



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione  
Dipartimento di Psicologia Generale**

Corso di laurea in triennale in  
Scienze psicologiche dello sviluppo, della personalità e delle relazioni interpersonali

**Tesi di laurea triennale**

**Ketamina e (S)-ketamina come nuovi farmaci antidepressivi ad azione rapida per il trattamento del comportamento suicidario: analisi degli effetti a breve e a lungo termine.**

*Ketamine and (S)-ketamine as new rapid-acting antidepressants for the treatment of suicidal behavior: analysis of short-term and long-term effects.*

**Relatrice:**

***Prof.ssa Ioana Alina Cristea***

Laureanda: ***Roberta Bracchitta***

Matricola: ***2045630***

**Anno Accademico 2023/2024**



# INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITOLO 1.....</b>	<b>3</b>
<b>SUICIDIO E PRINCIPALI INTERVENTI CLASSICI PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEL COMPORTAMENTO SUICIDARIO .....</b>	<b>3</b>
1.1 Una panoramica sul comportamento suicidario.....	3
1.2 Trattamenti non farmacologici.....	4
1.3 Trattamenti farmacologici.....	5
1.4 Limiti dei trattamenti classici.....	6
<b>CAPITOLO 2.....</b>	<b>8</b>
<b>NUOVI FARMACI ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE RAPIDA: MECCANISMI DI AZIONE ED EFFETTI SUL COMPORTAMENTO SUICIDARIO.....</b>	<b>8</b>
2.1 Ketamina.....	8
2.2 Enantiomeri della ketamina.....	12
2.2.1 (S)-ketamina.....	12
2.2.2 (R)-ketamina.....	13
2.3 L'influenza della ketamina sul comportamento suicidario.....	13
2.4 Panorama italiano.....	15
<b>CAPITOLO 3.....</b>	<b>17</b>
<b>EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI KETAMINA E (S)- KETAMINA.....</b>	<b>17</b>
3.1 Effetti a breve e a lungo termine.....	17
3.2 Sicurezza ed effetti collaterali della ketamina.....	26
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>31</b>



## INTRODUZIONE

Il suicidio è diventato negli anni un problema di salute pubblica, provocando annualmente migliaia di decessi in tutto il mondo.

La maggioranza delle persone che manifesta comportamenti suicidari soffre di un disturbo mentale, soprattutto di un disturbo depressivo maggiore.

Per questa ragione la maggior parte degli interventi farmacologici, adottati per contrastare il comportamento suicidario, mira a trattare le patologie mentali associate ad esso. Sono diversi i farmaci adottati come ad esempio gli antidepressivi nel caso della depressione oppure il litio per i pazienti bipolari e, spesso, si prova ad intervenire anche con trattamenti di tipo non farmacologico come la terapia.

I grandi limiti di questi trattamenti sono la loro inefficacia riscontrata in un numero consistente di pazienti, il ritardo dell'effetto terapeutico di settimane o addirittura mesi e, infine, la mancanza di un trattamento specifico per il comportamento suicidario.

In questo scenario, i nuovi farmaci antidepressivi ad azione rapida, come la ketamina e la (S)-ketamina, offrono delle prospettive particolarmente promettenti per quanto riguarda la riduzione sia dei sintomi depressivi sia della sintomatologia suicidaria.

In questo elaborato, tramite un'analisi della letteratura, verrà approfondito dapprima il principale meccanismo d'azione associato alla ketamina, successivamente il percorso di scoperta degli effetti antidepressivi della ketamina fino all'approvazione da parte della FDA dello spray intranasale di (S)-ketamina e, concludendo, gli effetti di questo farmaco sul comportamento suicidario.

L'obiettivo principale del lavoro è analizzare gli effetti a breve e a lungo termine sia della ketamina somministrata per via endovenosa sia della (S)-ketamina intranasale. A tal scopo verranno presi in considerazione studi e meta-analisi che utilizzano diversi dosaggi

somministrati con modalità e tempistiche differenti. Questa scelta permette di ottenere una panoramica degli effetti più ampia possibile.

Infine, date le sue caratteristiche psicotomimetiche e la sua potenziale tossicità da abuso, verranno analizzati i principali effetti collaterali riscontrati e la sua sicurezza di somministrazione.

## CAPITOLO 1

### SUICIDIO E PRINCIPALI INTERVENTI CLASSICI PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEL COMPORTAMENTO SUICIDARIO

#### 1.1 Una panoramica sul comportamento suicidario

Il suicidio è diventato un problema di salute pubblica: dal 1979 ad oggi il tasso di suicidi è cresciuto del 65% in tutto il mondo (Istituto Superiore di Sanità, 2024).

Secondo il *Centers for Disease Control and Prevention* in America oltre 48.000 persone si sono suicidate solo nel 2021 e 1.7 milioni hanno tentato il suicidio.

La definizione di comportamento suicidario include tre termini distinti: ideazione suicidaria, con la quale si intendono i pensieri legati all'idea di uccidersi; tentato suicidio, con cui si intendono i comportamenti tesi al decesso ma che non si sono conclusi con la morte del soggetto e infine, suicidio compiuto, ovvero quei comportamenti attuati per provocare la morte del soggetto che riescono nella loro intenzione (Kring & Johnson, 2023).

Nonostante i predittori del suicidio non siano ben definiti, una recente meta-analisi ha rivelato che l'ideazione suicidaria può essere un predittore significativo della morte per suicidio (Siegel et al., 2021).

Inoltre, circa il 90% delle persone con condotte suicidarie soffre di un disturbo mentale, oltre la metà dei tentativi di suicidio viene commessa da soggetti che presentano uno stato di depressione (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2006) e il 15% di pazienti ospedalizzati per un disturbo depressivo tenta di togliersi la vita (Kring & Johnson, 2023). Inoltre, nella maggior parte dei disturbi mentali la probabilità di suicidio è più alta quando essi sono in comorbidità con uno stato depressivo (Kring & Johnson, 2023).

Con il termine depressione si intende un disturbo del tono dell'umore caratterizzato da due sintomi principali: stato di profonda tristezza e incapacità di provare piacere. Coinvolge svariati aspetti a livello cognitivo, psicomotorio, somatico e relazionale/affettivo (Kring & Johnson, 2023).

## 1.2 Trattamenti non farmacologici

Per trattare la condotta suicidaria oltre all'utilizzo di psicofarmaci, che verranno approfonditi nel paragrafo seguente, vengono spesso utilizzati interventi non farmacologici.

La Terapia Cognitivo-Comportamentale sembra essere uno dei trattamenti più promettenti (Kring & Johnson, 2023).

Una *systematic review* condotta da D'Anci et al. nel 2019, prendendo in considerazione soggetti con età maggiore o uguale a 18 anni a rischio suicidio, ha analizzato un totale di 70 studi (*systematic review* e *randomized controlled trials*). Essi includono delle linee guida per il trattamento del comportamento suicidario farmacologico e non, i fattori di rischio e screening. Solo 23 sono risultati rilevanti ai fini dello studio (D'Anci et al., 2019).

Di questi, 5 *systematic review* e 12 *randomized controlled trials* hanno esaminato gli interventi non farmacologici per la prevenzione suicidaria: terapia cognitivo-comportamentale, terapia dialettico comportamentale, *Brief intervention*, *Crisis Response Planning* e *Window to Hope* (D'Anci et al., 2019).

Mi concentrerò solamente sulle prime tre tipologie di intervento.

Dai risultati si evince che la Terapia Cognitivo Comportamentale riduce i tentativi di suicidio, l'ideazione suicidaria e la "mancanza di speranza" dei soggetti rispetto ai trattamenti standard, ma non riduce o previene il suicidio (D'Anci et al., 2019). Con trattamento standard si fa riferimento ad un tipo di psicoterapia condotta al di fuori del contesto di ricerca (Halvorsen et al., 2017).

Non sono state trovate differenze invece tra trattamento standard e Terapia Dialettico Comportamentale in nessuna delle tre seguenti aree: "mancanza di speranza", tentativi di suicidio o decessi. L'unica differenza è la riduzione dell'ideazione suicidaria rispetto al trattamento standard (D'Anci et al., 2019).

Infine, confrontando il *Brief Intervention* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con una condizione di controllo attiva, i risultati evidenziano che il *Brief Intervention* riduce

l'incidenza di suicidio (D'Anci et al., 2019). Il World Health Organization's Brief Intervention and Contact (WHO-BIC) è un intervento evidence-based utilizzato nella prevenzione al suicidio con l'obiettivo di migliorare il coinvolgimento nel trattamento, aumentare l'autostima e incrementare il supporto sociale attraverso dei brevi contatti durante il periodo a maggior rischio suicidario (U.S. Department of Veterans Affairs, n.d.).

Inoltre, in soggetti particolarmente resistenti alla terapia e con un disturbo depressivo diagnosticato, le condotte suicidarie diminuirebbero a seguito di trattamenti con terapia elettroconvulsivante (Kring & Johnson, 2023).

In ogni caso, in letteratura non esistono molti studi che indagano nello specifico l'efficacia della psicoterapia per pazienti suicidari ma è comunque condivisa l'idea di usare trattamenti di breve durata con un ruolo direttivo del terapeuta soprattutto nelle fasi acute (Padoani et al., 2002).

### **1.3 Trattamenti farmacologici**

Non è ad oggi possibile trovare un trattamento farmacologico che agisce direttamente sulle crisi suicidarie in quanto ideazione e comportamento suicidario sono spesso manifestazione di disturbi psicologici associati (Padoani et al., 2002). Dato ciò un modo per affrontare questa problematica può essere trattare proprio i disturbi psicologici associati ad essa (Kring & Johnson, 2023).

