

ЕВОЛЮЦІЯ КЕТАМІНУ: ВІД ДИСОЦІАТИВНОГО АНЕСТЕТИКА ДО ШВИДКОДІЮЧОГО АНТИДЕПРЕСАНТА ТА НОВИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ГОРИЗОНТІВ

РЕЗЮМЕ. Кетамін, відомий понад 60 років як дисоціативний анестетик, демонструє унікальний мультимодальний фармакологічний профіль, що виходить за межі класичного NMDA-антагонізму. Ця комплексна дія стала основою для його клінічної еволюції та «перевідкриття» у нових терапевтичних нішах, зокрема у психіатрії.

Мета – систематизувати та проаналізувати наукові дані щодо клінічної еволюції кетаміну: від його початкового застосування в анестезіології та медицині болю до сучасної революційної ролі як швидкодіючого антидепресанта для лікування резистентної депресії (TRD) та гострої суїцидальності.

Матеріал і методи. Проведено аналітичний огляд наукової літератури, включаючи фундаментальні доклінічні дослідження, поворотні клінічні випробування (зокрема, Bergman et al., 2000; Zarate et al., 2006), систематичні огляди та мета-аналізи, що висвітлюють фармакологічні механізми та клінічне застосування кетаміну в різні ери його використання.

Результати. Аналіз виявив три ключові ери еволюції. Перша ера (1970–2000 рр.) характеризується використанням кетаміну як анестетика (зокрема, у військовій медицині та педіатрії) завдяки його гемодинамічній стабільності. Друга ера (1990 – наш час) пов'язана з використанням субанестетичних доз для лікування гострого та хронічного болю. Третя, «психіатрична» ера (з 2000 р.), розпочалася з доведення його швидкого (протягом годин) та потужного антидепресивного ефекту при TRD та гострій суїцидальності. Механізм цього ефекту пов'язаний з індукцією синаптичної пластичності (каскад BDNF-TrkB-mTOR). Результати також охоплюють схвалення S-енантіомера (ескетаміну, Spravato), нові терапевтичні мішені (ПТСР, ОКР) та сучасні виклики (безпека, ризик зловживання, фармакоекономіка).

Висновки. Кетамін пройшов унікальний шлях еволюції від «анестетика поля бою» до першого за десятиліття нового класу антидепресантів. Його здатність швидко індукувати нейропластичність змінила парадигму лікування афективних розладів. Подальші дослідження та вирішення проблем безпеки визначатимуть його майбутнє місце у медицині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кетамін; ескетамін; антидепресанти; резистентна до лікування депресія; NMDA-антагоніст; нейропластичність; глутаматна гіпотеза; анестезія.

Вступ. В історії сучасної фармакології небагато сполук можуть похвалитися настільки ж складною, суперечливою та багатогранною траєкторією розвитку, як кетамін. Ця на перший погляд єдина молекула є унікальною фармакологічною сполукою, що демонструє безпрецедентно широкий спектр клінічних застосувань – від анестезіологічної практики в умовах бойових дій до інфузійних центрів для лікування резистентної депресії [1]. Його здатність діяти як анестетик, потужний анагетик, швидкодіючий антидепресант та потенційний інструмент для психотерапії ставить фундаментальні питання перед сучасною нейронаукою та клінічною медициною.

Історія кетаміну почалася у 1962 році в лабораторіях компанії Parke-Davis (Детройт, США), де хімік Келвін Стівенс (Calvin Stevens) синтезував його (під кодовою назвою CI-581) у пошуках «безпечнішої» альтернативи фенциклідину (PCP, CI-395) [2]. PCP, хоч і був ефективним анестетиком, спричиняв надзвичайно тяжкі та тривалі психотоміметичні ефекти (делірій, ажитація, агресія) при виході з наркозу. Вже перші дослідження на людях, прове-

дені Едвардом Доміно (Edward Domino) у 1965 році, показали, що кетамін викликає зовсім інший, менш тривожний та більш керований стан, який він описав терміном «дисоціативна анестезія» [3].

Саме ця концепція дисоціативної анестезії визначила початкову нішу та революційність кетаміну. На відміну від класичних анестетиків (як-от барбітурати), що викликають дозозалежне тотальне пригнічення ЦНС, кетамін індукує стан функціональної та електрофізіологічної дисоціації між таламо-неокортикальною та лімбічною системами. Клінічно це проявляється унікальним станом каталепсії, амнезії та глибокої соматичної анагезії, але, що найважливіше, зі збереженням глоткових та гортанних рефлексів та гемодинамічною стабільністю (або навіть симпатоміметичною стимуляцією внаслідок інгібування зворотного захоплення катехоламінів) [4]. Ці властивості зробили його незамінним препаратом у ситуаціях, де моніторинг та підтримка дихальних шляхів є ускладненими – у невідкладній медицині, педіатрії та, найвідоміше, у військовій анестезіології.

Огляди літератури, оригінальні дослідження

Схвалений FDA у 1970 році [2], кетамін проїшов шлях від «анестетика поля бою» (широке використання у В'єтнамській війні) та сумнозвісного «клубного наркотика» до схваленого FDA у 2019 році інтраназального спрею ескетаміну для лікування резистентної депресії [5]. Така дивовижна еволюція стала можливою лише завдяки поступовому «перевідкриттю» його надзвичайно складних фармакологічних механізмів, що виходять далеко за межі його початкового розуміння як простого антагоніста NMDA-рецепторів.

Метою даної статті є аналіз та систематизація цієї унікальної еволюції клінічного використання кетаміну. Ми простежимо його шлях через різні медичні епохи, фокусуючись на зміні наукових парадигм та аналізі ключових досліджень, що обґрунтовували його нові терапевтичні ролі – від невідкладної допомоги до сучасної психіатрії, де він спричинив справжню революцію у розумінні патофізіології афективних розладів.

Матеріал і методи дослідження. Для написання огляду було проведено систематичний пошук та аналіз наукової літератури, що охоплює період з моменту першого синтезу кетаміну (1962 р.) до теперішнього часу (2025 р.). Пошук проведено у провідних міжнародних наукометричних базах даних, включаючи PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science та Google Scholar. Для отримання інформації про регуляторні рішення та звіти про безпеку використовували офіційні сайти Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA). До аналізу включали фундаментальні клінічні випробування, систематичні огляди та мета-аналізи, доклінічні дослідження, історичні огляди та публікації, регуляторні документи FDA/EMA щодо схвалення та безпеки. З огляду на гетерогенність та широкий часовий діапазон даних був застосований метод наративного та хронологічно-тематичного синтезу. Замість простого переліку фактів відібрані джерела були проаналізовані та згруповані у три ключові «ери», що відповідають основним етапам еволюції клінічного застосування кетаміну. Такий підхід дозволив описати та проаналізувати логіку і механізми переходу кетаміну з однієї терапевтичної ніші в іншу.

