

# Działanie przeciwzapalne ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej: przegląd narracyjny

Marta Elżbieta Józwiak-Bębenista<sup>1</sup>, Paulina Sokołowska<sup>1</sup>, Edward Kowalczyk<sup>1</sup>,  
Anna Wiktorowska-Owczarek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakologii i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Marta Elżbieta Józwiak-Bębenista,  
Zakład Farmakologii i Toksykologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska;  
e-mail: marta.jozwiak-bebenista@umed.lodz.pl

## Źródła finansowania

Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
(503/1-108-01/503-99-008  
i 503/1-108-01/503-11-001).

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.12.08

Zaakceptowano: 2024.01.26


Opublikowano on-line: 2024.02.03

## DOI

10.32383/farmpol/183264


## ORCID

Marta Elżbieta Józwiak-Bębenista -

 0000-0001-9032-1438

Paulina Sokołowska -  0000-0002-6290-7172

Edward Kowalczyk -  0000-0002-2250-6040

Anna Wiktorowska-Owczarek -  0000-0003-3452-5748

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Anti-inflammatory effects of ketamine in the treatment-resistant depression: a narrative review

**Background.** In some depressed patients, especially those not responding to standard antidepressants or with suicidal thoughts or attempts, inflammation as a source of cytokines contributes to a lack of response to the therapies used. An opportunity for such individuals is therapy with ketamine. S-ketamine is a fast-acting antidepressant with high efficacy in treating patients with treatment-resistant depression (TRD). Ketamine is a derivative of phencyclidine, a substance belonging to the group of psychodysleptic agents, also known as hallucinogens. The mechanism of ketamine's antidepressant effect is complex and not yet fully understood. It is thought that it acts mainly by modulating the functioning of the glutamatergic system, which is responsible for the rapid antidepressant effect of ketamine and plays a significant role in the process of neuroplasticity in the course of depression. In recent years, the anti-inflammatory properties of ketamine and its effects on tryptophan metabolism have attracted research interest.

**Aim of the study.** This review aims to discuss and present the current state of knowledge regarding the anti-inflammatory effects of ketamine, which could serve as a crucial component of an effective therapy for depression. This is particularly relevant for the subgroup of TRD patients who have increased levels of pro-inflammatory cytokines.

**Materials and methods.** The issue was analyzed on the basis of a current literature review in both Polish and English (published between November 2006 and November 2023) by searching scientific databases: PubMed/Medline and Google Scholar. A search for relevant articles on the anti-inflammatory effects of ketamine was conducted using the following keywords: "ketamine" (ketamine), "depression" (depression), "treatment-resistant depression" (treatment-resistant depression), "inflammation" (inflammation), "kynurenine pathway" (kynurenine pathway), and "anti-inflammatory action" (anti-inflammatory action). The described methodology allowed for obtaining reliable information.

**Results.** Preclinical and clinical studies have demonstrated that ketamine appears to induce anti-inflammatory effects, either directly or indirectly (by activating neuroprotective branches of the kynurenine pathway), at least in some patients with TRD.

**Conclusions.** This publication not only expands the current understanding of the mechanism of action of ketamine, but also represents an important addition to the scientific literature in Polish, shedding new light on the complex interactions between the anti-inflammatory and antidepressant effects of this drug.

**Keywords:** ketamine, depression, treatment-resistant depression, inflammation, kynurenine pathway.

© Farm Pol, 2023, 79(11): 699–709

### Znaczenie pracy

Praca koncentruje się na problemie depresji, zwłaszcza depresji lekoopornej, dotyczącej aż 1/3 chorych. Farmaceuci stanowią kluczową grupę zawodową w obszarze opieki zdrowotnej posiadającą potencjał dotarcia do różnych grup społecznych. To szczególnie istotne w mniejszych miejscowościach i na wsiach, gdzie problem depresji często jest zaniedbywany, a osoby wciąż obawiają się skonsultować z lekarzem psychiatrą.

Dokonany przegląd literatury ukazuje nową koncepcję leczenia pacjentów z depresją lekooporną, podkreślającą istotę ketaminy i jej działania przeciwzapalnego.

### Wstęp

Duże zaburzenie depresyjne (ang. *major depressive disorder*, MDD), często określane jako depresja, jest powszechną chorobą, na którą choruje około 350 milionów ludzi na świecie; w Polsce – 4 miliony [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja jest czwartą najpoważniejszą chorobą na świecie i jedną z głównych przyczyn samobójstw [2]. Ekspertki przewidują, że do 2030 r. stanie się także pierwszą najczęściej diagnozowaną jednostką chorobową na świecie [3]. Pomimo istotnego zwiększenia w ostatnich dekadach możliwości terapeutycznych, około 30% pacjentów leczonych z powodu epizodu MDD nie uzyska znaczącej poprawy objawów, po dwóch lub więcej próbach terapii lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup farmakologicznych. Taką sytuację kliniczną nazywamy depresją oporną na leczenie (TRD). U tych pacjentów standardowe leki przeciwdepresyjne stają się nieskuteczne, a choroby skarżą się na utrzymujące się nasilone objawy depresji [4]. Fakt ten, wraz z niskimi wskaźnikami remisji depresji i opóźnionym początkiem terapii przeciwdepresyjnej (ponad 2 tygodnie), wskazuje na potrzebę opracowania leków przeciwdepresyjnych o nowych mechanizmach działania.

