



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้เคตามีน และเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

Efficacy and Safety of Ketamine and Esketamine for the Treatment of Major Depressive Disorder

วนิดา รัตนสุมาวงศ์*, พิชัย อิกุฐิสกุล**

Wanida Rattanasumawong*, Pichai Ittasakul**

* กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

** ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

* Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklao Hospital

** Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

บทคัดย่อ

ที่มาของความสำคัญ เคตามีน (Ketamine) และอนุพันธ์เอสเคตามีน (Esketamine) ได้รับการยอมรับและนำมาศึกษาวิจัยเพื่อการรักษาโรคซึมเศร้า ล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้เอสเคตามีน รูปแบบสเปรย์พ่นจมูก (nasal spray) นำมาใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา ได้ โดยให้ใช้เอสเคตามีนคู่กับการใช้ยาต้านเศร้ารูปแบบรับประทาน อย่างไรก็ตามการศึกษาระยะสั้นในเรื่องการให้เคตามีนและเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร่ายังมีจำกัด **วัตถุประสงค์** เพื่อทบทวนงานวิจัยที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในเรื่องประสิทธิผล (efficacy) ความปลอดภัย (safety) และข้อควรระวัง ทั้งระยะสั้นและระยะยาว ของการใช้เคตามีนและเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

วิธีการศึกษา ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ เคตามีน และเอสเคตามีนในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าโดยใช้วิธีการสืบค้นผ่านฐานข้อมูล MEDLINE, Embase, PubMed, and the Cochrane Library ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2019 โดยใช้คำสำคัญคือ Ketamine, Esketamine, Arketamine, Treatment resistant depression

ผลการศึกษา จากการรวบรวมการศึกษาระยะสั้นพบว่า เคตามีนและเอสเคตามีนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า และมีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา ทั้งนี้ความสามารถการออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วยังให้ผลดีต่อกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและมีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตาย เอสเคตามีนซึ่งมีการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับเคตามีนแต่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์สูงกว่า มีผลข้างเคียงน้อยกว่า เอสเคตามีนได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาโดยมีหลักฐานในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย ผ่านการศึกษาหลักทั้งสิ้น 29 งานวิจัย อย่างไรก็ตาม ขณะนี้เอสเคตามีนยังอยู่ในช่วงการติดตามประสิทธิภาพการรักษาในระยะยาวและเรื่องความปลอดภัยหลังจากการได้รับอนุมัติโดยมีระยะสามปีหลังจากที่ได้รับการอนุมัติ ทั้งนี้จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบว่าเอสเคตามีนส่งผลกระทบต่อระบบประสาทที่ชัดเจน แต่พบว่ามีผลกระทบต่อไม่รุนแรงมากกว่าการให้ยาต้านเศร้ากับยาหลอก ผลกระทบส่วนใหญ่ดีขึ้นภายในหนึ่งวัน

สรุป การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าเคตามีน และ เอสเคตามีนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า ทั้งนี้การศึกษายังมีจำกัดทั้งในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

คำสำคัญ เคตามีน เอสเคตามีน โรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา

Corresponding author: พิชัย อิกุฐิสกุล

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2563; 65(2): 179-190

ABSTRACT

Background : Accumulated data have confirmed ketamine's and Esketamine's antidepressant effects. On March 2019 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved esketamine nasal spray in conjunction with an oral antidepressant for treatment resistant depression (TRD). However, as it is used in the real world, more data will be required.

Objective : This paper will shortly review current data focused on the efficacy and safety of Ketamine and Esketamine as a treatment for TRD.

Methods : A literature search was conducted using the following databases: MEDLINE, Embase, PubMed, and the Cochrane Library for articles published between 2000-2019. The search was limited to articles written in English and Thai languages, using keywords: Ketamine, Esketamine, Arketamine, Treatment resistant depression.

Result : Ketamine and Esketamine appear to be effective treatments when combined with oral antidepressants in patients with TRD. The special effect of esketamine is rapid onset of antidepressant activity; a significant benefit for high-risk suicidal patients. Esketamine, an enantiomer of ketamine, works as a more potent NMDA receptor antagonist. Moreover, a number of studies have suggested that esketamine has lower side effects than Ketamine. Evidence underpinning esketamine's FDA approval (based on 29 studies) shows greater efficacy than currently available adjunctive medications. However, the FDA asked for 3 years follow-up from esketamine trials and implemented a risk and benefit assessment. More adverse events were reported from esketamine when compared with placebo, but generally most of the adverse events resolved the same day.

Conclusion : Ketamine and Esketamine show great benefit and may be an alternative medication for TRD. However, future study should be conducted to gather more data to address safety, efficacy and tolerability.