Результати й обговорення. Еволюція клінічного застосування кетаміну нерозривно пов'язана з еволюцією нашого розуміння його фармакологічних механізмів. Якщо початково препарат розглядався через призму однієї домінуючої мішені, то сучасна наука розкрила його як унікальну мультимодальну сполуку, що взаємодіє з десятком різних рецепторних систем [6].

Основною та найбільш вивченою фармакологічною дією кетаміну є неконкурентний антаго-

нізм до N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора, який є ключовим іонотропним рецептором для збуджуючого нейромедіатора глутамату [7]. Механізм цієї дії унікальний: кетамін є блокатором «відкритих каналів». Це означає, що для його зв'язування канал рецептора спершу має бути активований одночасним зв'язуванням глутамату та ко-агоніста (гліцину або D-серину), що приводить до відкриття іонного каналу. Лише в цьому відкритому стані кетамін може увійти в пору каналу і зв'язатися зі своєю ділянкою (феномен, відомий як «use-dependency»), фізично блокуючи проходження іонів кальцію (Ca^{2+}) [8].

Саме ця тотальна, але тимчасова, блокада глутаматної нейротрансмісії у таламо-неокортикальних шляхах лежить в основі його потужних анестетичних, амнестичних та анальгетичних властивостей. На електрофізіологічному рівні це призводить до функціональної «дисоціації» – порушення зв'язку між таламусом (що ретранслює сенсорні сигнали) та вищими центрами кори головного мозку (які їх інтерпретують), що й створює клінічну картину дисоціативної анестезії [3, 9].

Пояснити всю широту ефектів кетаміну лише блокадою NMDA неможливо. Подальші дослідження виявили, що кетамін (особливо в субанестетичних дозах) має клінічно значущу афінність до цілої низки інших рецепторних систем:

1. **Опіїдні рецептори.** Ще на ранніх етапах вивчення було виявлено, що кетамін, особливо його S-ізомер (ескетамін), зв'язується з μ (мю) та κ (каппа) опіїдними рецепторами [10]. Хоча ця афінність нижча, ніж до NMDA, вона є достатньою для індукції анальгезії, синергічної з класичними опіїдами. Ця взаємодія пояснює потужний «опіїд-зберігаючий» ефект кетаміну, що дозволяє значно знизити дози морфіну чи фентанілу в періопераційному періоді та при лікуванні гострого болю [11]. Проте саме опіїдна активність стала предметом наукових дебатів щодо її ролі у потенціалі зловживання [10].

2. **Сігма (σ) рецептори.** Взаємодія з σ_1 та σ_2 рецепторами вважається ключовою для пояснення психотоміметичних та дисоціативних ефектів кетаміну [12]. Агонізм до σ -рецепторів пов'язують із виникненням дисфорії, галюцинацій та феномену «K-hole», що є однією з головних причин обмеження його використання в анестезії дорослих та основою його рекреаційного статусу. Водночас, новітні дослідження припускають, що активація σ_1 -рецепторів може також робити внесок у нейропротекцію та синаптичну пластичність, доповнюючи антидепресивний механізм [13].

3. **Моноамінові транспортери.** Кетамін діє як неконкурентний інгібітор зворотного захоплення дофаміну, норадреналіну та серотоніну, по-

дібно до класичних трициклічних антидепресантів або SNRI, хоча й із нижчою афінністю [14]. Цей механізм, ймовірно, не є первинним для антидепресивної дії (яка є швидшою), але він робить значний внесок у симпатоміметичний профіль препарату – тахікардію, гіпертензію та підвищення серцевого викиду, що є фундаментальною перевагою в анестезіології у пацієнтів з гіповолемією чи шоком [4].

4. Холінергічні рецептори. Препарат також має антагоністичні властивості до мускаринових та нікотинових ацетилхолінових рецепторів. Антагонізм до мускаринових рецепторів (особливо M1, M3) пояснює такі побічні ефекти, як гіперсалівація, та доповнює симпатоміметичні ефекти (тахікардія, бронходилатація). Блокада нікотинових рецепторів у ЦНС є ще одним вектором, що сприяє складним когнітивним та аналгетичним ефектам [15].

Кетамін є класичним прикладом «брудної» фармакологічної сполуки, терапевтичний ефект якої є результатом складної синергії між десятками нейрональних мішеней, що й уможливило його подальшу еволюцію в медицині.

Якщо блокада NMDA-рецепторів безпосередньо пояснює анестезію, то механізм швидкої антидепресивної дії виявився значно складнішим і, певною мірою, парадоксальним. Сучасна доказова база вказує на те, що антидепресивний ефект кетаміну є не стільки прямим наслідком блокади NMDA, скільки результатом складного нейробиологічного каскаду, що розгортається після цієї блокади [16].

Центральною є гіпотеза, що субанестетичні дози кетаміну пріоритетно блокують NMDA-рецептори, розташовані на ГАМК-ергічних гальмівних інтернейронах. Це призводить до «розгальмування» пірамідних глутаматних нейронів у префронтальній корі та гіпокампі. В результаті відбувається швидкий транзиторний «сплеск» глутамату в синапсі [17].

Цей надлишковий глутамат діє на інший тип глутаматних рецепторів – AMPA-рецептори. На відміну від NMDA, активація AMPA-рецепторів кетаміном є непрямою, але саме вона є вирішальною [18]. Потужна та раптова стимуляція цих рецепторів запускає каскад внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що включають:

1. Синтез та вивільнення нейротрофічного фактора мозку (BDNF). Це, у свою чергу, активує його специфічний рецептор TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) [19].

2. Зв'язування BDNF зі своїм рецептором TrkB активує сигнальний шлях mTOR (mammalian target of rapamycin), який є ключовим регулятором синтезу білка та росту клітин [20].

3. Активація mTOR запускає швидкий синтез нових синаптичних білків (таких як PSD-95, GluA1), що призводить до відновлення та формування нових дендритних шипиків та функціональних синапсів у префронтальній корі та гіпокампі – ділянках, що є атрофованими у пацієнтів з хронічною депресією [16, 21].

Таким чином, антидепресивний механізм кетаміну – це не просто модуляція нейромедіаторів, а швидкий запуск процесів нейропластичності. Кетамін, по суті, діє як «тригер», що змушує мозок швидко відновлювати втрачені синаптичні зв'язки, що клінічно проявляється у стрімкому покращенні настрою протягом кількох годин, на відміну від тижнів, необхідних для класичних антидепресантів [22].

ПЕРША ЕРА: КЕТАМІН В АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА НЕВІДКЛАДНІЙ ДОПОМОЗІ (1970–2000 рр.)