È possibile, inoltre, delineare orientativamente dei trattamenti anche in base ai correlati neurobiologici che sembrano essere collegati alle dinamiche suicidarie (Padoani et al., 2002): ad esempio, svariate ricerche hanno dimostrato che bassi livelli di serotonina non solo vengono associati alla depressione ma vi sarebbe anche un collegamento fra disfunzione serotoninergica e suicidio (Kring & Johnson, 2023). Per questo motivo una delle terapie più utilizzate è quella che prevede l'uso di diversi antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come la fluoxetina, il citalopram e la paroxetina (Padoani et al., 2002).

Gli antidepressivi (SSRI, triciclici e MAO inibitori) sembrerebbe riducano il rischio suicidario soprattutto negli individui con età maggiore di 25 anni (Abbar et al., 2022).

Nei soggetti con disturbo bipolare gli antidepressivi non sono raccomandati (Abbar et al., 2022).

Di conseguenza il litio sembra essere il farmaco più efficace per questi soggetti mentre per le persone affette da schizofrenia sembrerebbe avere effetto la clozapina, un antipsicotico (Kring & Johnson, 2023).

Inoltre, sono spesso utilizzati ansiolitici e ipnotici nonostante le limitate evidenze scientifiche (Abbar et al., 2022).

#### **1.4 Limiti dei trattamenti classici**

Nonostante la presenza di un numero consistente di trattamenti anti-suicidari di tipo farmacologico e non farmacologico, tutti presentano importanti limiti che non consentono di selezionarne una tipologia veramente efficace.

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici la psicoterapia richiede diverse sedute per essere efficace e la terapia elettroconvulsivante non ha prove sufficienti che decretino la sua efficacia (Abbar et al., 2022).

Gli antidepressivi, nonostante possano essere efficaci, solitamente richiedono diverse settimane di trattamento continuo per esercitare un effetto terapeutico clinicamente significativo (Riggs & Gould, 2021) e spesso è necessario fare diverse prove con diversi farmaci (Abbar et al., 2022).

Inoltre, molti pazienti non rispondono al trattamento o sono inclini ad una ricaduta sintomatica (Riggs & Gould, 2021). Questa tipologia di farmaci presenta anche una serie di effetti collaterali indesiderati che ne influenza la tollerabilità (ad esempio nausea, insonnia, irritabilità, disfunzione sessuale) e per questo motivo alcuni pazienti che rispondono al trattamento interrompono comunque la terapia (Riggs & Gould, 2021). La mancanza di un trattamento efficace per la depressione può portare ad una serie di strategie di coping negative tra cui il tentato o il compiuto suicidio (Riggs & Gould, 2021).

Queste motivazioni suggeriscono che gli antidepressivi tradizionali siano globalmente insufficienti (Riggs & Gould, 2021). Infatti, i farmaci attualmente disponibili sono efficaci solo in circa due terzi dei pazienti affetti da depressione e il ritardo dell'efficacia terapeutica arriva ad

essere di settimane o addirittura mesi (Duman, 2018). Questo ritardo è associato ad un aumento del rischio di suicidio nei pazienti con ideazione suicidaria (Jick et al., 2004).

Anche il litio e la clozapina, pur essendo efficaci per i pazienti bipolari e schizofrenici, non agiscono nel breve termine (Abbar et al., 2022).

In ogni caso le opzioni *evidence-based* disponibili per trattare le crisi suicidarie sono limitate (Abbar et al., 2022) e le limitazioni dei farmaci attuali sono particolarmente problematiche per una popolazione di pazienti a elevato rischio di suicidio (Duman, 2018).

Per queste ragioni, lo sviluppo di nuovi trattamenti rappresenta una delle priorità cliniche più urgenti al giorno d'oggi (Riggs & Gould, 2021).

## CAPITOLO 2

### NUOVI FARMACI ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE RAPIDA: MECCANISMI DI AZIONE ED EFFETTI SUL COMPORTAMENTO SUCIDARIO

#### 2.1 Ketamina

La ketamina è un anestetico dissociativo derivato della fenciclidina, dispone di due enantiomeri quali (R)-ketamina e (S)-ketamina e viene utilizzata da più di 50 anni per le proprietà anestetiche e analgesiche che presenta (Tyler et al., 2017).

Nonostante vi sia una crescente attenzione riguardo il suo ruolo antidepressivo, il meccanismo d'azione alla base non è tutt'ora totalmente chiaro (Marcatili et al., 2022).

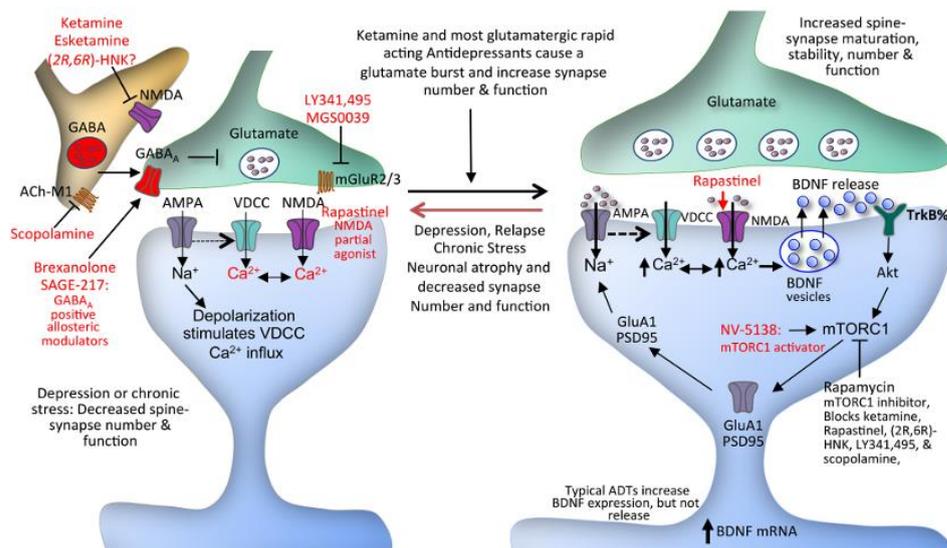
Semberebbe che la ketamina si comporti come antagonista non competitivo del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), un recettore del glutammato (Marcatili et al., 2022). Questa ipotesi rappresenta il principale meccanismo di azione associato alla ketamina (Marcatili et al., 2022).

L'ipotesi dell'antagonismo del recettore NMDA sarà quella che andrò a descrivere di seguito.

Dalla *review* di Duman (2018) emerge che stress e depressione provocano atrofia neuronale e diminuzione del numero delle sinapsi nella corteccia prefrontale mediale e nell'ippocampo e che ciò è associato ai sintomi depressivi. Infatti, le ipotesi più recenti sull'azione antidepressiva considerano diversi meccanismi molecolari che aumentano il rilascio di glutammato nella corteccia prefrontale (Marcatili et al., 2022). Questo perché l'efficacia estremamente rapida della ketamina, riscontrata nei pazienti con depressione resistente al trattamento, potrebbe essere mediata da azioni precise su target implicati nei processi di plasticità sinaptica, modulando così i meccanismi ritenuti compromessi nel disturbo depressivo maggiore (Marcatili et al., 2022).

Semberebbe quindi che gli antidepressivi ad azione rapida come la ketamina aumentino il numero e la funzione delle sinapsi e che invertano i deficit sinaptici causati proprio dallo stress cronico (Duman, 2018). Queste azioni sinaptiche della ketamina, come anche dell'esketamina, si pensa derivino da un'esplosione di glutammato successiva al blocco dei recettori NMDA sugli interneuroni inibitori GABA, provocando così la disinibizione della trasmissione del glutammato

(Duman, 2018). Ad esempio, in uno studio del 1997 di Moghaddam e colleghi, è stato dimostrato come una singola dose sub-anestetica di ketamina provochi un aumento significativo del glutammato extracellulare e del ciclo di glutammato nella corteccia prefrontale mediale dei ratti. L'esplosione di glutammato causa il rilascio del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e stimola il complesso 1 del target meccanistico della rapamicina (mTORC1), provocando così l'aumento rapido nella sintesi di proteine sinaptiche che sono alla base della formazione di nuove sinapsi (Duman, 2018).



**Figura 1.** Meccanismo d'azione della ketamina (Duman et al., 2018)

Tuttavia, studi preclinici suggeriscono che i meccanismi alla base dell'effetto antidepressivo della ketamina siano molto più complessi rispetto al solo antagonismo del recettore NMDA (Marcatili et al., 2022). Infatti, sono stati implementati diversi farmaci come nuovi antidepressivi che inibiscono il recettore NMDA, proprio sull'ipotesi che gli effetti della ketamina siano mediati da un antagonismo nei confronti di questo recettore (Hashimoto, 2019). Tuttavia, gli effetti antidepressivi della ketamina sono molto più potenti di quelli di questi farmaci inibitori del

recettore NMDA, suggerendo così che l'antagonismo di questo recettore non abbia un ruolo principale negli effetti della ketamina sugli esseri umani (Hashimoto, 2019). Sono presenti, infatti, diverse altre ipotesi riguardo il meccanismo di azione della ketamina. Oltre a quella di disinibizione appena descritta vi sono il blocco dell'attivazione spontanea di NMDAR, l'inibizione di NMDAR extrasinaptici e i metaboliti della ketamina (Zanos et al., 2018).

La ketamina aumenta anche i processi simpatici che alterano la funzione cardiovascolare esercitando quindi un effetto simpaticomimetico<sup>1</sup> su di essa (Riggs & Gould, 2021).