Keywords : Ketamine, Esketamine, treatment resistance depression, TRD

Corresponding author: Pichai Ittasakul

J Psychiatr Assoc Thailand 2020; 65(2): 179-190

บทนำ

ในปี พ.ศ. 2562 ที่ผ่านมา องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ได้อนุมัติเอสเคตามีน (Esketamine) ในรูปแบบสเปรย์พ่นจมูก (nasal spray) ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าแบบต้องต่อการรักษา (TRD) ได้ โดยให้ใช้เอสเคตามีนคู่กับการใช้ยาต้านเศร้ารูปแบบรับประทาน ในส่วนของรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกนั้น ได้รับการยอมรับว่าสามารถออกฤทธิ์รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพการดูแลมากกว่าแบบรับประทานผ่านทางปาก²

เคตามีน (Ketamine) โดยเคตามีนเป็นสารที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย และได้รับการยอมรับให้เป็นยานำสลบ โดยใช้ในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ เคตามีน หรือ ยาเคยงได้รับการกล่าวขานในแง่ของยาที่มีฤทธิ์ก่อให้เกิดการเสพติด³ โดยจัดอยู่ในกลุ่มของวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทประเภท 2 (ลำดับที่ 35) ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขฉบับที่ 106 (พ.ศ. 2541)

โดยทั่วไปเคตามีน รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะออกฤทธิ์ภายใน 1-5 นาที หากใช้เป็นยาสลบจะออกฤทธิ์ยาวนานประมาณ 30 นาที แต่ผลข้างเคียงของเคตามีนสามารถอยู่ได้ถึง 80-100 นาที โดยพบว่าอาการเพื่อฝัน ภาพหลอน มักจะเกิดขึ้น ในช่วงประมาณ 30-40 หลังจากฉีดเคตามีน และมักจะหายไป ประมาณ 80 นาทีหลังจากฉีดเคตามีน ผลข้างเคียงระยะสั้นของเคตามีน เช่น การเกิดการรับรู้ที่ผิดปกติ (perceptual disturbance) มีความรู้สึกมีความสุขมากกว่าปกติ (euphoria) เวียนศีรษะ ความดันโลหิตสูงกว่าปกติ และเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ (increase libido)⁴ ส่วนใหญ่ผลข้างเคียงเหล่านี้มักหายไปภายใน 80 นาทีหลังจากได้รับเคตามีน ผลกระทบในระยะยาวจากการใช้เคตามีน เช่น การเกิดผลกระทบต่อกระเพาะปัสสาวะ ผลกระทบต่อแบบแผนความคิดและการจัดการปัญหา

(cognitive and executive function) ผลกระทบต่อด้านนอกจากนี้ยังมีผลให้เกิดการเสพติดได้⁵

เคตามีนที่รู้จักกันในเชิง การเสพติดมีอีกชื่อที่นิยมคือ “Special K” เป็นสารที่นิยมในกลุ่ม “club drugs” เมื่อได้รับเคตามีน ผู้ใช้จะเกิดความสุข และ เบาสบายจากงานวิจัยในสัตว์ทดลอง พบว่าผลจากความสุขและเบาสบายนี้ทำให้เกิดความต้องการอย่างรุนแรงที่จะได้รับเคตามีนต่อ ผ่านกลไกการเสริมแรงทางบวก (positive reinforce) รวมทั้งยังส่งผลต่อสมองส่วนกลางกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสาร โดปามีน (dopamine) ในระดับสูงจากผลกระทบเหล่านี้ทำให้ผู้ใช้จำนวนหนึ่งมีโอกาสที่จะเข้าสู่การเสพติด ในเวลาต่อมาได้⁶

เคตามีนสามารถแบ่งออกมาเป็น นอนูพันธ์ (enantiomer) ที่คล้ายคลึงกันได้หลายรูปแบบ สองรูปแบบที่แพร่หลาย คือ เอสเคตามีน และ อาร์เคตามีน (Arketamine)⁵ ในส่วนของเอสเคตามีนการศึกษาช่วงแรก พบว่า การออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับเคตามีน แต่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ในการนำสลบสูงกว่าเคตามีน 2 เท่า สามารถจับกับ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ได้แน่นอนกว่าอาร์เคตามีน ขับออกจากร่างกายได้รวดเร็วมากกว่าเคตามีนและอาร์เคตามีน มีผลข้างเคียงในส่วนของความอ่อนเพลีย (dizziness) ง่วงนอน (drowsiness) และผลต่อความรู้สึกตัวที่ผิดปกติน้อยกว่า (dissociative, psychotomimetic effect)² อย่างไรก็ตามพบว่าเอสเคตามีนมีผลต่อ dopamine transporter มากกว่าอาร์เคตามีนถึง 8 เท่า ทำให้เอสเคตามีนมีความเสี่ยงต่อการเสพติดมากกว่าหากได้รับปริมาณยาที่สูง อย่างไรก็ตามการศึกษาในช่วงหลังในสัตว์ทดลองพบว่าอาร์เคตามีนมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า เช่นกัน บางการศึกษาพบว่าอาร์เคตามีนมีประสิทธิภาพเหนือกว่าเอสเคตามีน และยังมีผลข้างเคียงน้อยกว่าอีกด้วย⁷

กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของ เอสเคตามีน คือ เป็น the N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist จากกลไกนี้ส่งผลให้เกิดข้อดีในการนำมาใช้รักษาโรคซึมเศร้า คือ ช่วยให้เซลล์ประสาทในสมองที่เหี่ยวของผู้ป่วยกลับมาทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นได้อย่างรวดเร็ว¹ ส่งผลให้อาการที่รุนแรงเรื้อรังและไม่ตอบสนองต่อกลไกการรักษาอื่น สามารถกลับมาดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว โดยพบว่า การได้รับเอสเคตามีนแค่เพียงครั้งแรกก็สามารถให้ผลลดอาการซึมเศร้าได้อย่างชัดเจน^{8,9}

สำหรับการรักษาโรคซึมเศร้า กลไกการรักษาของด้านเศร้าส่วนใหญ่ จะออกฤทธิ์ผ่านทาง monoamine neurotransmitters ซึ่งมีมาในระยะยาวนานกว่า 50 ปี แต่จากรายงานการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-30 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้รับยาต้านเศร้าหลายตัวที่แตกต่างกันไปในระยะเวลาที่เหมาะสมแล้วก็ตาม^{3, 10} ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่มโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา (treatment resistant depression) อย่างไรก็ตามงานวิจัย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้านอกจากมีความไม่สมดุลของกลไก monoamine neurotransmitters กลไกของสารสื่อประสาท glutamate ก็เป็นกลไกหลักส่วนหนึ่งด้วย โดยอธิบายผ่าน NMDA receptors (NMDAR) ดังนั้นจึงเป็นที่มาของ เคตามีนและเอสเคตามีน ที่ออกฤทธิ์เป็น NMDAR antagonist ที่จะสามารถลดอาการซึมเศร้าได้นั้นเอง¹¹ นอกจากนี้ ข้อจำกัดของยาต้านเศร้าที่ผ่านทางกลไก monoamine neurotransmitters คือ การรักษาต้องรอรระยะเวลาหลายสัปดาห์กว่าจะได้ผลชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนที่มีอาการซึมเศร้ารุนแรง หรือฆ่าตัวตายมีโอกาสมากขึ้นเนื่องจากต้องรอรระยะเวลาให้ยาออกฤทธิ์ ข้อจำกัดของการรักษาเหล่านี้มีมาในระยะยาวนาน^{3, 12} พบว่ากลไกการรักษาของยาต้านเศรราย่ำอยู่กับกลไกการออกฤทธิ์ของยารูปแบบ

เดิมมา ในระยะ 20-30 จึงมีความหวังอย่างมากว่า เอสเคตามีนสามารถลดช่องว่างดังกล่าวได้

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนงานวิจัยที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ ในเรื่องประสิทธิผล (efficacy) ความปลอดภัย (safety) และข้อควรระวัง ทั้งระยะสั้นและระยะยาว ของการใช้เคตามีนและเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

วิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ เคตามีน และเอสเคตามีนในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า โดยใช้วิธีการสืบค้นผ่านฐานข้อมูล MEDLINE, Embase, PubMed, and the Cochrane Library ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000-2019 โดยใช้คำสำคัญคือ Ketamine, Esketamine, Arketamine, Treatment resistant depression ผู้นิพนธ์ได้วิเคราะห์ สังเคราะห์และนำมาเรียบเรียงให้ เป็นบทความภาษาไทย

ผลการศึกษา

หลักฐานเชิงวิชาการเรื่องประสิทธิผลการรักษาโรคซึมเศร้า (Evidence of effectiveness)

1. เคตามีน

1.1 เคตามีนรูปแบบการให้ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous ketamine)

การศึกษาโดยใช้เคตามีนเพื่อรักษาโรคซึมเศร้า โดยผ่านทางหลอดเลือดดำ แบบ randomized controlled clinical trial มีครั้งแรก ในปี ค.ศ. 2000 การศึกษานี้แบ่งกลุ่มผู้ที่มีโรคซึมเศร้าที่หยุดยาด้านเศร้ามามากกว่า 2 สัปดาห์แล้ว ออกเป็นสองกลุ่ม โดยกลุ่มแรก จะได้รับนำเกลือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่สองซึ่งได้รับ เคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม การให้ยามีสองครั้งในหนึ่งสัปดาห์ ผลงานวิจัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับเคตามีนมีอาการของโรคซึมเศร้าดีขึ้น แต่ผล

การรักษาคงอยู่แค่ชั่วคราวเท่านั้น การศึกษาต่อมาได้ให้เคตามีนเปรียบเทียบกับน้ำเกลือ โดยมีการให้หกครั้งในระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับเคตามีนมีผลการรักษาที่ดีกว่าอย่างชัดเจน ในปัจจุบันจากการศึกษาขนาดใหญ่พบว่าอัตราการตอบสนองของการรักษาโรคซึมเศร้าของผู้ที่ได้รับเคตามีนทางหลอดเลือดดำอยู่ที่ร้อยละ 40-90⁴