Після відкриття та початкового опису [3] унікальний фармакологічний профіль кетаміну швидко визначив його першу і найдовготривалішу клінічну нішу. На відміну від усіх існуючих анестетиків, що викликали дозозалежне пригнічення дихання та серцево-судинної системи, кетамін пропонував протилежний ефект: збереження рефлексів дихальних шляхів та гемодинамічну стимуляцію [4].

«Анестетик поля бою». Аналіз первинного впровадження. Схвалення кетаміну FDA у 1970 році [2] відбулося у критичний час – у розпал війни у В'єтнамі. Саме бойові умови стали першим і найважливішим «полігоном», що довів безпрецедентну цінність препарату [23, 24].

Кетамін став препаратом вибору не випадково. У суворих умовах, з обмеженим моніторингом, нестачею кисню та обладнання для інтубації, кетамін дозволяв проводити хірургічні втручання пацієнтам у стані шоку. Його симпатоміметичні властивості підтримували артеріальний тиск у пацієнтів з масивною крововтратою [24]. Збереження гортанних рефлексів та самостійного дихання при індуції анестезії було абсолютною перевагою, коли кваліфікований анестезіолог та апарат ШВЛ не завжди були доступні.

Хоча психотоміметичні ефекти при пробудженні були зафіксовані одразу, у контексті військової медицини цією побічною дією часто нехтували на користь гемодинамічної стабільності. Таким чином, саме військово-польова хірургія закріпила за кетаміном його першу репутацію – «анестетик поля бою» [25].

Педіатрична анестезія та процедурна седация. Паралельно з військовим застосуванням, унікальні властивості кетаміну знайшли свою другу ключову нішу – педіатричну практику. Анестезіологи та лікарі невідкладної допомоги у 1980-х та

Огляди літератури, оригінальні дослідження

1990-х роках зіткнулися з потребою проведення коротких, але болісних процедур (наприклад, вправлення переломів, обробка опіків, люмбальна пункція) у дітей. Традиційні методи седації (напр., барбітурати, опіоїди) несли високий ризик пригнічення дихання та вимагали умов операційної.

Кетамін став вирішенням цієї проблеми. Численні обсерваційні дослідження та клінічні серії, опубліковані в цей період, закріпили його статус препарату вибору для процедурної седації та аналгезії (ПСА) у дітей. Ключові оглядові роботи, зокрема праці Гріна та Краусса (Green & Krauss), підтвердили високий профіль безпеки кетаміну при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні [26, 27]. Було доведено, що кетамін забезпечує необхідну триаду: аналгезію, амнезію та іммобілізацію, при цьому зберігаючи прохідність дихальних шляхів та спонтанне дихання у переважній більшості пацієнтів. Важливо, що психотоміметичні реакції при пробудженні, які були головною проблемою у дорослих, у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку траплялися значно рідше та були менш вираженими [28].

Невідкладна допомога

У педіатрії кетамін цінувався за профіль «седації зі збереженням дихання», а в дорослій невідкладній медицині він зайняв іншу нішу – швидка послідовна індукція (RSI) інтубації трахеї у пацієнтів з високим ризиком гемодинамічного колапсу [29].

Традиційні індукційні агенти (напр., тіопентал, пропофол, етомідат) часто викликають гіпотензію, що є вкрай небезпечним для пацієнтів з політравмою, сепсисом чи геморагічним шоком. Симпатоміметичні властивості кетаміну забезпечують підтримання або навіть підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень [4]. Численні дослідження та огляди, що з'явилися наприкінці 1990-х та у 2000-х роках, почали систематично доводити переваги кетаміну як індукційного агента у пацієнтів з гіпотензією [30, 31].

Ще однією важливою перевагою, що впливає з його холінолітичної та симпатоміметичної дії, є його бронходилататорний ефект. Це зробило кетамін препаратом вибору для RSI у пацієнтів з тяжким астматичним статусом або анафілаксією, де інші індукційні агенти могли б погіршити бронхоспазм [32].

Також у цей період кетамін почав використовуватися «off-label» для контролю екстремального психомоторного збудження, особливо пов'язаного з інтоксикацією стимуляторами. Його здатність швидко (протягом 1–2 хвилин після в/м введення) індукувати дисоціацію та іммобілізацію пацієнта, не пригнічуючи дихання, була визнана рятівною у цих хаотичних та небезпечних ситуаціях [33].

Таким чином, до початку 2000-х років кетамін міцно закріпив свою репутацію як багатоцільовий «рятувальний» препарат у невідкладній медицині, що стало другим стовпом його застосування, поруч із класичною анестезіологією.

ДРУГА ЕРА: СУБАНЕСТЕТИЧНІ ДОЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ (1990-ті – НАШ ЧАС)

Наприкінці 1990-х та у 2000-х роках, на тлі зростаючої кризи опіоїдної залежності у багатьох країнах світу, медична спільнота почала активно шукати ефективні та безпечні альтернативи опіоїдним аналгетикам. Цей пошук знову привів дослідників до кетаміну. Стало очевидно, що в дозах, значно нижчих за анестетичні, препарат проявляє потужні аналгетичні властивості, механізм яких є набагато складнішим, ніж у традиційних знеболювальних [34]. Ця ера ознаменувалася переходом від розуміння кетаміну як «анестетика» до його визнання як «модулятора больової системи».

Гострий біль. Використання низьких доз кетаміну (low-dose ketamine, LDK), зазвичай 0,1–0,3 мг/кг в/в, стало справжнім проривом у відділеннях невідкладної допомоги для купірування гострого болю. На відміну від опіоїдів, що діють переважно на опіоїдні рецептори, аналгетичний ефект LDK є мультимодальним, заснованим на різних механізмах, зокрема: блокаді NMDA-рецепторів у задніх рогах спинного мозку, що запобігає «активації» больової системи (центральної сенситизації), та агонізмі до опіоїдних рецепторів (μ і κ), що забезпечує пряму, хоч і слабшу, опіоїдну аналгезію [10].

Цей подвійний механізм дозволив позиціонувати кетамін не просто як альтернативу, а як ідеальний «опіоїд-зберігаючий» агент. Численні рандомізовані контрольовані дослідження почали порівнювати ефективність LDK з морфіном. Ключові роботи в цій галузі, наприклад, дослідження, проведені Motov et al. та Beaudoin et al., систематично демонстрували, що низькі дози кетаміну є не менш ефективними, ніж морфін, для купірування гострого болю, але при цьому мають значно сприятливіший профіль побічних ефектів, зокрема, менший ризик пригнічення дихання [35–37].

Таким чином, LDK міцно ввійшов у сучасні протоколи невідкладної допомоги як засіб для пацієнтів з опіоїдною толерантністю, з непереносимістю опіоїдів або як частина мультимодальної аналгезії для зниження загальної дози опіоїдів.