Inizialmente, quindi, si pensava che esercitasse questa tipologia di effetto inibendo il riassorbimento della noradrenalina e, nonostante sia stato dimostrato che manca di affinità per il trasporto delle monoamine, queste osservazioni portarono Sofia & Harakal (1975) a testare se questo tipo di effetto secondario attribuisse alla ketamina azioni precliniche simili a quelle antidepressive (Riggs & Gould, 2021). Ai tempi, l'efficacia degli antidepressivi si basava sull'ipotesi che un aumento del rilascio di monoamine fosse necessaria e sufficiente per l'azione antidepressiva (Riggs & Gould, 2021). Nonostante Sofia & Harakal (1975) avessero riscontrato che la ketamina somministrata oralmente esercitasse azioni simili agli antidepressivi nei topi e nei ratti, questi effetti erano relativamente modesti rispetto all'antidepressivo triciclico imipramina (Riggs & Gould, 2021). Le prove precliniche dell'efficacia della ketamina sub-anestetica nel facilitare la psicoterapia e alleviare i sintomi depressivi non furono sufficienti ad indagare ulteriormente il suo potenziale in quel momento (Riggs & Gould, 2021).

Un altro motivo per cui il potenziale antidepressivo della ketamina sub-anestetica venne accantonato, fu per le sue proprietà euforiche e per la sua influenza sulla percezione sensoriale, caratteristiche che promuovono il suo uso ricreativo e la sua tossicità da abuso (Riggs & Gould, 2021).

---

<sup>1</sup> Sostanza che eccita i recettori adrenergici provocando nell'organismo effetti corrispondenti all'eccitamento fisiologico del sistema simpatico. Può essere naturale (adrenalina, noradrenalina) oppure sintetica (Treccani, n.d.).

Solo nel 2000 sono stati riportati per la prima volta i primi effetti antidepressivi della ketamina in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto da Berman e colleghi (Riggs & Gould, 2021). È stato dimostrato infatti che, quando una dose sub-anestetica di ketamina (0,5 mg/kg) veniva infusa per via endovenosa in un periodo di 40 minuti, i punteggi di valutazione della depressione si riducevano entro 4 ore rispetto ai soggetti depressi che avevano ricevuto il placebo e che questo effetto durava fino a 3 giorni dopo la somministrazione (Berman et al., 2000). Inoltre, gli autori dimostrarono che le proprietà psicotomimetiche<sup>2</sup> della ketamina sub-anestetica, che si verificavano principalmente durante il periodo di infusione, sono assenti entro le 4 ore dal trattamento e sono quindi separabili temporalmente dagli effetti antidepressivi del farmaco (Riggs & Gould, 2021).

Un successivo studio clinico randomizzato in doppio cieco di Zarate e colleghi (2006) ha esaminato le azioni della ketamina nei pazienti depressi con resistenza al trattamento che avevano fallito in precedenza almeno due trattamenti con antidepressivi convenzionali. I risultati dimostrarono che, nonostante la severità e la durata della loro depressione, la ketamina aveva portato ad una rapida riduzione dei sintomi entro 2 ore post-infusione nella maggior parte dei pazienti e il 35% di essi aveva mantenuto la risposta antidepressiva per almeno 7 giorni successivi alla somministrazione (Zarate et al., 2006).

A seguito di queste scoperte la ricerca ha dedicato maggiore attenzione allo studio delle azioni antidepressive della ketamina, soprattutto nei pazienti resistenti al trattamento.

È necessario chiarire da un punto di vista normativo che la ketamina iniettabile per via endovenosa o intramuscolare è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) solo per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale; infatti, la FDA non ha stabilito l'efficacia e la sicurezza per il trattamento dei disturbi psichiatrici (FDA, 2023). Invece, solo lo spray nasale Spravato (nome commerciale della (S)-ketamina) è stato approvato dalla FDA per la depressione resistente al trattamento negli adulti e per i sintomi depressivi in adulti con

---

<sup>2</sup> Sostanza che induce uno stato morboso con i caratteri di una psicosi (Treccani, n.d.).

disturbo depressivo maggiore con ideazione o comportamento suicidario acuto in aggiunta a un antidepressivo orale (FDA, 2023).

## **2.2 Enantiomeri della ketamina**

### **2.2.1 (S)-ketamina**

Dati gli effetti antidepressivi dimostrati nei pazienti con disturbo depressivo maggiore la *Janssen Pharmaceutical Company* ha deciso di selezionare l'enantiomero (S) della ketamina come candidato farmaco antidepressivo (Hashimoto, 2019). L'enantiomero (S) infatti ha un'affinità per il recettore NMDA 3-4 volte maggiore dell'enantiomero (R) e mostra quindi un effetto anestetico e analgesico più potente (Marcatili, 2022). La *Janssen Pharmaceutical Company* ha riportato i risultati di uno studio di fase 2 di Daly et al. (2018) nei quali si evince che le iniezioni intranasali di (S)-ketamina (28, 56 o 84 mg, due volte a settimana, somministrate a tre diversi gruppi di soggetti) hanno una efficacia significativa per la rapida riduzione di sintomi depressivi nei pazienti resistenti al trattamento in tutti e tre i gruppi rispetto al gruppo placebo (Hashimoto, 2019).

Successivamente, anche uno studio di Canuso et al. (2018) ha dimostrato l'efficacia dell'esketamina intranasale in pazienti depressi a rischio suicidio, a 4 ore e a 24 ore dalla somministrazione iniziale, ma non a 4 settimane di trattamento (Hashimoto, 2019).

Questi risultati ottenuti negli studi di fase 2 hanno spinto la *Janssen Pharmaceutical Company* a presentare degli studi di fase 3 sulla somministrazione di (S)-ketamina intranasale per pazienti resistenti al trattamento. Sono stati presentati cinque studi di fase 3: *Trasform-1*, *Trasform-2*, *Trasform-3*, *Sustain-1* e *Sustain-2*. Questi sono studi multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e sono stati realizzati per valutare l'efficacia dell'esketamina (Fedgchin et al., 2019). Di questi cinque studi solo due hanno riportato dei risultati positivi significativi (Hashimoto, 2019): *Trasform-1* e *Trasform-2* (studi a breve termine) (Bozyski et al., 2020). Mentre gli studi a lungo termine *Sustain-1* e *Sustain-2* hanno suggerito il mantenimento della risposta con l'uso continuato di esketamina (Bozyski et al., 2020).

Nonostante i risultati ancora limitati, nel 2019 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato lo spray nasale di (S)-ketamina per i pazienti resistenti al trattamento e, a causa del rischio di gravi effetti collaterali, è disponibile solo attraverso un sistema di distribuzione limitata (Hashimoto, 2019).

### **2.2.2 (R)-ketamina**

Più recentemente numerosi studi si sono interessati alle azioni antidepressive della (R)-ketamina. Questo perché nel 2014 è stato dimostrato per la prima volta che la (R)-ketamina produce effetti antidepressivi di maggiore durata rispetto all'esketamina nei roditori e studi successivi hanno confermato questi risultati (Hashimoto, 2019). Inoltre, sono stati confrontati gli effetti antidepressivi e collaterali nei topi dopo una somministrazione intranasale di (R)-ketamina e di (S)-ketamina e, dai risultati, è stato riscontrato che la (R)-ketamina aveva effetti antidepressivi più potenti e minori effetti collaterali rispetto alla (S)-ketamina (Hashimoto, 2019). Questi risultati suggeriscono che vi sia la possibilità che la (R)-ketamina sia un antidepressivo più efficace e più sicuro della (S)-ketamina (Hashimoto, 2019) ma sono necessarie ulteriori ricerche.

## **2.3 L'influenza della ketamina sul comportamento suicidario**

Nonostante molteplici studi abbiano riscontrato l'efficacia della ketamina e dell'esketamina nel ridurre rapidamente i pensieri suicidari negli individui affetti da depressione, la maggior parte degli studi ha escluso però i partecipanti con pensieri suicidari nel momento in cui venivano reclutati (Siegel et al., 2021). Questo a causa di due motivi principali: numerose preoccupazioni etiche riguardanti l'uso del placebo in pazienti con pensieri suicidari e il rischio molto elevato a cui vanno incontro i ricercatori poiché, la morte per suicidio durante un trial clinico, porterebbe alla chiusura dello studio (Siegel et al., 2021). L'inclusione di pazienti con pensieri suicidari attivi nei trial clinici risulta però fondamentale per identificare realmente gli effetti antisuicidari della ketamina e dell'esketamina (Siegel et al., 2021).

Quindi Siegel e colleghi (2021) hanno prodotto una revisione sistematica di 15 studi selezionati in base a diversi criteri di inclusione, tra cui la presenza di pazienti con pensieri suicidari. Gli

studi in esame indagano l'efficacia della ketamina endovenosa e dell'esketamina intranasale. In totale sono stati coinvolti 480 individui che hanno ricevuto esketamina intranasale o ketamina endovenosa per il trattamento di depressione e pensieri suicidari (Siegel et al., 2021). I risultati di questa revisione hanno riscontrato che, per quanto riguarda gli studi sull'esketamina intranasale, i sintomi depressivi sono migliorati significativamente a 24 ore dal trattamento; invece non sono state ritrovate differenze tra i gruppi di trattamento e placebo nell'efficacia per i pensieri suicidari a 24 ore dalla somministrazione (Siegel et al., 2021). Negli studi sulla ketamina endovenosa i risultati sugli effetti antisuicidari e antidepressivi sono contrastanti: la maggior parte dei pazienti ha risposto entro le prime 24 ore dal trattamento ma, solo gli studi di Grunebaum et al. (2018), Ionescu et al. (2016) e Murough et al. (2015) hanno riportato differenze significative degli effetti antisuicidari tra i gruppi a 24 e a 48 ore dal trattamento (Siegel et al., 2021). I risultati dei diversi studi suggeriscono che gli effetti antisuicidari e antidepressivi dell'esketamina intranasale e della ketamina endovenosa nei pazienti con pensieri suicidari possano essere indipendenti l'uno dall'altro (Siegel et al., 2021).