ในประเทศไทยได้มีการศึกษาการประสิทธิผลของการใช้เคตามีนทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) ในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงซึมเศร้า (major depressive episode) จำนวน 6 ราย เทียบกับกลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียว จำนวน 6 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับเคตามีนร่วมด้วยอาการซึมเศร้าดีขึ้นเร็วกว่า^{4, 11, 13} และเมื่อได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าไปแล้ว 6 ครั้ง มีอัตราการหายจากโรคสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคตามีน¹⁴ แต่อย่างไรก็ดี ในการศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ จำนวนประชากรที่ศึกษาค่อนข้างน้อย

1.2 เคตามีนรูปแบบการให้แบบสเปรย์พ่นจมูก (Intranasal ketamine)

การศึกษาวิจัยโดยใช้เคตามีนเพื่อรักษาโรคซึมเศร้าโดยผ่านทางสเปรย์พ่นจมูก แบบ randomized controlled clinical trial มีครั้งแรก ในปี ค.ศ.2014 จากการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้าอยู่ที่ 44% อย่างไรก็ตามพบว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีผลข้างเคียงที่รุนแรงมากกว่าการให้ในรูปแบบหลอดเลือดดำ จึงไม่เป็นที่นิยมมากนัก ในรูปแบบการให้เคตามีนแบบสเปรย์พ่นจมูก¹⁵

2. เอสเคตามีน

การอนุมัติเอสเคตามีนว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) มาจากงานวิจัยหลัก 29 งานวิจัย¹² โดยแบ่งเป็น

การศึกษาวิจัยในระยะ (phase) ที่ 1 จำนวน 19 งานวิจัย การศึกษาในระยะ ที่ 2 จำนวน 4 งานวิจัย และการศึกษาในระยะที่ 3 จำนวน 6 งานวิจัย โดยยังเหลืออีกหนึ่งงานวิจัยในระยะ ที่ 3 รอเสร็จสิ้นในอีก 3 ปีข้างหน้า (รายละเอียดส่วนหนึ่งใน ตารางที่ 1, 2)

ตารางที่ 1 การศึกษาการใช้เอสเคตามีนในโรคซึมเศร้า (Phase II)

รูปแบบการศึกษา	ตัวอย่างที่ใช้เปรียบเทียบกับ	ลักษณะประชากร	จำนวนประชากร	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
RCT, 5 แขนง, ขนาดยาคงที่, Acute phase	เอสเคตามีน 14 มิลลิกรัม vs. 28 มิลลิกรัม vs. 56 มิลลิกรัม vs. 84 มิลลิกรัม vs. ยาหลอก	โรคซึมเศร้าที่ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥ 2 ชนิด	108	คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์ เมื่อใช้ขนาดยา 28,56,84 มิลลิกรัม	16
RCT, 2 แขนง, ขนาดยาคงที่	84 มิลลิกรัมเอสเคตามีน vs ยาหลอก	โรคซึมเศร้าที่มีความติดร่าตัวตาย	66	คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นภายใน 4 ชั่วโมง	1

Abbreviations: RCT = randomized controlled trial; MADRS= Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total score; หมายเหตุ: เกณฑ์การคัดออกของการศึกษาวิจัยทุกการศึกษาข้างต้น คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการทางจิต (psychosis)

ตารางที่ 2 การศึกษาการใช้เอสเคตามีนในโรคมึนเศร้า (Phase III)