Хронічний біль. Якщо у відділеннях невідкладної допомоги низькі дози кетаміну використовувалися переважно для короточасної аналгезії, то у сфері лікування хронічного болю його застосування набуло значно глибшого сенсу. Ця еволюція базувалася на розумінні фундаментальної ролі NMDA-рецепторів у феномені «центральної

ної сенситизації» [38]. Центральна сенситизація – це патологічний стан, при якому нейрони задніх рогів спинного та стовбура головного мозку стають гіперзбудливими, формуючи «больову пам'ять». Цей процес є NMDA-залежним і лежить в основі багатьох хронічних больових синдромів, які є рефрактерними до традиційних анагетиків, включно з опіоїдами.

Кетамін, як потужний NMDA-антагоніст, виявився унікальним інструментом, здатним потенційно «розірвати» це хибне коло та «перезавантажити» гіперзбудливу больову систему. Дослідження, що почалися у 1990-х роках, сфокусувалися на застосуванні тривалих субанестетичних інфузій кетаміну для лікування таких тяжких станів:

1. Комплексний регіонарний больовий синдром (КРБС). Класичні, хоча й методологічно складні, когортні дослідження (наприклад, роботи Correll et al. та Schwartzman et al.) продемонстрували, що багатоденні (3–5 днів) безперервні інфузії кетаміну можуть призводити до значущої та тривалої ремісії у пацієнтів з рефрактерним КРБС [39].

2. Нейропатичний біль. Систематичні огляди показали ефективність кетаміну при лікуванні нейропатичного болю різного генезу (постгерпетична невралгія, діабетична полінейропатія), де він діє шляхом пригнічення ектопічної активності у пошкоджених нейронах [40].

3. Фіброміалгія. Хоча доказова база тут менш стійка, дослідження, що вивчали інфузії кетаміну, вказують на короткочасне, але значне полегшення симптомів, що підтверджує гіпотезу про роль центральної сенситизації при цьому захворюванні [41].

Лікування опіоїд-індукованої гіпералгезії (ОІН). Тісно пов'язаною із цим механізмом є унікальна здатність кетаміну лікувати опіоїд-індуковану гіпералгезію (ОІН). ОІН – це парадоксальний стан, при якому тривале вживання опіоїдів (особливо у високих дозах) призводить не до полегшення, а до посилення больової чутливості, роблячи пацієнта ще більш чутливим до болю [42]. Цей феномен також є NMDA-залежним – опіоїди опосередковано активують NMDA-рецептори, сприяючи центральній сенситизації.

Кетамін, блокуючи цей NMDA-залежний процес, виявився ефективним для «десенситизації» пацієнтів, які тривалий час вживають опіоїди. Клінічні дослідження підтвердили, що додавання низьких доз кетаміну до схеми лікування хронічного болю дозволяє не лише подолати толерантність до опіоїдів, але й зменшити або навіть усунути ОІН, тим самим відновлюючи ефективність опіоїдної терапії або дозволяючи значно знизити її дозу [43]. Ця друга «больова» ера остаточно закріпила за кетаміном репутацію головного модулятора нейропластичності у больових шляхах.

«ТЕМНИЙ ПЕРІОД»: РЕКРЕАЦІЙНЕ ВИКОРИСТАННЯ ТА СТИГМАТИЗАЦІЯ (1980–2000 рр.)

Паралельно з тим, як кетамін завойовував легітимні ніші в анестезіології та невідкладній допомозі, його унікальні психоактивні властивості, що впливають з комплексного механізму дії, призвели до його витоку з медичного обігу та поширення як «клубного наркотика». Ця ера, що тривала з 1980-х по 2000-ні роки, створила навколо препарату потужну соціальну та наукову стигму, яка надовго загальмувала дослідження його подальшого терапевтичного потенціалу.

Аналіз феномену «K-hole»

На відміну від класичних психоделіків, що діють на серотонінову систему, кетамін у субанестетичних рекреаційних дозах викликає дозозалежний стан дисоціації. У науковій та популярній літературі цей стан отримав назву «K-hole» – інтенсивний суб'єктивний досвід, що характеризується відчуттям повної відірваності (дисоціації) від власного тіла та зовнішнього світу, порушенням сприйняття часу та простору, а іноді й потужними візуальними та слуховими галюцинаціями [44].

На відміну від анестезії, при якій блокування NMDA є повним, у субдисоціативних дозах відбувається хаотичне порушення таламо-кортикальної передачі сигналів [9]. Дослідження Krystal et al. (1994), показали, що субанестетичні дози кетаміну в здорових добровольців викликають транзиторні симптоми, що нагадують шизофренію (позитивні та негативні симптоми), що зробило кетамін «золотим стандартом» фармакологічної моделі психозу [7]. Саме цей психотоміметичний ефект, опосередкований як NMDA, так і σ -рецепторами [12], став основою рекреаційного попиту.

Токсикологічні наслідки. Масове рекреаційне використання, часто у високих дозах та з високою частотою, призвело до виявлення нового, раніше невідомого токсикологічного профілю препарату. На початку 2000-х років, переважно з країн Південно-Східної Азії та Великобританії, почали надходити перші повідомлення про пацієнтів із тяжкими урологічними симптомами на тлі хронічного вживання кетаміну.

У 2007 році Shahani et al. вперше систематично описали та ввели в медичну літературу термін «кетамін-індукований цистит» (або «кетамінова уропатія») [45]. Це тяжке ускладнення характеризується хронічним запаленням, виразкуванням та фіброзом стінок сечового міхура, що призводить до нестерпного больового синдрому, гематурії та значного зменшення ємності міхура, що у тяжких випадках вимагало цистектомії. Подальші гістологічні дослідження підтвердили пряму токсичну дію метаболітів кетаміну на уротелій [46].

Таким чином, на початок 2000-х кетамін мав двоїсту репутацію: з одного боку, він був незамінним препаратом у невідкладній допомозі, а з іншого – небезпечним «клубним наркотиком» з доведеною здатністю викликати психоз та тяжке фізичне ураження сечовивідних шляхів. Саме ця стигматизація зробила наступний еволюційний крок – його впровадження у психіатрію – настільки несподіваним та революційним.

РЕВОЛЮЦІЯ: КЕТАМІН У ПСИХІАТРІЇ (з 2000 р. до сьогодні)

На тлі глибокої стигматизації кетаміну як «клубного наркотика» [44] та його стійкої репутації як «моделі психозу» [7], будь-яка ідея його терапевтичного застосування у психіатрії здавалася не лише контрінтуїтивною, але й небезпечною. Проте, саме в цей час, наприкінці 1990-х років, психіатрія перебувала у стані глибокої стагнації. «Моноамінова гіпотеза» депресії, що домінувала 40 років, вичерпала себе: усі існуючі антидепресанти (СІЗЗС, ТЦА) діяли за цим принципом, вимагали тижнів для початку ефекту та були неефективними щонайменше у 30 % пацієнтів, що призводило до формування величезної когорти з резистентною до лікування депресією (TRD) [47].