Considerando quindi che gli effetti antisuicidari possono essere indipendenti da quelli antidepressivi, bisogna chiedersi come la ketamina riduca i pensieri suicidari, oltre alla semplice spiegazione della riduzione dei sintomi depressivi o ansiosi associati al suicidio (Ballard et al., 2015).

Lo studio di Ballard e colleghi (2014) ha anch'esso riscontrato una riduzione dell'ideazione suicidaria indipendente dalla riduzione dei sintomi depressivi su 133 pazienti in episodio depressivo a cui è stata somministrata una dose sub-anestetica di ketamina (0,5 mg/kg per 40 minuti). Inoltre, la ketamina ha avuto un impatto sull'aumento del "desiderio di vivere" e sulla diminuzione del "desiderio di morire", due aspetti cognitivi dell'ideazione suicidaria predittori di un successivo suicidio (Ballard et al., 2014). Infine, nonostante ci sia una correlazione significativa fra i cambiamenti nell'ideazione suicidaria, nella depressione e nell'ansia, la combinazione dei sintomi ansiosi e depressivi spiega solo il 19% della varianza nella modifica

dell'ideazione suicidaria (Ballard et al., 2014). Questi risultati portano a pensare ad un potenziale ruolo della neurotrasmissione glutammatergica nella neurobiologia del pensiero suicidario e possono stimolare la ricerca sui biomarcatori della risposta dell'ideazione suicidaria alla ketamina, scoprendo potenzialmente delle vie neurobiologiche associate (Ballard et al., 2014). Prendendo in considerazione il meccanismo d'azione associato alla ketamina, si può ipotizzare che essa riduca il pensiero suicidario potenziando la neuroplasticità (Ballard et al., 2014). Infine, è importante sottolineare che gli effetti antisuicidari erano più evidenti a 40 minuti dall'infusione della ketamina ovvero il momento associato a maggiori sintomi psicotomimetici, agli effetti collaterali e ai cambiamenti emodinamici (Ballard et al., 2014).

Data la mancanza di opzioni di trattamento per i pazienti a rischio di suicidio, esiste un ampio interesse riguardo le possibili proprietà anti-suicidarie della ketamina indipendenti dagli effetti antidepressivi generali (Wilkinson et al., 2018). Questo soprattutto perché potrebbe influenzare il percorso di approvazione della FDA della ketamina o di composti correlati nel trattamento di ideazione e comportamento suicidario (Wilkinson et al., 2018).

## **2.4 Panorama italiano**

In Italia, lo spray nasale Spravato contenente 28 mg di (S)-ketamina è stata approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2022; la sua somministrazione avviene presso i centri di cura in combinazione con un antidepressivo SSRI o SNRI (Quotidiano Sanità, 2022).

Nell'ambito della ricerca in Italia, il *REAL-ESK study group* dal 2022 ha portato avanti diversi progetti che indagano l'efficacia dell'esketamina.

Ad esempio, lo studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico *REAL-ESK* di Martinotti et al. (2022) ha coinvolto 116 soggetti con depressione resistente al trattamento; di questi il 22.3% aveva una storia di tentativi di suicidio e un'ideazione suicidaria moderata. Tutti i pazienti dello studio sono stati trattati con esketamina intranasale in aggiunta al trattamento con SSRI e SNRI, seguendo le indicazioni fornite dall'AIFA (Martinotti et al., 2022). Le valutazioni dei pazienti sono state condotte all'inizio dello studio (T0), a un mese (T1) e a tre mesi (T2) dall'inizio del

trattamento e 91 soggetti hanno completato l'ultima valutazione in T2 (Martinotti et al., 2022). È necessario precisare che, per quanto riguarda i sintomi suicidari, non sono state utilizzate misure dirette del comportamento suicidario ma è stato preso in considerazione un item di valutazione della suicidalità, all'interno di una scala di valutazione della depressione. Dai risultati si evince che vi è stata una rapida e significativa riduzione dei sintomi sia al *follow-up* T1 sia al T2: le percentuali di risposta a 3 mesi sono state del 64.2% e quelle di remissione del 40.6%, dimostrando così risultati promettenti (Martinotti et al., 2022).

Inoltre, dai risultati riscontrati nello studio *machine-learning ESK-LEARNING* di Pettorruso e colleghi (2023) è interessante notare che una maggiore suicidalità al basale predice una scarsa risposta all'esketamina intranasale a 1 e a 3 mesi successivi dall'inizio del trattamento. Nonostante ciò, secondo gli autori, lo studio non contesta gli effetti anti-suicidari dell'esketamina documentati dagli studi presenti in letteratura, in quanto non ha investigato l'efficacia diretta del farmaco sull'ideazione suicidaria (Pettorruso et al., 2023).

## CAPITOLO 3

### EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI KETAMINA E (S)- KETAMINA

#### 3.1 Effetti a breve e a lungo termine

Dal 2000 diversi studi clinici hanno dimostrato le rapide proprietà antidepressive della ketamina a dosi sub-anestetiche e le sue proprietà antisuicidarie in pazienti con disturbo dell'umore, sia nei casi di depressione maggiore che di depressione bipolare (Wilkinson et al., 2018). La sua efficacia rapida è ormai consolidata ma serve indagare anche quali possano essere i suoi effetti nel breve e nel lungo periodo. Per fare ciò riporterò di seguito alcuni dei molteplici studi che indagano gli effetti della ketamina endovenosa e dell'esketamina intranasale sul comportamento suicidario e sui sintomi depressivi.

In primo luogo, mi concentrerò su alcuni studi che utilizzano la somministrazione di ketamina endovenosa.

Una meta-analisi condotta da Wilkinson e colleghi (2018) ha indagato l'uso di una singola dose di ketamina endovenosa per il trattamento di qualsiasi disturbo mentale, escludendo gli studi che somministravano dosi multiple di ketamina. Hanno individuato 10 studi condotti tra il 2000 e il 2016 che includono studi di intervento di confronto con placebo o midazolam come controllo e che prendono in considerazione solo partecipanti con ideazione suicidaria, per un totale di 167 soggetti (Wilkinson et al., 2018). L'obiettivo di questa meta-analisi è indagare i potenziali effetti anti-suicidari della ketamina a 1, 2, 3 e 7 giorni post infusione. Per verificare ciò sono state usate delle scale di valutazione somministrate da clinici e delle scale autovalutative. Inoltre, è stata indagata la correlazione tra ideazione suicidaria e la severità dei sintomi depressivi (Wilkinson et al., 2018). I risultati indagati tramite scale *clinician-report* si sono rivelati promettenti. Infatti, non solo la ketamina ha ridotto l'ideazione suicidaria più rapidamente rispetto al gruppo di controllo (sia salina che midazolam, a seconda dello studio di origine) ma vi sono stati effetti positivi significativi dal giorno 1 fino al giorno 7 (Wilkinson et al., 2018). Gli effetti della ketamina sull'ideazione suicidaria sono stati moderati-grandi in tutti i punti temporali e oltre la

metà dei partecipanti ha riscontrato un'assenza di ideazione suicidaria fino al settimo giorno (Wilkinson et al., 2018). Anche gli effetti della ketamina indagati tramite scale *self-report* si sono rivelati moderati-grandi in tutti i punti temporali (Wilkinson et al., 2018). La ketamina è stata nuovamente associata a un significativo numero di soggetti liberi dall'ideazione suicidaria nei giorni 1, 2 e 3 successivi alla somministrazione ma non al 7 (Wilkinson et al., 2018). Infine, è stato riscontrato che i cambiamenti nell'ideazione suicidaria e nella gravità dei sintomi depressivi erano fortemente correlati tra loro in tutti i punti temporali (Wilkinson et al., 2018). È importante notare però che, anche nel momento in cui veniva tenuto conto del miglioramento dei sintomi depressivi, gli effetti della ketamina sull'ideazione suicidaria rimanevano significativi, suggerendo la specifica azione anti-suicidaria della ketamina in parte indipendente da quella antidepressiva (Wilkinson et al., 2018). Concludendo, in questa meta-analisi è emerso che il 54.9% dei soggetti era libero dall'ideazione suicidaria 24 ore dopo l'infusione e il 60.0% ne era libero a 7 giorni dalla somministrazione, offrendo così dei risultati molto promettenti (Wilkinson et al., 2018).