รูปแบบการศึกษา	ตัวอย่างที่ใช้เปรียบเทียบ	ลักษณะประชากร	จำนวนประชากร	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
RCT, 3 แขนง, ขนาดยาคงที่, Acute phase	เอสเคตามีน 56 mg + ยาต้านเศร้า vs เอสเคตามีน 84 mg + ยาต้านเศร้า vs. ยาต้านเศร้า + ยาหลอก	โรคมึนเศร้าที่ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥ 5 ชนิด	346	- คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นที่ 4 สัปดาห์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ - ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องอาการที่ดีขึ้น	2
RCT, 2 แขนง, ขนาดยาไม่คงที่, Acute phase	เอสเคตามีน+ ยาต้านเศร้า vs ยาต้านเศร้า+ ยาหลอก	โรคมึนเศร้าที่ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥5 ชนิด	227	คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 4 สัปดาห์	17
RCT, 2 แขนง, ขนาดยาไม่คงที่, Acute phase	เอสเคตามีน+ ยาต้านเศร้า vs ยาต้านเศร้า+ ยาหลอก	โรคมึนเศร้าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และ ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥8 ชนิด	139	คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นที่ 4 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	16
RCT, 4 แขนง, ขนาดยาไม่คงที่, Maintenance phase	เอสเคตามีน หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ไปเรื่อยๆ VS เอสเคตามีนหนึ่งครั้งต่อสองสัปดาห์ VS ยาหลอกหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ VS VS ยาหลอกหนึ่งครั้งต่อสองสัปดาห์	โรคมึนเศร้าที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเอสเคตามีนในช่วงแรกแล้ว (remission) และมีประวัติล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า 5 ≥ AD ไม่ได้รับ ECT ในการรักษาครั้งนี้	718	- กลุ่มที่ได้รับเอสเคตามีนทั้งสองกลุ่มสามารถยึดระยะเวลาการกลับมาของโรคได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ	18
ศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มเดียว, ยาไม่คงที่, Maintenance phase	ยาต้านเศร้า+ เอสเคตามีน สองครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาสี่สัปดาห์จากนั้น ลดลงเหลือหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ในระยะเวลาสี่สัปดาห์ หลังจากนั้น หนึ่งครั้งต่อสองสัปดาห์ ในระยะเวลา 44 สัปดาห์ และหยุดยา หลังจากนั้นติดตามผู้เข้าร่วมงานวิจัยหลังจากหยุดยา ในระยะเวลาสี่สัปดาห์	โรคมึนเศร้าที่ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥ 2 ชนิด	802	- ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในส่วน cognition, cystitis - ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่อง อาการถอนยา (withdrawal)	19
ศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มเดียวการให้ยาแบบไม่คงที่	ยาต้านเศร้า+ เอสเคตามีน สองครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาสี่สัปดาห์จากนั้น ลดลงเหลือหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ในระยะเวลาสี่สัปดาห์ หลังจากนั้น หนึ่งครั้งสัปดาห์หรือหนึ่งครั้งต่อสองสัปดาห์ ขึ้นกับค่า CGI-S ของผู้เข้าร่วมงานวิจัย	โรคมึนเศร้าที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเอสเคตามีนในช่วงแรกแล้ว(remission)	1,150	ไม่พบอาการข้างเคียงหรือผลกระทบที่รุนแรงในช่วง 3-5 ปีแรกหลังจากการใช้	19
RCT, 2 แขนง, ขนาดยาไม่คงที่, Acute phase	เอสเคตามีน+ ยาต้านเศร้า vs ยาต้านเศร้า+ ยาหลอก	โรคมึนเศร้าที่ล้มเหลวต่อยาต้านเศร้า ≥5 ชนิด	234	- คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 4 สัปดาห์	19, 7
RCT, 4 แขนง ให้เพิ่มหลังจากที่ผู้เข้าร่วมวิจัยตอบสนองกับยาต้านเศร้าแล้ว	เอสเคตามีน 28 mg vs. 56 mg vs. 84 mg vs. ยาหลอก	โรคมึนเศร้าที่ตอบสนองต่อการรักษาต่อยาต้านเศร้า และไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคมึนเศร้าที่ติดต่อการรักษา	183	- คะแนน MADRS เปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 4 สัปดาห์	19, 7

Abbreviations: RCT = randomized controlled trial; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total score;; CGI-S = Clinical Global Impression-Severity scale total score. หมายเหตุ: เกณฑ์การคัดออกของการศึกษาวิจัยทุกการศึกษาข้างต้น คือ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการทางจิต (psychosis)

การศึกษาระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยแบบ randomized placebo controlled trials มีทั้งหมด 6 งานวิจัยแบ่งออกเป็น งานวิจัยที่มีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพผลข้างเคียงของเอสเคตามีนระยะสั้น 3 งานวิจัย (หนึ่งในสามงานวิจัย ศึกษาในกลุ่ม ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี)²⁰ งานวิจัยซึ่งมีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้าระยะยาวผลข้างเคียง (maintenance treatment) 3 งานวิจัย หนึ่งในงานวิจัยระยะยาวยังไม่เสร็จสิ้น

การศึกษาแรกที่ได้รับ ความสนใจอย่างแพร่หลายที่มียุทธศาสตร์ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาแจนเซน (Janssen) ในการศึกษาผู้เข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษา อายุน้อยกว่า 65 ปี การศึกษาได้แบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ ยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกขนาด 56 หรือ 84 มิลลิกรัม สองครั้งต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกลุ่มที่สองซึ่งได้รับยาต้านเศร้าร่วมกับยาหลอก ในระยะเวลาสี่สัปดาห์ สองการศึกษาในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยอายุน้อยกว่า 65 ปี^{1, 16, 18} ซึ่งมีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพผลกระทบบ้างเคียงของเอสเคตามีนระยะสั้น พบว่า ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกมีอาการของโรคซึมเศร้ามลดลงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญที่ ระดับการให้ยาที่ 56 และ 84 มิลลิกรัมรวมทั้งค่าคะแนนที่วัดจาก Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ก็ลดลงมากกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน^{1, 16, 18} อย่างไรก็ตามหนึ่งในการศึกษา ซึ่งศึกษาในกลุ่มอายุมากกว่า 65 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกมีอาการของโรคซึมเศร้ามลดลงกว่าอีกกลุ่ม

แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวัดผลจากค่าคะแนน MADRS²⁰

ในการศึกษาประสิทธิภาพของเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้าในระยะยาว พบว่า การให้ยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกสามารถยืดระยะเวลาการกลับมาของโรค (relapse) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูก สามารถลดการกลับมาของโรคได้ถึงร้อยละ 51 ในระยะเวลา 16 สัปดาห์⁹