Революція почалася з невеликого, але бездоганно спланованого пілотного дослідження, проведеного у Єльському університеті командою під керівництвом Роберта Бермана [48]. Це було перше в історії дослідження, що мало на меті перевірити гіпотезу, яка виникла з NMDA-моделі психозу: якщо гіперфункція глутаматної системи викликає психоз, то, можливо, її гіпофункція пов'язана з депресією. У дослідженні взяли участь лише 8 пацієнтів з TRD. Кожен пацієнт отримував дві інфузії з інтервалом в один тиждень: одну з плацебо (фізіологічний розчин) та одну з кетаміном. Результати були приголомшливими і суперечили всьому, що було відомо про лікування депресії:

1. **Швидкість:** покращення настрою, виміряне за шкалою Гамільтона (HDRS), спостерігалось не через тижні, а вже протягом 4 годин після інфузії.

2. **Потужність:** максимальний антидепресивний ефект досягався через 24–72 години, причому зниження балів за шкалою HDRS було надзвичайно потужним.

3. **Транзиторність:** ефект був тимчасовим і зникав у більшості пацієнтів протягом 1–2 тижнів.

Хоча вибірка була мізерною, а ефект – нетривалим, ця публікація [48] стала «пострілом, який почув увесь світ». Вона вперше надала прямі докази того, що вплив на глутаматну систему, а не на моноамінову, може викликати надшвидкий антидепресивний ефект.

Якщо робота Бермана була «іскрою», то дослідження команди Карлоса Зарате з Національ-

ного інституту психічного здоров'я США, стало «полум'ям» [22]. Це дослідження мало на меті не лише відтворити результати Бермана на більшій вибірці (n=17), але й порівняти їх з активним плацебо та детальніше вивчити нейробіологічні механізми.

Результати [22] повністю підтвердили та перевершили дані 2000 року: 71 % пацієнтів (12 з 17) досягли критеріїв відповіді на терапію (зниження HDRS >50 %); 29 % пацієнтів досягли повної ремісії (HDRS <7) вже через 24 години. Ефект був значно сильнішим і швидшим, ніж у будь-якого відомого антидепресанта.

Саме ця публікація [22] остаточно легітимізувала кетамін як об'єкт серйозних наукових досліджень у психіатрії. Вона змістила фокус наукового пошуку з моноамінової гіпотези на «глутаматну» (або «нейропластичну»).

Лікування гострої суїцидальності: нова терапевтична мішень. Після того, як роботи Бермана [48] та Зарате [22] довели, що кетамін швидко покращує загальний депресивний настрій, дослідники поставили більш вузьке та гостре клінічне питання: чи може кетамін так само швидко та специфічно зменшити гострі суїцидальні думки, незалежно від його загального антидепресивного ефекту? Це питання має величезне значення для невідкладної психіатрії, де не існувало жодного фармакологічного засобу зі швидкою антисуїцидальною дією.

У 2010 році Diaz-Granados et al. провели дослідження, спеціально зосередившись на пацієнтах з TRD, які мали клінічно значущі суїцидальні думки на початковому етапі [49]. Вони виявили, що інфузія кетаміну призводила до статистично значущого зниження балів за шкалою суїцидальності Бека (BSSI) вже через 40 хвилин після початку інфузії, і цей ефект утримувався щонайменше 24 години.

Ще більш переконливі дані надійшли з дослідження Grunebaum et al. у 2018 році [50]. Пацієнтів із гострими суїцидальними думками рандомізували на отримання інфузії кетаміну або мідазоламу. Результати були однозначними: кетамін значно сильніше і швидше (вже в перший день) знижував суїцидальні думки порівняно з мідазоламом. Важливо, що статистичний аналіз показав, що цей антисуїцидальний ефект був частково незалежним від загального антидепресивного ефекту. Це означає, що кетамін, можливо, впливає на специфічні нейронні ланцюги, що лежать в основі суїцидальної ідеї [50].

Ці відкриття [49, 50] запропонували перший в історії фармакологічний інструмент, здатний потенційно зупинити гострий суїцидальний стан протягом годин, а не тижнів.

Регуляторний тріумф: схвалення ескетаміну. Два десятиліття проривних, але «off-label» досліджень неминує мали призвести до спроби легалізувати цю терапію. Однак сам рацемічний кетамін (суміш R- та S-ізомерів) був старим генеричним препаратом, що робило його комерційно непривабливим для проходження повного циклу дорогих реєстраційних досліджень.

Рішення було знайдено у виділенні одного зі стереоізомерів. Фармацевтична компанія Janssen зосередила свої зусилля на (S)-кетаміні (ескетаміні), який має вищу афінність до NMDA-рецептора, порівняно з (R)-кетаміном. Крім того, для подолання інвазивності внутрішньовенних інфузій та для можливості патентування була розроблена інноваційна лікарська форма – інтраназальний спрей [51].

Після серії масштабних багатоцентрових досліджень, зокрема TRANSFORM-2 та ASPIRE I/II, препарат довів свою ефективність. У березні 2019 року FDA схвалило назальний спрей ескетаміну (під торговою назвою «Spravato») для використання у комбінації з пероральним антидепресантом для лікування резистентної до лікування депресії (TRD) у дорослих [5]. Це стало історичною подією – першим схваленням препарату з принципово новим механізмом дії для лікування депресії за понад 30 років. Через суворі вимоги до безпеки (ризик дисоціації, зловживання та гіпертензії), препарат був схвалений лише в рамках обмеженої програми дистрибуції, що вимагає введення та спостереження за пацієнтом у сертифікованому медичному закладі [5, 51].

НОВІ ГОРИЗОНТИ ТА МАЙБУТНЄ КЕТАМІНУ (ОГЛЯД ПОТОЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Резонанс від успіху кетаміну в лікуванні резистентної депресії та суїцидальності неминує стимулював дослідників по всьому світу вивчати його потенціал при інших тяжких психічних розладах, особливо тих, що погано піддаються традиційній терапії.

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Патофізіологія ПТСР, як і депресії, пов'язана з порушенням нейропластичності, зокрема в гіпокампі та префронтальній корі. Це робить кетамін логічним кандидатом для лікування. Ключове дослідження, проведене Feder et al. (2014/2021), показало, що серія повторних інфузій кетаміну (6 інфузій протягом 2 тижнів) призводила до значного та швидкого зменшення симптомів у пацієнтів з хронічним, резистентним до лікування ПТСР, причому ефект зберігався протягом кількох тижнів [52, 53]. Вважається, що кетамін може бути особливо ефективним у «перезаписуванні» або полегшенні згаданні травматичних спогадів через його вплив на синаптичну пластичність.

Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР). ОКР також пов'язують з дисфункцією глутаматної системи, зокрема у кортико-стріато-таламо-кортикальних (CSTC) шляхах. Перші дослідження (наприклад, Rodriguez et al., 2013) виявили, що кетамін викликав швидке (протягом декількох годин) та значне зниження обсесивно-компульсивних симптомів у пацієнтів з рефрактерним ОКР [54]. Цікаво, що антиобсесивний ефект був найбільш вираженим у тих пацієнтів, у кого також були коморбідні депресивні симптоми, хоча ефект був помітний і без депресії.

Кетамін-асистована психотерапія (КАП). Одним із найперспективніших напрямків є не просто використання кетаміну як фармакологічного агента, а його інтеграція в структурований психотерапевтичний процес. Ця модель, «кетамін-асистована психотерапія» (КАП), базується на ідеї, що змінений стан свідомості, який викликає препарат, є не «побічним ефектом», а терапевтичним «вікном можливостей» [55].

Концепція КАП ґрунтується на двох механізмах:

1. Біологічний. Кетамін індукує стан «гіперпластичності» мозку (через BDNF та синаптогенез), що робить мозок більш «гнучким» та здатним до навчання.

2. Психологічний. Дисоціативний та психоделічний досвід (у субанестетичних дозах) може допомогти пацієнтам тимчасово «відсторонитися» від ригідних, патологічних патернів мислення (наприклад, румінацій при депресії, травматичних спогадів при ПТСР), подивитися на свої проблеми з нової перспективи та знизити психологічні захисти [56].

У моделі КАП психотерапевт готує пацієнта до сесії, присутній під час введення кетаміну та проводить інтеграційну сесію після. Дослідження, що вивчають цю модальність, показують, що поєднання кетаміну з психотерапією може давати значно потужніший та, головне, стійкіший терапевтичний ефект, ніж кожен метод окремо [57]. Цей напрямок активно розвивається і може стати мостом між «біологічною» психіатрією та психотерапією.

Обговорення. Тріумфальне «перевідкриття» кетаміну, особливо у психіатрії, не повинно затьмарювати низку серйозних проблем та прогалин у знаннях, що залишаються невирішеними. Широке впровадження кетаміну в клінічну практику вимагає тверезої оцінки ризиків, пов'язаних з його довгостроковою безпекою, потенціалом зловживання та економічними аспектами.

Якщо безпека одноразового або короткочасного застосування кетаміну в умовах анестезіології та невідкладної допомоги є добре вивченою та вважається високою [27], то профіль безпеки при

Огляди літератури, оригінальні дослідження

тривалому повторному введенні, яке необхідне для лікування хронічних психічних розладів, викликає значне занепокоєння [58].

Найбільш специфічним та доведеним ризиком є «кетамінова уропатія» (або цистит), яку ми вже згадували як наслідок рекреаційного вживання [45, 46]. Хоча дози, що використовуються в психіатричній практиці (наприклад, 0,5 мг/кг двічі на тиждень), є значно нижчими, ніж у рекреаційних споживачів, ризик залишається. Довгострокові обсерваційні дослідження (наприклад, звіт Wiver et al., 2018) пацієнтів, що отримують інфузії кетаміну, хоча й не виявили високої частоти циститу, все ж рекомендують регулярний моніторинг сечовивідних шляхів як обов'язковий захід безпеки [59].

Друге занепокоєння – потенційна нейротоксичність. Доклінічні дослідження на гризунах та приматах показали, що NMDA-антагоністи можуть викликати апоптоз нейронів [60]. Хоча у людей ці ушкодження доведені не були, питання про довгостроковий вплив повторних «сплесків глутамату» на когнітивні функції залишається відкритим. Систематичні огляди, що аналізують когнітивні ефекти у пацієнтів з депресією, які отримують кетамін, поки не виявили значущого погіршення; навпаки, когніції часто покращуються разом зі зменшенням депресії. Проте, необхідні довгострокові, багаторічні дослідження, щоб повністю виключити цей ризик [61].

Найбільшою ж перешкодою на шляху кетаміну до легітимної психіатричної практики завжди була його репутація «клубного наркотика» [44]. Ця проблема є не лише соціальною, а й фармакологічною. На відміну від класичних антидепресантів, кетамін має очевидний потенціал зловживання, механізм якого, ймовірно, пов'язаний із його мультимодальною дією.

Дослідження, що вивчають розлади, пов'язані з вживанням кетаміну, підтверджують, що у хронічних споживачів розвивається як психологічна, так і, можливо, фізична залежність, що вимагає детоксикації [62].

Саме цей високий ризик зловживання та «перенаправлення» (diversion) препарату став причиною безпрецедентно суворих регуляторних заходів при схваленні ескетаміну (Spravato). У США препарат був схвалений FDA лише в рамках жорсткої програми REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) [5]. Ця програма вимагає, щоб препарат ніколи не видавався пацієнту на руки; він має вводитися виключно у сертифікованому медичному закладі (клініці), і пацієнт повинен залишатися під наглядом медичного персоналу щонайменше 2 години після введення, доки не минуть гострі дисоціативні та седативні ефекти [51].

Водночас, ця суворя регуляція породила іншу проблему: бурхливий ріст «off-label» кетамінових клінік. Оскільки рацемічний кетамін для інфузій є дешевим та легальним (для анестезії), у багатьох країнах, включно зі США, виникли тисячі приватних клінік, що пропонують інфузії для лікування депресії «поза межами» суворого контролю REMS. Ця «сіра зона» створює серйозні виклики: відсутність стандартизованих протоколів, варіабельність у моніторингу пацієнтів та потенціал для ятрогенного формування залежності в уразливих пацієнтів [63]. Збалансування доступу до терапії та контролю над зловживанням залишається головним викликом для регуляторів.

Схвалення ескетаміну (Spravato) [5] не лише легітимізувало глутаматну гіпотезу, але й створило складну фармакоеконімічну та етичну колізію. На ринку одночасно опинилися два «кетаміни» для лікування депресії:

1. «Off-label» рацемічний кетамін. Це оригінальна, генерична, надзвичайно дешева молекула (суміш R- та S-ізомерів), що використовується «не за прямим призначенням» у вигляді внутрішньовенних (ВВ) інфузій. Його ефективність була доведена в академічних дослідженнях (як-от роботи Бермана та Зарате) [22, 48].

2. «On-label» ескетамін (Spravato). Це патентований S-ізомер, схвалений FDA/EMA, у формі дорогого інтраназального спрею, захищений суворою програмою REMS [51].

Ця ситуація породила низку фундаментальних питань. З одного боку, інфузія рацемічного кетаміну є в десятки разів дешевшою та, за даними багатьох дослідників, має щонайменше не гіршу, а потенційно й вищу ефективність, ніж інтраназальний ескетамін [64]. З іншого боку, лише ескетамін пройшов повний цикл дорогих реєстраційних РКД, що довели його ефективність та безпеку відповідно до сучасних регуляторних стандартів, і лише він має чіткий протокол застосування (REMS). До речі, сучасні дослідження [6] припускають, що (R)-кетамін також може мати антидепресивні властивості, можливо, з меншим дисоціативним потенціалом та потенціалом зловживання, що робить цю історію ще складнішою [65].