Lo studio clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco di Abbar e colleghi (2022) ha indagato l'efficacia anti-suicidaria nel breve termine e dopo sei settimane di due dosi di ketamina (0.5 mg/kg) infuse per 40 minuti (una all'inizio dello studio e l'altra dopo 24 ore) in aggiunta al trattamento standard. Hanno partecipato allo studio 156 soggetti con età superiore ai 18 anni, con ideazione suicidaria e con una diagnosi di depressione, disturbo bipolare o altri disturbi (sono stati esclusi invece pazienti schizofrenici o con altri disturbi psicotici, dipendenti da sostanze o con controindicazioni per la ketamina). Di questi, 83 sono stati assegnati al gruppo trattato con la ketamina e i restanti 73 al gruppo con placebo (soluzione salina). Alla fine dello studio si è ottenuto che il 63.0% dei soggetti del gruppo trattato con ketamina aveva raggiunto la totale remissione dalle idee suicidarie al giorno 3 post infusione contro il 31.6% dei soggetti trattati con placebo (Abbar et al., 2022). In aggiunta, questo effetto è stato estremamente rapido: il 43.8% delle remissioni è avvenuto in sole due ore dall'infusione di ketamina rispetto al 7.3%

del gruppo placebo (Abbar et al., 2022). Alla sesta settimana la percentuale di pazienti trattati con la ketamina in remissione dai sintomi suicidari è rimasta alta ma non in modo significativo rispetto al gruppo placebo; infatti, le percentuali si attestano rispettivamente al 69.5% e 56.3% (Abbar et al., 2022). È necessario precisare però che la rapida riduzione delle idee suicidarie non equivale a una riduzione del rischio di atti suicidi: durante il *follow-up*, i tassi di tentativi di suicidio sono stati simili tra i due gruppi (Abbar et al., 2022). Infatti, va ricordato che la risoluzione di una crisi suicidaria richiede molto di più di una semplice terapia farmacologica: il supporto psicologico, sociale e familiare dovrebbero sempre essere presenti e integrati con la farmacoterapia (Abbar et al., 2022). Gli effetti collaterali sono stati limitati, di breve durata e sono stati riscontrati in circa il 10% dei partecipanti (Abbar et al., 2022). Inoltre, è stato riscontrato un effetto analgesico sulla sofferenza mentale che, secondo i ricercatori, potrebbe spiegare gli effetti antisuicidari della ketamina (Abbar et al., 2022).

Concludendo, questo studio ha confermato che la ketamina porta a una remissione dell'ideazione suicidaria in modo rapido ed efficace e i suoi effetti sono stati riscontrati fino a sei settimane dalla somministrazione nei due terzi dei pazienti (Abbar et al., 2022).

Lo studio preliminare *Open-Label* di Ionescu e colleghi (2016) ha indagato la riduzione rapida e mantenuta dell'ideazione suicidaria successiva a dosi ripetute di ketamina endovenosa. In totale sono stati selezionati 14 soggetti con una diagnosi di depressione maggiore e con pensieri suicidari correnti e stabili. Tutti i partecipanti hanno ricevuto delle iniezioni di ketamina per 3 settimane (6 dosi in totale): 0.5 mg/kg in 45 minuti nelle prime 3 iniezioni; 0.75 mg/kg sempre in 45 minuti per le ultime 3 (Ionescu et al., 2016). I risultati sono stati valutati a 4 ore dalla somministrazione e nei 3 mesi successivi attraverso delle visite di *follow-up* (Ionescu et al., 2016). I risultati riportano che, durante la fase di trattamento, 7 pazienti su 14 (50%) hanno avuto una remissione dall'ideazione suicidaria e 2 di loro, l'hanno mantenuta per tutto il periodo di *follow-up* di tre mesi (Ionescu et al., 2016). È stato dimostrato quindi che dosi ripetute di ketamina *open-label* riducono rapidamente e significativamente l'ideazione suicidaria e che

questo effetto può essere mantenuto per almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione (Ionescu et al., 2016).

Phillips et al. (2019), con uno studio randomizzato controllato con placebo attivo (midazolam), si sono posti come obiettivo quello di indagare gli effetti antidepressivi di una singola somministrazione di ketamina, di una serie di dosi ripetute e, infine, il prolungamento della risposta con somministrazioni di mantenimento. Per fare ciò, sono stati selezionati 43 partecipanti con depressione resistente al trattamento. Di questi, 41 hanno completato la prima fase dello studio con una singola dose somministrata: a 24 ore dalla somministrazione, rispetto al midazolam, il 27% dei partecipanti ha sperimentato una riduzione dei sintomi depressivi e il 5% una completa remissione (Phillips et al., 2019). Tutti i partecipanti hanno avuto una ricaduta dei sintomi depressivi tra la prima e la seconda fase, potendo così confrontare la risposta antidepressiva dovuta a una singola dose e a dosi ripetute negli stessi soggetti (Phillips et al., 2019). Solo 39 dei 41 soggetti hanno completato la seconda fase dello studio che prevedeva la somministrazione di 6 dosi di ketamina (tre volte alla settimana per due settimane): sono stati rilevati effetti antidepressivi cumulativi nel 59% dei pazienti (n=23) e il 23% ha raggiunto la remissione dai sintomi, con una mediana di 3 infusioni necessarie per ottenere una risposta (Phillips et al., 2019). Infine, i 23 pazienti che avevano avuto dei miglioramenti nella sintomatologia depressiva, hanno continuato lo studio nella terza ed ultima fase che prevedeva la somministrazione di dosi di mantenimento (quattro dosi con una somministrazione a settimana): il 91% dei soggetti ha ottenuto una risposta antidepressiva per tutto il periodo di mantenimento (Phillips et al., 2019). I risultati hanno dimostrato quindi che le somministrazioni settimanali della fase di mantenimento erano sufficienti per mantenere la risposta antidepressiva ottenuta dalla somministrazione ripetuta (Phillips et al., 2019). Infine, bisogna specificare che 4 pazienti a 3 settimane dalla fine della fase di mantenimento hanno sperimentato una ricaduta, suggerendo che la somministrazione di ketamina in modo continuativo possa essere necessaria al fine di mantenere i benefici antidepressivi (Phillips et al., 2019).

Dai risultati degli studi appena citati si può affermare in generale che la ketamina endovenosa sia efficace sia per i sintomi depressivi sia per i sintomi suicidari, soprattutto nelle prime ore dalla somministrazione ed entro il settimo giorno. Per quanto riguarda invece gli effetti a lungo termine, sembrerebbe che dosi ripetute siano più efficaci rispetto ad una singola somministrazione ma sono necessari ulteriori studi.

Adesso mi concentrerò invece su alcuni studi che prevedono la somministrazione di (S)-ketamina intranasale e verranno ulteriormente approfonditi gli studi di fase 2 e lo studio di fase 3 *Transform-2* citati nel capitolo precedente.

Riprendendo lo studio di fase 2 in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo di Canuso et al. (2018), possiamo osservare gli effetti dell'esketamina in aggiunta al trattamento standard di cura, in pazienti con depressione maggiore a rischio imminente di suicidio, fino alla quarta settimana di trattamento con due somministrazioni (84 mg) a settimana. I partecipanti sono stati seguiti anche in *follow-up* dal giorno 26 fino al giorno 81. In totale hanno preso parte allo studio 66 partecipanti (dai 19 ai 64 anni con una diagnosi di depressione maggiore senza manifestazioni psicotiche e a rischio suicidio) di cui 31 hanno ricevuto il placebo e i restanti 35 l'esketamina (Canuso et al., 2018). Di questi, 49 hanno completato la fase di trattamento a doppio-cieco e sono entrati nella fase di *follow-up* e 44 hanno completato la visita finale nel giorno 81 (Canuso et al., 2018). Dai risultati è emerso che, per quanto riguarda i sintomi depressivi, vi sono stati dei miglioramenti significativi nel gruppo a cui era stata somministrata l'esketamina, a 24 ore e ai giorni 3 e 11 post infusione, ma non al giorno 25 (Canuso et al., 2018). Anche alla fine delle visite di *follow-up* post trattamento (giorno 81) non vi erano differenze significative tra il gruppo placebo e il gruppo dell'esketamina (Canuso et al., 2018). Invece per i sintomi suicidari vi sono stati degli importanti miglioramenti a 4 ore dall'infusione nei pazienti appartenenti al gruppo dell'esketamina, ma non a 24 ore o al giorno 25 (Canuso et al., 2018). Anche in questo caso alla fine delle visite di *follow-up* non vi sono state differenze fra placebo ed esketamina (Canuso et al., 2018). Inoltre, l'esketamina intranasale è stata in generale ben

tollerata dai partecipanti (Canuso et al., 2018). I risultati di questo studio sono coerenti con l'ipotesi della rapida efficacia nel ridurre i sintomi depressivi (inclusa l'ideazione suicidaria) dell'esketamina intranasale e, considerando i suoi benefici a 4 ore post-infusione sia per i sintomi depressivi sia per quelli suicidari, i ricercatori hanno ipotizzato che l'esketamina potrebbe essere un trattamento utile a colmare il divario di efficacia creato dall'insorgenza ritardata dell'azione degli antidepressivi classici (Canuso et al., 2018).

Il secondo studio di fase 2 che vado ad approfondire è quello di Daly e colleghi (2018). In questo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo hanno partecipato un totale di 67 soggetti resistenti al trattamento classico, a cui è stata somministrata esketamina più trattamento antidepressivo orale oppure placebo più antidepressivo orale. Essi sono stati randomizzati in rapporto 3:1:1:1 rispettivamente nel gruppo placebo (n=33), esketamina con dosaggio 28 mg (n=11), 56 mg (n=11) o 84 mg (n=12) e 60 partecipanti hanno completato il trattamento in doppio cieco (Daly et al., 2018). Lo studio è composto da quattro fasi: screening, trattamento in doppio cieco con somministrazioni due volte alla settimana (giorni 1-15), trattamento aperto facoltativo in cui la frequenza di somministrazione è stata ridotta ad una volta alla settimana (giorni 15-74) e infine, il *follow-up* post-trattamento fino a 8 settimane (Daly et al., 2018). Considerando entrambi i periodi di trattamento combinati, i risultati si sono rivelati promettenti in quanto vi era una riduzione dei sintomi in tutti e tre i gruppi trattati con esketamina rispetto al placebo e il miglioramento dei sintomi è rimasto sostenuto nonostante la ridotta frequenza di somministrazione nella fase aperta (Daly et al., 2018). La durata dell'efficacia sembra essere più breve con la dose da 28 mg somministrata due volte a settimana (Daly et al., 2018). Inoltre, questi miglioramenti nella sintomatologia sono persistiti durante la fase di *follow-up* fino all'ottava settimana senza la necessità di ulteriori dosi di esketamina (Daly et al., 2018).