หลักฐานเชิงวิชาการเรื่องข้อจำกัดและความปลอดภัย (Evidence of safety)

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบพบว่าผลของการศึกษาเอสเคตามีนในเรื่องความเสี่ยงและความปลอดภัยยังมีจำกัดอย่างมากและยังเป็นที่น่ากังวล โดยเฉพาะผลต่อเซลล์ประสาท (neurotoxicity), ผลต่อแบบแผนความคิดและการจัดการปัญหา (cognitive dysfunction²¹), ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events), ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ (uropathic effects), ผลต่อระบบสมอง ความคิด และพฤติกรรม (mental status, psychotomimetic effects)^{3, 7, 17, 21} รวมทั้งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดการเสพติด (addictive potential)²² อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า เอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกสามารถพบผลข้างเคียง ได้ดังนี้

1. ผลข้างเคียงระยะสั้น

ในการศึกษาผลข้างเคียงระยะสั้นจากเอสเคตามีนที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้า 7 การศึกษา^{7, 23} พบอาการที่เกิดขึ้น (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงระยะสั้นจากการใช้เอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูกเพื่อการรักษาโรคซึมเศร้า

อาการ	ร้อยละความถี่ที่พบ
วิงเวียน (dizziness)	20.4-39.0
คลื่นไส้ อาเจียน (nausea)	16.0-37.1
การรับรู้สภาพแวดล้อมแปลกไป (dissociative)	11.1-31.4
ปวดศีรษะ (headache)	12.5-31.4
การรับรู้รสชาติแปลกไป (dysgeusia)	5.6-31.4
วิงเวียนศีรษะแบบบ้านหมุน (vertigo)	11.1-26.1
ง่วง หาวนอน (somnia)	11.4-21.1
คลื่นไส้ อาเจียน (vomiting)	6.6-20.0
รู้สึกเหมือนโดนของแหลมทิ่ม (paresthesia)	5.6-17.1
ไวต่อการรับรสน้อยลง (oral hypoesthesia)	6.9-13.2
ความดันโลหิตสูงกว่าปกติ (increase blood pressure)	6.6-12.5
วิตกกังวล (anxiety)	2.8-17.1

หนึ่งในการศึกษาขนาดใหญ่ ซึ่งเก็บกลุ่มตัวอย่างถึง 2,765 ราย พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับยาต้านเศร้าร่วมกับเอสเคตามีนรูปแบบสเปรย์พ่นจมูก กับยาต้านเศร้าร่วมกับยาหลอก โดยวัดผลอาการผลข้างเคียง ตามที่แสดงในตารางที่ 4 พบว่า กลุ่มที่ได้รับเอสเคตามีนมีผลข้างเคียงระยะสั้นมากกว่า^{23, 24} โดยมีอาการตามทีแสดงในตารางที่ 5 ทั้งนี้ผู้ที่ได้รับเอสเคตามีนอาจมีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตที่สูงขึ้น แต่ไม่พบว่าเกิดอันตรายรุนแรง มีการรับรู้สิ่งแวดล้อมที่ผิดไป แต่อาการดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง และยังไม่พบว่าส่งผลต่อการติดเอสเคตามีนหรือสารเสพติดอื่นที่ชัดเจน^{7, 23}

ตารางที่ 4 หัวข้อการวัดผลในการศึกษาผลข้างเคียงของการใช้เอสเคตามีนร่วมกับยาต้านเศร้าเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาต้านเศร้ากับยาหลอก

หัวข้อ	แบบประเมินที่ใช้ในการวัด
ความคิดฆ่าตัวตาย หรือ พฤติกรรมฆ่าตัวตาย (suicidal ideation/behavior)	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
การรับรู้สิ่งแวดล้อมที่ผิดไป (dissociation)	Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS)
อาการทางจิต (psychosis)	Brief Psychiatric Rating Scale Positive Symptoms Subscale (BPRS+)
อาการง่วง หาวนอน(sedation)	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S)
ผลกระทบต่อความคิดและการจัดการปัญหา (cognition)	Cogstate Battery, HVLT-R
ผลกระทบต่อโพรงจมูก (nasal tolerability)	Nasal Symptom Questionnaire (NSQ)
ผลกระทบต่อการรับรู้กลิ่น (sense of smell)	University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)
ผลกระทบต่อระบบทางเดินปัสสาวะ(interstitial cystitis)	Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS)
อาการถอนยา (withdrawal symptoms)	Physician Withdrawal Checklist (PWC-20)

ที่มา: U.S. FDA Joint Advisory Committee กุมภาพันธ์ 12, 2019

ตารางที่ 5 ผลการศึกษาผลกระทบและผลข้างเคียงระยะสั้น ของการใช้เอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