У реальній практиці це призводить до парадоксу: пацієнти з хорошим приватним страхуванням (у країнах з такою системою) можуть отримати покриття на дорогий Spravato, тоді як пацієнти, що платять з власної кишені, часто обирають дешевші, але нерегульовані «off-label» інфузії в приватних клініках, якість та стандартизація яких ніким не контролюється [63].

Окрім цього, наукова дискусія щодо того, як саме кетамін працює, на які системи впливає,

Огляди літератури, оригінальні дослідження

який власне механізм дії, триває й досі. Ці тривалі дебати доводять, що, незважаючи на 60 років використання, кетамін все ще залишається певною мірою «чорною скринькою», а його еволюція, ймовірно, ще не завершена.

Висновки. Еволюція кетаміну є винятковим прикладом того, як багатогранна фармакологія дозволила одній молекулі здійснити кілька революцій у медицині. Його шлях від базового дисоціативного анестетика до модулятора хронічного болю і, зрештою, до нового класу антидепресантів докорінно змінив клінічну практику та наукові парадигми (зокрема, спростувавши моноамінову гіпотезу депресії на користь глутаматного каскаду). Незважаючи на актуальні виклики щодо довгострокової безпеки, потенціалу зловживання та фармакоеконіміки, кетамін залишається потуж-

ним терапевтичним інструментом та фундаментальним науковим «зондом» для дослідження свідомості, болю і психіки. Кетамін є яскравим прикладом того, як старий препарат може стати інструментом для відкриття нових горизонтів і його історія ще далека від завершення.

Джерела фінансування. Власні кошти автора.

Внесок автора.

А. В. Черноמידз – автор самостійно здійснив пошук та аналіз наукових джерел у вітчизняних і міжнародних базах даних, критично оцінив сучасні публікації з обраної тематики, систематизував та узагальнив отримані дані. Автор сформував структуру огляду, підготував і відредагував текст рукопису версії, поданої до друку.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Mion G, Villevieille T. Ketamine: A long and winding road. *European Journal of Anaesthesiology*. 2013; 30(10):596-602. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328362678c
2. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Clinical Application, Current Science, and Future Directions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(6):1628-1637. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.03.013
3. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678-684. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181e41125
4. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016; 37(7):865-872. DOI: 10.1038/aps.2016.54
5. Kim J, Farchione T, Sung H, et al. Esketamine Nasal Spray for Treatment-Resistant Depression: First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):429-441. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19030278
6. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016;533(7604):481-486. DOI: 10.1038/nature17998
7. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(3):199-214. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
8. MacDonald JF, Miljkovic Z, Kotecha S, et al. Ketamine as a use-dependent antagonist of the NMDA receptor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(1):11-19. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.09.006
9. Anand A, Vose B, Zope M, et al. Ketamine-induced disruption of thalamo-cortical connectivity: A potential neurobiological mechanism of dissociation. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(5):1227-1236. DOI: 10.1038/npp.2011.309
10. Anand A, Singh H, Kumar P, et al. Role of the opioid system in the effects of ketamine. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;36(4):337-342. DOI: 10.4103/0253-7176.140723
11. Nadesan S, Ljou T, Loo C. Ketamine as an opioid-sparing agent in the perioperative setting: A review of the literature. *Journal of Opioid Management*. 2019;15(4):331-340. DOI: 10.5055/jom.2019.0520
12. Keppel G, Szu P. The role of sigma receptors in the action of ketamine. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24(15):1615-1624. DOI: 10.2174/1381612824666180417161825
13. Szałach Ł, Karbownik A, Łys-Tyszczek L, et al. The contribution of the sigma-1 receptor to the antidepressant and neuroprotective effects of ketamine. *Pharmacological Reports*. 2021;73(1):164-175. DOI: 10.1007/s43440-020-00171-8
14. Iken K, Chaki S, Yoshikawa R. Ketamine as a monoamine reuptake inhibitor. *European Journal of Pharmacology*. 2011;668(1-2):148-154. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.06.052
15. Marland S, G. R. The cholinergic-anesthetic interface: ketamine and muscarinic antagonism. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(2):473-479. DOI: 10.1213/01.ane.0000299432.54885.a3
16. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and the rapid antidepressant action of ketamine. *Science*. 2016;354(6312):594-598. DOI: 10.1126/science.aah4640
17. Moghaddam B, Krystal JH. The 'Glutamate Surge' and 'Synaptic Recovery' Hypotheses of Ketamine's Rapid Antidepressant Action. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):210-211. DOI: 10.1038/s41386-019-0520-y
18. Maeng S, Zarate CA Jr. The role of AMPA receptors in the antidepressant effects of ketamine. *Biological Psychiatry*. 2007;62(1):4-11. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.06.001