Un ulteriore studio di Daly e colleghi (2019) ha indagato gli effetti a lungo termine, in confronto al placebo, dell'esketamina intranasale in aggiunta al trattamento con antidepressivo orale fino a 16 settimane. Hanno preso parte allo studio 705 partecipanti di cui 455 hanno ricevuto

l'esketamina intranasale (56 o 84 mg). Dopo 16 settimane di trattamento 297 soggetti hanno raggiunto o una risposta al trattamento stabile (n=121) o una remissione stabile (n=176) e sono passati ad una successiva fase di mantenimento con durata variabile (Daly et al., 2019). Questi 297 soggetti, nella fase di mantenimento, sono stati riassegnati casualmente al gruppo placebo o al gruppo esketamina (Daly et al., 2019). I risultati finali dello studio hanno dimostrato che, dopo 16 settimane di trattamento iniziale, il trattamento continuativo di esketamina in aggiunta ad un antidepressivo è significativamente e clinicamente superiore rispetto al placebo nel prevenire delle ricadute tra i pazienti (Daly et al., 2019).

I risultati dello studio *Transform-2* di Popova e colleghi (2019) sono stati il principale motivo dell'approvazione dell'esketamina da parte della FDA. È uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia dell'esketamina intranasale somministrata due volte a settimana a dosaggio flessibile di 56 mg o 84 mg in aggiunta a un antidepressivo orale (Popova et al., 2019). La fase di trattamento con esketamina o placebo ha avuto una durata complessiva di 4 settimane ed è stata seguita da una fase di *follow-up* post-trattamento fino a 24 settimane (Popova et al., 2019). In totale, 197 soggetti con depressione farmaco-resistente hanno completato la fase di trattamento. I risultati a 28 giorni di trattamento si sono rivelati promettenti: il 69.3% dei pazienti nel gruppo esketamina + farmaco antidepressivo aveva risposto al trattamento contro il 52.0% dei pazienti del gruppo placebo + farmaco antidepressivo; inoltre, il 52.2% dei pazienti nel gruppo esketamina aveva raggiunto la remissione dai sintomi contro il 31.0% del gruppo placebo (Popova et al., 2019). In conclusione, possiamo dire che, in questo studio, i pazienti con depressione resistente al trattamento hanno ottenuto dei miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi (Popova et al., 2019).

Lo studio a doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo di Fu et al. (2020) ha confrontato gli effetti dell'esketamina e del placebo, in aggiunta al trattamento standard, sui sintomi depressivi e sull'ideazione suicidaria. Un totale di 226 pazienti ha preso parte allo studio (114 nel gruppo esketamina + trattamento standard e 112 nel gruppo placebo + trattamento

standard) a cui è stata somministrata una dose di 84 mg di esketamina intranasale o placebo (Fu et al., 2020). Lo studio prevedeva una fase di trattamento di 4 settimane con due somministrazioni a settimana e una fase di *follow-up* post-trattamento fino alla nona settimana. Dei 226 soggetti, 195 hanno completato la fase di trattamento e 164 quella di *follow-up*. Per quanto riguarda i sintomi depressivi a 24 ore dalla prima dose vi sono stati dei miglioramenti significativi nel gruppo trattato con esketamina rispetto al placebo ed inoltre, questa differenza tra i due gruppi è stata generalmente mantenuta durante tutta la fase di trattamento fino al giorno 25 (Fu et al., 2020). Il tasso di remissione durante di *follow-up* ha superato il 45% in entrambi i gruppi (Fu et al., 2020). Invece, nel caso dei sintomi suicidari, entrambi i gruppi hanno avuto dei miglioramenti nella severità dei sintomi a 24 ore dalla somministrazione ma la differenza tra i due non è statisticamente significativa (Fu et al., 2020). I miglioramenti nella sintomatologia suicidaria sono stati riscontrati in entrambi i gruppi anche alla fine della fase di trattamento (Fu et al., 2020). Nel caso dell'esketamina intranasale vi sono delle differenze di efficacia tra la sintomatologia depressiva e quella suicidaria. Infatti, nel caso dei sintomi depressivi sembrerebbe che dosi ripetute di esketamina siano efficaci sia nel breve termine che nel lungo termine ma ciò non si può dire per la sintomatologia suicidaria. Nel caso di quest'ultima, l'esketamina sembra molto efficace soprattutto nel breve termine mentre nel lungo termine non vi sono abbastanza risultati favorevoli. Infatti, gli effetti a lungo termine della somministrazione di esketamina sull'ideazione suicidaria sono ancora poco chiari (Siegel et al., 2021).

Concludendo, la recente *systematic review* di Lengvenyte e colleghi (2021) ha analizzato gli effetti immediati e a breve termine di interventi per pazienti suicidari, selezionando così 34 studi pubblicati dal 2000 al 2020. Di questi, 10 indagano l'efficacia antisuicidaria di una dose di ketamina sub-anestetica o dell'esketamina intranasale. Nessuno di questi studi ha riportato delle differenze significative tra gli effetti del placebo e della ketamina sull'ideazione suicidaria nelle valutazioni avvenute oltre una settimana dopo una singola somministrazione (Lengvenyte et al., 2021). Tutti gli studi analizzati dalla revisione hanno incluso pazienti con condizioni

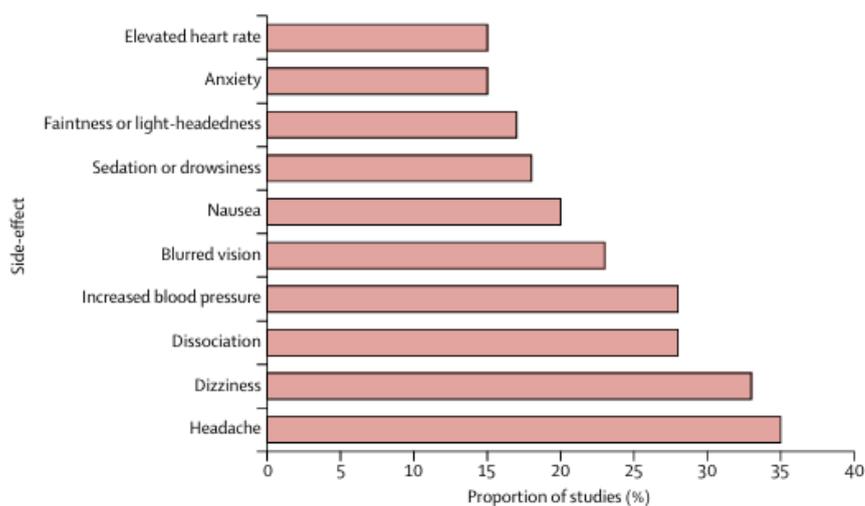
psichiatriche in comorbidità e la maggioranza dei *trials* si è concentrata sulla depressione piuttosto che sul comportamento suicidario (Lengvenyte et al., 2021). Soprattutto negli studi iniziali sugli effetti della ketamina sulla depressione, spesso l'unico dato riportato in merito al suicidio era il punteggio di ideazione suicidaria inferiore su una scala di valutazione della depressione (Lengvenyte et al., 2021). Risulta inoltre difficile comprendere la tempistica dell'efficacia della ketamina sull'ideazione suicidaria in quanto si va da un'efficacia di breve durata fino a 3 ore riportata dallo studio di Domany et al. (2019) fino a una differenza statisticamente significativa solo a 48 ore riscontrata nello studio di Murrough et al. (2015) (Lengvenyte et al., 2021). Nello studio di Ionescu et al. (2019) la ketamina non ha superato il placebo in nessun punto temporale dello studio (Lengvenyte et al., 2021). Solo lo studio di Phillips et al. (2019) ha riportato benefici significativi della ketamina sull'ideazione suicidaria rispetto al placebo a 7 giorni ma si è trattata di un'analisi secondaria dello studio mirato inizialmente a misurare i sintomi depressivi (Lengvenyte et al., 2021). Infine, i risultati dello studio di fase 2 di Canuso et al. (2018), che ha riportato una riduzione dell'ideazione suicidaria entro tre ore dopo una somministrazione intranasale di esketamina, non sono stati confermati dai due studi di fase 3 di Fu et al. (2020) e Ionescu et al. (2020) (Lengvenyte et al., 2021). Infatti, nello studio di Fu et al. (2020) il gruppo trattato con esketamina non ha riportato differenze rispetto al placebo su strumenti che valutano l'ideazione suicidaria ma hanno trovato un punteggio di ideazione suicidaria inferiore su una scala di valutazione per la depressione (Lengvenyte et al., 2021). I dati non comparativi sembrano i più promettenti in quanto molti studi hanno riportato una riduzione significativa dell'ideazione suicidaria dopo la somministrazione di ketamina ma essi presentano dei limiti (Lengvenyte et al., 2021). Ad oggi, gli studi su pazienti con disturbo depressivo maggiore (indipendentemente dall'ideazione suicidaria) sembrano mostrare risultati più promettenti rispetto agli studi che includono solamente pazienti gravemente suicidari forse a causa di un bias nella selezione dei partecipanti o per un reale beneficio maggiore per pazienti depressi ma non gravemente suicidari (Lengvenyte et al., 2021).

Dunque, possiamo concludere che la ketamina potrebbe avere un beneficio di breve durata nel ridurre l'ideazione suicidaria nei pazienti adulti con disturbi psichiatrici e che solo l'efficacia immediata della ketamina è stata dimostrata da molteplici studi (Lengvenyte et al., 2021).

