depression. *J Psychopharmacol*. 2021;35(2):159-67.
32. Luo Y, Yu Y, Zhang M, He H, Fan N. Chronic administration of ketamine induces cognitive deterioration by restraining synaptic signaling. *Mol Psychiatry*. 2021;26(9):4702-18.
33. Anderson DJ, Zhou J, Cao D, McDonald M, Guenther M, Hason J, et al. Ketamine-induced cystitis: a comprehensive review of the urologic effects of this psychoactive drug. *Health Psychol Res*. 2022;10(3).
34. Petersen AS, Pedersen AS, Barloese MC, Holm P, Pedersen O, Jensen RH, Snoer AH. Intranasal ketamine for acute cluster headache attacks—results from a proof-of-concept open-label trial. *Headache*. 2022;62(1):26-.
35. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1059-77.
36. Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, Van Velzen M, Niesters M, Dahan A. Ketamine pharmacokinetics: a systematic review of the literature, meta-analysis, and population analysis. *Anesthesiology*. 2020;133(6):1192-213.
37. Schep LJ, Slaughter RJ, Watts M, Mackenzie E, Gee P. The clinical toxicology of ketamine. *Clin Toxicol*. 2023;61(6):415-28.
38. Morgan CJ, Curran HV, Independent Scientific Committee on Drugs (ISCD). Ketamine use: a review. *Addiction*. 2012;107(1):27-38.
39. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
40. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64.
41. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, Correll C. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med*. 2016;46(7):1459-72.
42. Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Londono Tobon A, Flores JM, Nasir M, et al. Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: a randomized midazolam-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2021;178(4):352-62.
43. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(7):865-72.
44. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11):939-46.
45. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-30.
46. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-38.
47. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903.
48. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):401-9.
49. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, 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*. 2016;173(8):816-26.
50. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O,



- Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. 2019;243:516-24.
51. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31.
52. Ma JH, Wang SY, Yu HY, Li DY, Luo SC, Zheng SS, et al. Prophylactic use of ketamine reduces postpartum depression in Chinese women undergoing cesarean section. *Psychiatry Res*. 2019;279:252-8.
53. Domany Y, Shelton RC, McCullumsmith CB. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depress Anxiety*. 2020;37(3):224-33.
54. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrrough JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):150-8.
55. Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(1):29-45.
56. Ionescu DF, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Richards EM, Slonea EE, Voort JLV, et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(9):5470.
57. Park LT, Luckenbaugh DA, Pennybaker SJ, Hopkins MA, Henter ID, Lener MS, et al. The effects of ketamine on typical and atypical depressive symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(5):394-401.
58. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):26-31.
59. Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology*. 2006;188:408-24.
60. Murrrough JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, et al. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1084-90.
61. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, Lim KO. Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord*. 2020;277:470-7.
62. McIntyre RS, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Lipsitz O, Chen-Li D, Lee JG, et al. The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE). *Psychiatry Res*. 2021;302:113993.
63. Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, Mulqueen J, Johnson JA, Gabriel D, et al. Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(2):325-33.
64. Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681-8.
65. Feder A, Costi SB, Rutter SB, Collins AB, Govindarajulu U, Jha MK, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2021;178(2):193-202.
66. Feder A, Costi SB, Rutter SB, Collins AB, Govindarajulu U, Jha MK, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Focus*. 2023;21(3):296-305.
67. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermes D, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(12):2475-83.
68. Jones JL, Mateus CF, Back SE. Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2018;9:372390.
69. Grabski M, McAndrew A, Lawn W, Marsh B, Raymen L, Stevens T, et al. Adjunctive ketamine with relapse prevention-based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):152-62.
70. Mills IH, Park GR, Manara AR, Merriman RJ. Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent ketamine infusions. *QJM*. 1998;91(7):493-503.
71. Scolnick B, Zupiec-Kania B, Calabrese L, Aoki C, Hildebrandt T. Remission from chronic anorexia nervosa with ketogenic diet and ketamine: case report. *Front Psychiatry*. 2020;11:763.
72. Ragnhildstveit A, Jackson LK, Cunningham S, Good L, Tanner Q, Roughan M, Henrie-Barrus P. Case report: unexpected remission from extreme and enduring bulimia nervosa with repeated ketamine-assisted psychotherapy. *Front Psychiatry*. 2021;12:764112.
73. Schwartz T, Trunko ME, Feifel D, Lopez E, Peterson D, Frank GK, Kaye W. A longitudinal case series of IM ketamine for patients with severe and enduring eating disorders and comorbid treatment-resistant depression. *Clin Case Rep*. 2021;9(5):e03869.
74. Wilkinson ST, Rhee TG, Joermann J, Webler R, Ortiz Lopez M, Kitay B, et al. Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom*. 2021;90(5):318-27.
75. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, Wolfson P. Ketamine assisted psychotherapy (KAP): patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*. 2019;51(2):189-98.
76. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23(4):273-83.
77. Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, Nunes EV. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial. *Am J Psychiatry*. 2020;177(2):125-33.
78. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Modern anesthetics*. 2008:313-33.
79. Yavi M, Lee H, Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Ketamine treatment for depression: a review. *Discover Ment Health*. 2022;2(1):9.
80. Kokane SS, Armant RJ, Bolaños-Guzmán CA, Perrotti LI. Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant. *Behav Brain Res*. 2020;384:112548.
81. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res*. 2014;8(3):283-90.
82. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):65-78.

83. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal esketamine (Spravato™) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *Pharm Ther*. 2019;44(6):340.
84. Short B, Dong V, Galvez V, Vulovic V, Martin D, Bayes AJ, et al. Development of the ketamine side effect tool (KSET). *J Affect Disord*. 2020;266:615-20.
85. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, Nordanskog P, Åkeson J, et al. Racemic ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for unipolar depression: a randomized, open-label, non-inferiority trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(5):339-49.
86. Pettoruso M, d'Andrea G, Di Carlo F, De Risio L, Zoratto F, Miuli A, et al. Comparing fast-acting interventions for treatment-resistant depression: an explorative study of accelerated HF-rTMS versus intranasal esketamine. *Brain Stimul*. 2023;16(4):1041-3.
87. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the use of racemic ketamine in adults with major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2021;66(2):113-25.
88. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrugh JW, Berk M, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383-99.
89. Gould TD, Zarate CA Jr, Thompson SM. Molecular pharmacology and neurobiology of rapid-acting antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(1):213-36.
90. Zanos P, Highland JN, Liu X, Troppoli TA, Georgiou P, Lovett J, et al. (R)-Ketamine exerts antidepressant actions partly via conversion to (2R, 6R)-hydroxynorketamine, while causing adverse effects at sub-anaesthetic doses. *Br J Pharmacol*. 2019;176(14):2573-92.
91. Nazemroaya B, Shafa A, Khizab M. Comparison of the effect of ketamine and sodium thiopental on blood pressure and heart rate during electroconvulsive therapy in patients admitted to the ward of psychiatry; a double-blind randomized clinical trial. *J Isfahan Med Sch*. 2016;34(402):1197-204.