	การศึกษาแบบ RCT		การศึกษา clinical trials
	เอสเคตามีน ร่วมกับยาต้านเศร้า (จำนวน 571 ราย)	ยาด้านเศร้า ร่วมกับยาหลอก (จำนวน 486 ราย)	เอสเคตามีน ร่วมกับยาต้านเศร้า (จำนวน 1,708 ราย)
จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่เกิดผลข้างเคียง	69 (12.1)	18 (3.7)	252 (14.8)
การรับรู้สิ่งแวดล้อมที่ผิดไป (dissociation)	2.3	0	2.2
วิงเวียนศีรษะแบบบ้านหมุน (vertigo)	2.3	0	1.6
อาการวิงเวียน (dizziness)	1.4	0.2	1.5
การรับรู้รสชาติแปลกไป (dysgeusia)	1.2	0	1.1
อาการคลื่นไส้ (nausea)	1.1	0	1.3
ปวดศีรษะ (headache)	0.9	0.8	1.2
วิตกกังวล (anxiety)	0.9	0.4	1.2

ที่มา: U.S. FDA Joint Advisory Committee กุมภาพันธ์ 12, 2019

งานวิจัยอื่นที่มีการเปรียบเทียบการใช้เอสเคตามีน มีผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน โดยพบว่า กลุ่มเอสเคตามีนมีผลข้างเคียงระยะสั้นมากกว่า อาการที่พบได้แก่ การได้รับรสชาติที่แปลกออกไป (dysgeusia, taste distortion) วิงเวียนศีรษะ บ้านหมุน (vertigo) อาการแพ้ผื่น การรับรู้สิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไป (dissociative) ง่วงนอน (somnolence, drowsiness) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับเอสเคตามีนร่วมมีอาการเบื้องต้นร้อยละ 27 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ที่มีอัตราการเกิดอาการเบื้องต้นร้อยละ 7 อาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่รุนแรงมากนัก และอาการหายไปภายในวันที่ได้รับยา⁷

ผลข้างเคียงระยะสั้นจากการใช้เป็นยารักษาโรคซึมเศร้าจากเอสเคตามีนมีลักษณะคล้ายคลึงกับเคตามีน แต่ผลจากเคตามีนจะส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะ (headache) วิงเวียน (dizziness) และผลต่อการรับรู้ที่ผิดปกติ (perception and psychiatric side effect) มากกว่า

2. ผลข้างเคียงระยะยาว

ปัจจุบันยังขาดผลการศึกษาในระยะยาว ในเรื่องข้อจำกัดและผลกระทบในด้านต่าง^{7,16,25} อย่างไรก็ตาม

ถึงแม้ เอสเคตามีนจะได้รับการอนุมัติอย่างเป็นทางการ แต่ก็ยังอยู่ในช่วงการศึกษาติดตามผลจากการใช้งานจริงหลังได้รับอนุมัติ ซึ่งจะใช้ระยะเวลาการติดตามประมาณสามปี จากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA)

อภิปราย

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า เคตามีน และเอสเคตามีน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะการใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา ผ่านกลไกการยับยั้ง NMDA receptor ซึ่งแตกต่างจากยาด้านซึมเศร้ากลุ่มเดิมซึ่งส่วนใหญ่ที่ออกฤทธิ์เพิ่มสารสื่อประสาทในกลุ่ม monoamine ทำให้ได้ผลการรักษาที่รวดเร็วกว่าการใช้ยากลุ่มเดิม อย่างไรก็ตามความคิดเห็นในการใช้เคตามีนและเอสเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้าเป็นไปในหลายรูปแบบ หลังจากที่ยังคงองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติเอสเคตามีนในรูปแบบสเปรย์พ่นจมูก มีทั้งส่วนที่เห็นด้วย และมีความหวังว่าเอสเคตามีนจะสามารถช่วยเหลือกลุ่มผู้ที่มีอาการซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาให้มีแนวโน้มที่ดีขึ้นได้ แต่การศึกษายังอยู่ใน

ช่วงติดตาม และยังมีจำนวนการศึกษาที่จำกัดโดยเฉพาะการศึกษาที่ติดตามในระยะยาว อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในส่วนของประสิทธิภาพการใช้เคตามีนหรือเอสเคตามีนเพื่อการรักษาอาการซึมเศร้าที่ต่อเนื่องการรักษาในผู้ป่วยไบโพลาร์

ในด้านผลข้างเคียงต่างๆ เคตามีนและเอสเคตามีนมีผลข้างเคียงระยะสั้นที่ต้องระมัดระวังและอาจจะเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา เช่น ผลต่อระบบประสาท ผลต่อแบบแผนความคิดและการจัดการปัญหา ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ ผลต่อระบบสมอง ความคิดและพฤติกรรม รวมทั้งผลต่อความเสี่ยงในการเกิดการเสพติด ซึ่งหากมีการนำยามาใช้จริง อาจจะต้องมีการติดตามผลข้างเคียงต่างๆ เหล่านี้อย่างใกล้ชิด เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ทั้งนี้ผลข้างเคียงระยะสั้นส่วนใหญ่ในการใช้ยาในคำชี้แจงว่าเป็น การเฝ้าระวัง (precaution) ในส่วนข้อบ่งชี้ห้ามใช้ที่ชัดเจน (contraindications) คือ การที่ผู้ป่วยมีประวัติเส้นเลือดในสมองแตก (history of intracerebral hemorrhage), มีประวัติภาวะโป่งพอง (history of aneurysmal vascular disease) ของเส้นเลือดหัวใจหรือเส้นเอออร์ตา (aorta) หรือ มีประวัติภาวะอาการแพ้อย่างรุนแรงต่อ เคตามีน หรือ อนุพันธ์เคตามีน

ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการหนึ่ง คือ การศึกษาการใช้ยาเคตามีน และเอสเคตามีน จะทำในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคซึมเศร้าเท่านั้น ยังขาดการศึกษาในประชากรที่อาจมีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น โรควิตกกังวล โรคบุคลิกภาพผิดปกติ มีประวัติการใช้ยาหรือสารเสพติด ซึ่งโรคร่วมเหล่านี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ดังนั้นข้อมูลเกี่ยวกับการนำเคตามีน และเอสเคตามีนมาใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ยังมีจำนวนน้อย และในทัศนะของผู้เขียนหากผู้ป่วยมีโรคร่วมเหล่านี้ การทำเคตามีน และเอสเคตามีนมาใช้ ต้องอยู่ภายใต้การซึ่งระหว่างประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ และผลเสียที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยด้วย

มีหลายกลุ่มที่มีความคิดเห็นว่า เอสเคตามีนได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาอย่างรวดเร็วเกินไป สถาบันศึกษาเกี่ยวกับการเสพติดหลายแห่งมีความเห็นในทิศทางที่ควรระมัดระวังในเรื่องการอนุมัติ โดยไม่ได้ไตร่ตรองอย่างรอบคอบ เพราะอาจส่งผลให้มีการใช้เคตามีนเพื่อการเสพติดมากขึ้น

สรุป

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า เคตามีน และเอสเคตามีนสามารถลดช่องว่างและความเสี่ยงของข้อจำกัดอันเกิดจากยาที่ออกฤทธิ์ผ่านสารสื่อประสาท monoamine ได้ โดยผ่านกลไกที่แตกต่างจากเดิม และยังสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยกลไกเดิมมีโอกาสในการตอบสนองต่อการรักษาอื่นมากขึ้น^{24, 26} และรวดเร็วมากขึ้น ผลการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้เป็นยาต้านเศร้าร่วม อย่างไรก็ตามยังขาดผลการศึกษาในระยะยาวโดยเฉพาะในด้านความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, et al. 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; 175: 620-30.
2. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-

- Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 616-30.
3. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs* 2018; 32: 411-20.
 4. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3051-67.
 5. Muller J, Pentylala S, Dilger J, Pentylala S. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Ther Adv Psychopharm* 2016; 6: 185-92.
 6. Tan S, Lam WP, Wai MS, Yu WH, Yew DT. Chronic ketamine administration modulates midbrain dopamine system in mice. *PLoS One* 2012; 7: e43947.
 7. Swainson J, Thomas RK, Archer S, Chrenek C, MacKay M-A, Baker G, et al. Esketamine for treatment resistant depression. *Expert Rev Neurother* 2019; 19: 899-911.
 8. Tibensky BN, de Leseleuc L, Perras C, Picheca L. Esketamine for Treatment-Resistant Depression. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016: 1-17.
 9. Jauhar S, Morrison P. Esketamine for treatment resistant depression. *BMJ* 2019; 366: l5572.
 10. Rush AJ, Trivedi Mh Fau - Wisniewski SR, Wisniewski Sr Fau - Nierenberg AA, Nierenberg Aa Fau - Stewart JW, Stewart Jw Fau - Warden D, Warden D Fau - Niederehe G, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report.
 11. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 950-66.
 12. Smith-Apeldeorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, van Asselt ADI, Touw DJ, aan het Rot M, et al. Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 375.
 13. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-64.
 14. Vichaikosol T IP, Lekprasert V. Effect of Ketamine Plus Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment of Major Depressive Episode: A Pilot Study. *J Psychiat Assoc Thailand*. 62: 83-94.
 15. Galvez V, Li A, Huggins C, Glue P, Martin D, Somogyi AA, et al. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression - the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 397-407.

16. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 139-48.
17. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 428-38.
18. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
19. Bahr R, Lopez A, Rey JA. Intranasal Esketamine (Spravato (TM)) for Use in Treatment-Resistant Depression In Conjunction With an Oral Antidepressant. *P T* 2019; 44: 340-75.
20. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; 28: 121-41.
21. Shiroma PR, Albott CS, Johns B, Thuras P, Wels J, Lim KO. Neurocognitive performance and serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17: 1805-13.
22. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369: 1047-53.
23. Wan LB, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 247-52.
24. Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 65-78.
25. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
26. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 950-66.