### **3.2 Sicurezza ed effetti collaterali della ketamina**

In questo paragrafo presenterò gli effetti collaterali del farmaco. Questo aspetto è particolarmente rilevante e influente sull'utilizzo della ketamina per pazienti depressi e suicidari date le proprietà psicotomimetiche e il rischio di tossicità di abuso che presenta.

La revisione sistematica di Short et al. (2017) ha analizzato proprio questo aspetto. Sono stati presi in considerazione 60 studi che includono un totale di 899 soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di ketamina (Short et al., 2017). La maggior parte degli studi non includono un gruppo di controllo con placebo. È stato adottato un approccio ampio per valutare tutti i potenziali effetti collaterali della ketamina e successivamente gli effetti avversi sono stati categorizzati in sottogruppi per rilevare quelli riportati con una frequenza maggiore (Short et al., 2017). Nel 92% degli studi sono stati analizzati gli effetti collaterali acuti dopo una singola dose di ketamina, nel 40% gli effetti collaterali cumulativi e nel 20% gli effetti collaterali a lungo termine; gli ultimi due dopo dosi ripetute (Short et al., 2017). I principali risultati evidenziano che la maggior parte degli effetti collaterali valutati, si sono manifestati immediatamente dopo una singola dose e che gli effetti avversi acuti sono comuni dopo il trattamento, inoltre, la maggior parte degli effetti riportati sono associati alla ketamina endovenosa (Short et al., 2017). Gli effetti collaterali segnalati più comuni, come riportato nella figura 2, sono mal di testa, vertigini, dissociazione, aumento della pressione sanguigna, visione offuscata e, per quanto riguarda gli effetti collaterali psichiatrici riportati, il più comune è l'ansia (Short et al., 2017). Infine, è importante sottolineare che la maggior parte degli effetti avversi si sono risolti dopo poco la somministrazione della dose (Short et al., 2017).



**Figura 2.** Effetti collaterali della ketamina (Short et al., 2017)

In *review* più recenti come quella di Nikayin e colleghi (2022) sono stati riscontrati risultati simili: gli effetti collaterali più comuni della ketamina o dell'esketamina come dissociazione, nausea, mal di testa, aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca si sono rivelati generalmente lievi e transitori (Nikayin et al., 2022). Inoltre, nei *trial* clinici che prevedono l'uso dell'esketamina le compromissioni cognitive a lungo termine, che di solito si riscontrano a dosi elevate di ketamina, sono state assenti, suggerendo che, quando utilizzata con dosi appropriate, non vi sia un rischio elevato di compromissione cognitiva (Nikayin et al., 2022). Anche nella *review* di Smith-Apeldoorn et al. (2022) gli eventi avversi riscontrati sono stati lievi e transitori; la compromissione cognitiva e la dipendenza sono molto rare come anche problemi renali e urinari gravi. Infine, sintomi quali tossicità urologica, epatotossicità, deficit cognitivi e rischi di dipendenza associati ad un uso ripetuto di ketamina in pazienti con dolore cronico o in casi di uso ricreativo, non sono stati riscontrati negli studi con pazienti depressi o suicidari, probabilmente per i dosaggi relativamente bassi sia in termini di quantità che di frequenza (Smith-Apeldoorn et al., 2022).

Nonostante ciò, gli autori sottolineano la necessità di un uso cauto della ketamina date le numerose incertezze riguardo gli effetti a lungo termine del trattamento (Smith-Apeldoorn et al., 2022).

In generale possiamo dire che la ketamina così come l'esketamina sono ben tollerate dai pazienti e risultano essere dei farmaci sicuri, ma sono necessari ulteriori studi che indaghino i suoi possibili effetti avversi nel lungo termine.

## CONCLUSIONI

Dall'analisi della letteratura presentata in questo elaborato, emerge che solo l'efficacia immediata della ketamina e della (S)-ketamina è stata dimostrata da molteplici studi (Lengvenyte et al., 2021).

Infatti, la ketamina endovenosa è efficace sia per la sintomatologia depressiva che per quella suicidaria nel breve termine ed entro 7 giorni dalla somministrazione. Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine non vi sono risultati coerenti e sembrerebbe che dosi ripetute siano più efficaci rispetto alla somministrazione di una singola dose. Invece, nel caso della (S)-ketamina intranasale, l'efficacia nel ridurre i sintomi depressivi è stata dimostrata sia nel breve che nel lungo termine dopo la somministrazione di dosi ripetute, ma ciò non si può dire per i sintomi suicidari. Infatti, nel caso di questi ultimi, l'esketamina si è rivelata efficace solo nel breve termine mentre l'efficacia a lungo termine risulta ancora poco chiara.

Si evince quindi, che la ketamina e la (S)-ketamina potrebbero avere dei benefici di breve durata nel ridurre l'ideazione suicidaria nei pazienti adulti con disturbi psichiatrici e ciò può essere utile nel colmare il divario di efficacia creato dal ritardo dei farmaci classici ad oggi utilizzati.

Inoltre, entrambi i farmaci sono generalmente ben tollerati dai pazienti e gli effetti collaterali più comunemente riscontrati sono, nella maggior parte dei casi, lievi e transitori.

È necessario prendere in considerazione diversi fattori che possono influenzare i risultati come: l'esclusione in diversi studi di partecipanti con pensieri suicidari attivi nel momento della selezione e l'utilizzo di punteggi di ideazione suicidaria nelle scale di valutazione della depressione, piuttosto che l'utilizzo di scale che misurano direttamente il comportamento suicidario. Infatti, ad oggi, gli studi con pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore forniscono dei risultati più promettenti rispetto agli studi con solo pazienti suicidari. Non è chiaro se ciò sia causato dai fattori sopra elencati o per una reale maggiore efficacia nei pazienti depressi ma non gravemente suicidari.

Nonostante questo, diversi studi hanno dimostrato una possibile indipendenza tra gli effetti antidepressivi e gli effetti antisuicidari della ketamina e, data la mancanza di trattamenti specifici per i pazienti a rischio suicidario, l'interesse scientifico riguardo queste proprietà anti-suicidarie sta avendo una crescita esponenziale.

## BIBLIOGRAFIA

Abbar M., Demattei C., El-Hage W., Llorca P. M., Samalin L., Demaricourt P., Gaillard R., Courtet P., Vaiva G., Gorwood P., Fabbro P., Jollant F. *Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial*. *BMJ*. 2022 Feb 2;376:e067194. doi:[10.1136/bmj-2021-067194](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067194). PMID: 35110300; PMCID: PMC8808464.

Ballard E.D., Ionescu D.F., Vande Voort J.L., Niciu M.J., Richards E.M., Luckenbaugh D.A., Brutsché N.E., Ameli R., Furey M.L., Zarate C.A. Jr. *Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety*. *J Psychiatr Res*. 2014 Nov;58:161-6. doi:[10.1016/j.jpsychires.2014.07.027](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.027). Epub 2014 Aug 12. PMID: 25169854; PMCID: PMC4163501.

Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4. doi:[10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9). PMID: 10686270.

Bozyski K.M., Crouse E.L., Titus-Lay E.N., Ott C.A., Nofziger J.L., Kirkwood C.K. *Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression*. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(6):567-576. doi:[10.1177/1060028019892644](https://doi.org/10.1177/1060028019892644).

Canuso C.M., Singh J.B., Fedgchin M., Alphas L., Lane R., Lim P., Pinter C., Hough D., Sanacora G., Manji H., Drevets W.C. *Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study*. *Am J Psychiatry*. 2018 Jul 1;175(7):620-630. doi:[10.1176/appi.ajp.2018.17060720](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720). Epub 2018 Apr 16. PMID: 29656663.

Centers for Disease Control and Prevention. (2024) *Suicide Prevention/Facts About Suicide*.  
From CDC: [www.cdc.gov/suicide/facts](https://www.cdc.gov/suicide/facts).

Daly E.J., Singh J.B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R.C., Thase M.E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., Drevets W.C. *Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148. doi:[10.1001/jamapsychiatry.2017.3739](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3739). PMID: 29282469; PMCID: PMC5838571.

- Daly E.J., Trivedi M.H., Janik A., Li H., Zhang Y., Li X., Lane R., Lim P., Duca A.R., Hough D., Thase M.E., Zajecka J., Winokur A., Divacka I., Fagiolini A., Cubala W.J., Bitter I., Blier P., Shelton R.C., Molero P., Manji H., Drevets W.C., Singh J.B. *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 Sep 1;76(9):893-903. doi:[10.1001/jamapsychiatry.2019.1189](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189). PMID: 31166571; PMCID: PMC6551577.
- D'Anci K.E., Uhl S., Giradi G., Martin C. *Treatments for the Prevention and Management of Suicide: A Systematic Review*. Ann Intern Med. 2019 Sep 3;171(5):334-342. doi:[10.7326/M19-0869](https://doi.org/10.7326/M19-0869). Epub 2019 Aug 27. PMID: 31450239.
- Duman R. S. *Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide*. F1000Res. 2018 May 24;7:F1000 Faculty Rev-659. doi:[10.12688/f1000research.14344.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.14344.1) PMID: 29899972; PMCID: PMC5968361.
- Fedgchin M., Trivedi M., Daly E.J., Melkote R., Lane R., Lim P., Vitagliano D., Blier P., Fava M., Liebowitz M., Ravindran A., Gaillard R., Ameen H.V.D., Preskorn S., Manji H., Hough D., Drevets W.C., Singh J.B. *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 Oct 1;22(10):616-630. doi:[10.1093/ijnp/pyz039](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039). PMID: 31290965; PMCID: PMC6822141.
- Fu D.J., Ionescu D.F., Li X., Lane R., Lim P., Sanacora G., Hough D., Manji H., Drevets W.C., Canuso C.M. *Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I)*. J Clin Psychiatry. 2020 May 12;81(3):19m13191. doi:[10.4088/JCP.19m13191](https://doi.org/10.4088/JCP.19m13191). PMID: 32412700.
- Halvorsen, M. S., Benum, K., Oddli, H. W., Stänicke, E., & McLeod, J. (2020). *How usual is treatment as usual? Experienced therapists' reflections on participation in practice-based research*. *Counselling Psychology Quarterly*, 33(1), 8–24. doi:[10.1080/09515070.2017.1397502](https://doi.org/10.1080/09515070.2017.1397502).
- Hashimoto K. *Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective*. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Oct;73(10):613-627. doi:[10.1111/pcn.12902](https://doi.org/10.1111/pcn.12902). Epub 2019 Jul 11. PMID: 31215725; PMCID: PMC6851782.
- Ionescu D.F., Swee M.B., Pavone K.J., Taylor N., Akeju O., Baer L., Nyer M., Cassano P., Mischoulon D., Alpert J.E., Brown E.N., Nock M.K., Fava M., Cusin C. *Rapid and Sustained Reductions in Current Suicidal Ideation Following Repeated Doses of Intravenous Ketamine: Secondary Analysis of an Open-Label Study*. J Clin Psychiatry. 2016 Jun;77(6):e719-25. doi:[10.4088/JCP.15m10056](https://doi.org/10.4088/JCP.15m10056). PMID: 27232360.