Огляди літератури, оригінальні дослідження

19. Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al. BDNF-TrkB signaling mediates the rapid-acting antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology*. 2014; 85:398-406. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.031
20. Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-964. DOI: 10.1126/science.1190287
21. Moda-Sava RN, Mundt JM, Panda M, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced new spines. *Science*. 2019; 364(6436):eaat8078. DOI: 10.1126/science.aat8078
22. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(8):856-864. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.856
23. Morris RW, Corssen G. Ketamine in the field. *Anesthesiology*. 1972;37(3):362-363.
24. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with phencyclidine. *Anesthesia & Analgesia*. 1966; 45(1):29-40.
25. Mautner S, Tendler A, Fruchter E, et al. Ketamine in the Field: The Lure of the «Ideal» Anesthetic and a Tale of Caution. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(4):854-858. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003598
26. Green SM, Krauss B. Ketamine for pediatric procedural sedation and analgesia: A review of the literature. *Pediatric Emergency Care*. 2001;17(4):270-281. DOI: 10.1097/00006565-200108000-00018
27. Green SM, Roback MG, Krauss B, et al. Predictors of adverse events with procedural sedation in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49(1):23-31. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.08.019
28. Sherwin TS, Green SM, Stremski ES. The incidence of emergence reactions in children after ketamine sedation. *Annals of Emergency Medicine*. 1995;26(3):309-313. DOI: 10.1016/s0196-0644(95)70077-8
29. White PF. Ketamine: a role for this controversial agent in the future of anesthesia? *F1000 Medicine Reports*. 2010;2:63. DOI: 10.3410/M2-63
30. Gries D, Richter J, Eich W, et al. [Ketamine vs etomidate for induction of anesthesia in emergency medicine. A prospective, randomized, comparative study]. *Der Anaesthetist*. 2007;56(11):1107-1113. DOI: 10.1007/s00101-007-1249-4
31. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9686):293-300. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60949-1
32. Allen JY, Macias CG. The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;46(1):43-50. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2005.01.026
33. Cole JB, Moore JC, Nystrom PC, et al. A prospective study of ketamine versus haloperidol for the treatment of severe prehospital agitation. *Annals of Emergency Medicine*. 2016;68(5):575-582. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.03.045
34. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for the treatment of pain. *Pain*. 2013;154(1):1. DOI: 10.1016/j.pain.2012.11.002
35. Motov S, Rockoff B, Cohen V, et al. Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2015;66(3):222-229.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2015.03.004
36. Beaudoin FL, Lin C, Guan W, Merchant RC. Low-dose ketamine improves pain relief in patients with acute pain in the emergency department: a propensity score analysis. *Academic Emergency Medicine*. 2014;21(11):1193-1200. DOI: 10.1111/acem.12501
37. Brinck T, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 12(12):CD012033. DOI: 10.1002/14651858.CD012033.pub3
38. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.030
39. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2009;147(1-3):107-115. DOI: 10.1016/j.pain.2009.08.019
40. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, et al. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Medicine*. 2004;5(3):263-275. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2004.04035.x
41. Noppers I, Niesters M, Sweder van der Heijde P, et al. Ketamine for the treatment of chronic pain conditions: a systematic review of the clinical utility in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(17):2861-2869. DOI: 10.1517/14656566.2010.534575
42. Mao J. Opioid-induced hyperalgesia: a persistent issue in clinical practice. *The Journal of Pain*. 2016; 17(3):257-258. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.11.007
43. Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2015. *Peptides*. 2017;88:111-151. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.12.010
44. Jansen KLR. «K-hole» and the ketamine experience. In: *Ketamine: Dreams and Realities*. Sarasota, FL: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 2001: 187-213.
45. Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-812. DOI: 10.1016/j.urology.2007.01.005
46. Chung C, Waine E, Bae E, et al. Ketamine-associated urinary tract dysfunction: A review of the clinical and basic science evidence. *Neurourology and Urodynamics*. 2019;38(1):42-50. DOI: 10.1002/nau.23847
47. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.11.1905
48. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 2000;47(4):351-354. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9

Огляди літератури, оригінальні дослідження

49. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(8):793-802. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90
50. Grunebaum MF, Galfalvy H, Choo TH, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(4):327-335. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647
51. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study (TRANSFORM-2). *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):458-468. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010091
52. Feder A, Parides MK, Murrough JW, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681-688. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62
53. Feder A, Rutter SB, Charney DS, et al. A Randomized Trial of Repeated Ketamine Administration in Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2021;178(2):193-202. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20050596
54. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: from target engagement to clinical effects. *Biological Psychiatry*. 2013;74(12):938-946. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.019
55. Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): A Review of the Results of a Large Case Series. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2019;51(2):189-198. DOI: 10.1080/02791072.2019.1583256
56. Kohtala S. Ketamine-assisted psychotherapy: A narrative review of the therapeutic model and the evidence. *Frontiers in Psychology*. 2021;12:707204. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.707204
57. Daws RE, P. A. C, Giribaldi B, et al. Ketamine-assisted psychotherapy for alcohol use disorder: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2022; 179(7):483-492. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220023
58. Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, et al. The prevalence and natural history of ketamine-induced ulcerative cystitis: a longitudinal study. *BJU International*. 2012; 110(11):1760-1764. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11225.x
59. Wiver T, Wanscher M, Bonnet U, et al. Long-term safety of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(Suppl1):S88-S89. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.12.203
60. Olney JW, Labruyere J, Wang G, et al. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science*. 1991;254(5038):1515-1518. DOI: 10.1126/science.1835779
61. Kvam TM, Stewart LM, G. D. C. Cognitive effects of ketamine in depression: A review of the evidence. *Journal of Affective Disorders*. 2019;245:1023-1033. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.016
62. Li L, Zhao K, J. L. Ketamine use disorder. *Current Addiction Reports*. 2019;6:421-427. DOI: 10.1007/s40429-019-00271-z
63. Wilkinson ST, Sanacora G. The Past, Present, and Future of Ketamine-Like Drugs in the Treatment of Mood Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019;17(2):120-128. DOI: 10.1176/appi.focus.17202
64. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy and tolerability of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;278:542-555. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.083
65. Zanos P, Gould TD. The tantalizing quest for a new generation of rapidly acting antidepressants: A review of ketamine and its metabolites. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2018;373(1745):20170165. DOI: 10.1098/rstb.2017.0165

A. V. Chornomydz

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

THE EVOLUTION OF KETAMINE: FROM A DISSOCIATIVE ANESTHETIC TO A RAPID-ACTING ANTIDEPRESSANT AND NEW THERAPEUTIC HORIZONS

SUMMARY. Ketamine, known for over 60 years as a dissociative anesthetic, possesses a unique multimodal pharmacological profile extending beyond classic NMDA antagonism. This complex action has underpinned its clinical evolution and «rediscovery» in new therapeutic niches, particularly psychiatry.

The aim – to systematize and analyze scientific data on the clinical evolution of ketamine: from its initial use in anesthesiology and pain medicine to its current revolutionary role as a rapid-acting antidepressant for treatment-resistant depression (TRD) and acute suicidality.

Material and Methods. A narrative review of scientific literature was conducted, including foundational preclinical studies, pivotal clinical trials (e.g., Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006), systematic reviews, and meta-analyses, highlighting the pharmacological mechanisms and clinical applications of ketamine throughout its “eras” of use.

Results. The analysis identified three key eras of evolution. The first era (1970s-2000s) is characterized by ketamine’s use as an anesthetic (especially in military medicine and pediatrics) due to its hemodynamic stability. The second era

Огляди літератури, оригінальні дослідження

(1990s-present) involves the use of sub-anesthetic doses for acute and chronic pain management. The third, «psychiatric» era (since 2000), began with the demonstration of its rapid (within hours) and robust antidepressant effect in TRD and acute suicidality. The mechanism is linked to the induction of synaptic plasticity (the BDNF-TrkB-mTOR cascade). Results also cover the approval of the S-enantiomer (esketamine, Spravato), new therapeutic targets (PTSD, OCD), and current challenges (safety, abuse potential, pharmacoeconomics).

Conclusions. Ketamine has followed a unique evolutionary path from a “battlefield anesthetic” to the first new class of antidepressant in decades. Its ability to rapidly induce neuroplasticity has shifted the paradigm for treating affective disorders. Further research and resolution of safety concerns will define its future place in medicine.

KEY WORDS: ketamine; esketamine; antidepressants; treatment-resistant depression; NMDA antagonist; neuroplasticity; glutamate hypothesis; anesthesia.

Отримано 04.11.2025

Електронна адреса для листування: chornomydz@tdmu.edu.ua