- Istituto Superiore di Sanità. (2024) *Salute mentale/OMS, suicidi: la dimensione del problema*.  
From ISS: [www.epicentro.iss.it/mentale/schedasuicidi](http://www.epicentro.iss.it/mentale/schedasuicidi).
- Jick H., Kaye J. A., Jick S. S. *Antidepressants and the risk of suicidal behaviors*. JAMA. 2004 Jul 21;292(3):338-43. doi:[10.1001/jama.292.3.338](https://doi.org/10.1001/jama.292.3.338). PMID: 15265848.
- Kring, A. M., & Johnson, S. L. (2023). *Psicologia clinica*. (S. M. Benvenuti, A cura di) Zanichelli.
- Lengvenyte A., Olié E., Strumila R., Navickas A., Gonzalez Pinto A., Courtet P. *Immediate and short-term efficacy of suicide-targeted interventions in suicidal individuals: A systematic review*. World J Biol Psychiatry. 2021 Nov;22(9):670-685. doi:[10.1080/15622975.2021.1907712](https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1907712). Epub 2021 Apr 21. PMID: 33783294.
- Marcatili M., Stefana A., Sala C., Conti L., Colmegna F., Clerici M., Dakanalis A. *I meccanismi antidepressivi ad azione rapida della ketamina: stato dell'arte e nuove prospettive di ricerca*. Riv Psichiatr 2022;57(2):57-66. Doi:[10.1708/3790.37737](https://doi.org/10.1708/3790.37737).
- Martinotti G., Vita A., Fagiolini A., Maina G., Bertolino A., Dell'Osso B., Siracusano A., Clerici M., Bellomo A., Sani G., d'Andrea G., Chiaie R.D., Conca A., Barlati S., Di Lorenzo G., De Fazio P., De Filippis S., Nicolò G., Rosso G., Valchera A., Nucifora D., Di Mauro S., Bassetti R., Martiadis V., Olivola M., Belletti S., Andriola I., Di Nicola M., Pettorruso M., McIntyre R.S., di Giannantonio M.; REAL-ESK Study Group. *Real-world experience of esketamine use to manage treatment-resistant depression: A multicentric study on safety and effectiveness (REAL-ESK study)*. J Affect Disord. 2022 Dec 15;319:646-654. doi:[10.1016/j.jad.2022.09.043](https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.043). Epub 2022 Sep 24. PMID: 36167246.
- Moghaddam B., Adams B., Verma A., Daly D. *Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex*. J Neurosci. 1997 Apr 15;17(8):2921-7. Doi:[10.1523/JNEUROSCI.17-08-02921.1997](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02921.1997) PMID: 9092613; PMCID: PMC6573099.
- Nikayin S., Murphy E., Krystal J.H., Wilkinson S.T. *Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression*. Expert Opin Drug Saf. 2022 Jun;21(6):777-787. doi:[10.1080/14740338.2022.2066651](https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2066651). Epub 2022 Apr 19. PMID: 35416105.
- Padoani W., Marini M., Pavan L. (2002). Attualità in tema di prevenzione e trattamento del comportamento suicidario. *Journal of Psychopathology*. [old.jpsychopathol.it](http://old.jpsychopathol.it).

- Pettorruso M., Guidotti R., d'Andrea G., De Risio L., D'Andrea A., Chiappini S., Carullo R., Barlati S., Zanardi R., Rosso G., De Filippis S., Di Nicola M., Andriola I., Marcatili M., Nicolò G., Martiadis V., Bassetti R., Nucifora D., De Fazio P., Rosenblat J.D., Clerici M., Maria Dell'Osso B., Vita A., Marzetti L., Sensi S.L., Di Lorenzo G., McIntyre R.S., Martinotti G.; *REAL-ESK Study Group. Predicting outcome with Intranasal Esketamine treatment: A machine-learning, three-month study in Treatment-Resistant Depression (ESK-LEARNING)*. *Psychiatry Res.* 2023 Sep;327:115378. Doi:[10.1016/j.psychres.2023.115378](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115378). Epub 2023 Jul 28. PMID: 37574600.
- Phillips J.L., Norris S., Talbot J., Birmingham M., Hatchard T., Ortiz A., Owoeye O., Batten L.A., Blier P. *Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial*. *Am J Psychiatry.* 2019 May 1;176(5):401-409. doi:[10.1176/appi.ajp.2018.18070834](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834). Epub 2019 Mar 29. PMID: 30922101.
- Popova V., Daly E.J., Trivedi M., Cooper K., Lane R., Lim P., Mazzucco C., Hough D., Thase M.E., Shelton R.C., Molero P., Vieta E., Bajbouj M., Manji H., Drevets W.C., Singh J.B. *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 Jun 1;176(6):428-438. doi:[10.1176/appi.ajp.2019.19020172](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172). Epub 2019 May 21. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2019 Aug 1;176(8):669. PMID: 31109201.
- Quotidiano on line di informazione sanitaria (2022) *Scienza e Farmaci/Depressione maggiore. Disponibile in Italia il primo farmaco spray nasale*.  
From:[https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=105320](https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=105320)
- Riggs L. M., Gould T. D. *Ketamine and the Future of Rapid-Acting Antidepressants*. *Annu Rev Clin Psychol.* 2021 May 7;17:207-231. doi: [10.1146/annurev-clinpsy-072120-014126](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072120-014126). Epub 2021 Feb 9. PMID: 33561364; PMCID: PMC8170851.
- Short B., Fong J., Galvez V., Shelker W., Loo C.K. *Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review*. *Lancet Psychiatry.* 2018 Jan;5(1):65-78. doi:[10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9). Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757132.
- Siegel A., Di Vincenzo J., Brietzke E., Gill H., Rodrigues N., Lui L., Teopiz K., Ng J., Ho R., McIntyre R., Rosenblat J. (2021). *Antisuicidal and Antidepressant Effects of Ketamine and Esketamine in Patients with Baseline Suicidal Ideation: A Systematic Review*. *Journal of Psychiatric Research.* 137. Doi:[10.1016/j.jpsychires.2021.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.009).
- Smith-Apeldoorn S.Y., Veraart J.K., Spijker J., Kamphuis J., Schoevers R.A. *Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability*. *Lancet Psychiatry.* 2022 Nov;9(11):907-921. doi:[10.1016/S2215-0366\(22\)00317-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00317-0). PMID: 36244360.
- Treccani, (n.d.). *Psicotomimetico*.  
From Treccani: [www.treccani.it/vocabolario/psicotomimetico/](http://www.treccani.it/vocabolario/psicotomimetico/)

Treccani, (n.d.). *Simpaticomimetico*.

From Treccani: [www.treccani.it/enciclopedia/simpaticomimetico\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/simpaticomimetico_(Dizionario-di-Medicina)/)

Tyler M.W., Yourish H.B., Ionescu D.F., Haggarty S.J. *Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine*. ACS Chem Neurosci. 2017 Jun 21;8(6):1122-1134. doi:[10.1021/acchemneuro.7b00074](https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00074). Epub 2017 Apr 21. PMID: 28418641.

U.S. Department of Veterans Affairs. (2022) *Health care/MIRECC/15: WHO BIC*  
From VA.gov: [www.mirecc.va.gov](http://www.mirecc.va.gov).

U.S. Food & Drug Administration (2023) *Human Drug Compounding/FDA warns patients and health care providers about potential risks associated with compounded ketamine products, including oral formulations, for the treatment of psychiatric disorders*.  
From:<https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-warns-patients-and-health-care-providers-about-potential-risks-associated-compounded-ketamine>

Wilkinson S.T., Ballard E.D., Bloch M.H., Mathew S.J., Murrough J.W., Feder A., Sos P., Wang G., Zarate C.A. Jr, Sanacora G. *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 Feb 1;175(2):150-158. doi:[10.1176/appi.ajp.2017.17040472](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472). Epub 2017 Oct 3. PMID: 28969441; PMCID: PMC5794524.

Zanos P., Gould T.D. *Mechanisms of ketamine action as an antidepressant*. Mol Psychiatry. 2018 Apr;23(4):801-811. doi:[10.1038/mp.2017.255](https://doi.org/10.1038/mp.2017.255). Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532791; PMCID: PMC5999402.

Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J., et al. *A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression*. Arch Gen Psychiatry. 2006; 63(8):856–864. doi:[10.1001/archpsyc.63.8.856](https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856)