Przyczyny depresji, w szczególności TRD, nie są w pełni poznane. Problemem jest wieloczynnikowa natura tej choroby, dlatego do jej wyleczenia może być konieczne nakierowanie leków na różne jej aspekty jednocześnie. Dostępne dane w coraz większym stopniu wskazują na udział stanu zapalnego w patofizjologii MDD, jak i TRD [5]. Zauważono podwyższone stężenia i aktywność komórek układu immunologicznego oraz zwiększone stężenie cytokin prozapalnych u części pacjentów z depresją, szczególnie tych opornych na standardowe leczenie, z myślami bądź próbami samobójczymi [6, 7].

Dlatego coraz więcej badań klinicznych bierze pod uwagę potencjalną korzyść terapeutyczną z zastosowania u tych pacjentów podwójnej terapii leczniczej: przeciwdepresyjnej i przeciwzapalnej [8]. Przeprowadzone badania wskazują na skuteczność stosowania niektórych leków o właściwościach przeciwzapalnych, takich jak selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2, inhibitory cytokin czy statyny, wraz ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu MDD. Jednak leki te, szczególnie stosowane długotrwale, wykazują działania niepożądane, takie jak: problemy z układem sercowo-naczyniowym (celekoksyb), obniżeniem odporności (influximab) czy zwiększonym ryzykiem rhabdomyolizy (lowastatyna) [9]. W świetle tych danych wydaje się zasadne szukanie nowych, efektywnych leków przeciwdepresyjnych, które, oprócz szybkiego efektu klinicznego, wykazywałyby podwójny mechanizm działania, tj. wpływałyby zarówno na stan zapalny, jak i na depresję. Wydaje się (w dużym uproszczeniu), że takie leki miałyby istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza dla grupy pacjentów z depresją z myślami samobójczymi i opornymi na standardowe leczenie, ze względu na obecność stanu zapalnego. Dlatego w pracy przedstawiono ketaminę, która na podstawie najnowszych danych wydaje się spełniać te kryteria [10, 11].

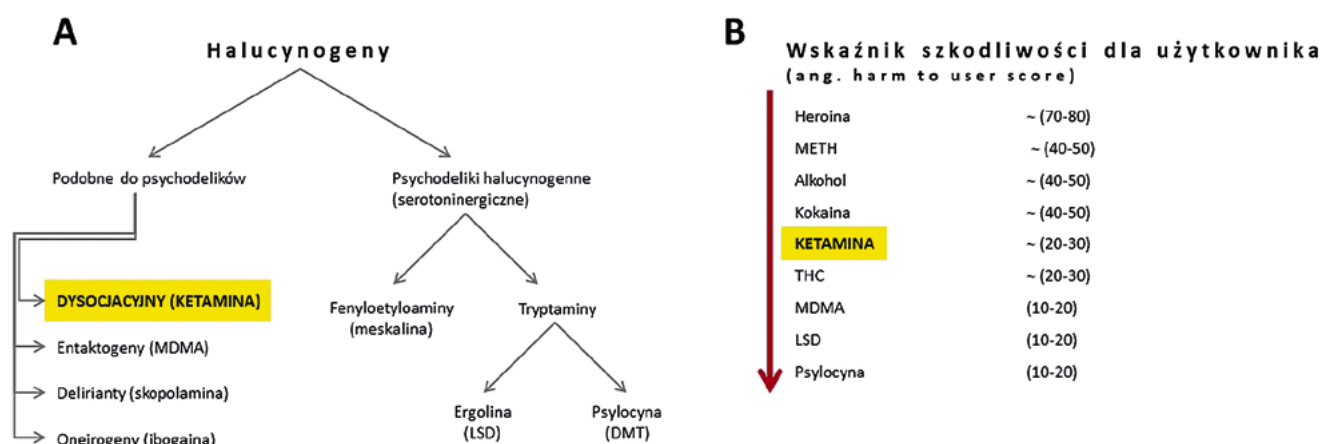
Artykuł stanowi podsumowanie wiadomości, pochodzących z artykułów naukowych w języku polskim i angielskim (opublikowanych pomiędzy listopadem 2006 r. a listopadem 2023 r.), dostępnych w bazach publikacji naukowych (PubMed/Medline; Google Scholar), na temat roli działania przeciwzapalnego ketaminy w mechanizmie przeciwdepresyjnym tego leku. Użyto kombinacji następujących słów kluczowych: „ketamina” (ang. *ketamine*), „depresja” (ang. *depression*), depresja lekooporna (ang. *treatment-resistant depression*), „zapalenie” (ang. *inflammation*), „szlak kynureninowy” (ang. *kynurenine pathway*), „działanie przeciwzapalne” (ang. *anti-inflammatory action*). Następnie pozyskano pełne wersje odpowiednich artykułów (wybranych na

podstawie tytułu i streszczenia), aby przeprowadzić ich dalszą, bardziej szczegółową ocenę. Opisana metodologia pozwoliła na uzyskanie wiarygodnych informacji.

### Ketamina

Ketamina jest pochodną fencyklidyny (PCP), która została wprowadzona na rynek w latach 60. jako szybki i silny lek znieczulający ogólnie, o nowym mechanizmie działania. Zaproponowano dla niej nazwę „anestetyk dysocjacyjny” – określenie właściwości ketaminy polegających na odłączeniu umysłu od ciała, przeciwstawnych do tradycyjnych środków anestetycznych powodujących całkowite wyłączenie świadomości (**rycina 1**) [12]. Wiadomo było, że lek ten wykazuje także działanie przeciwbólowe, ale nikt jeszcze wtedy nie spodziewał się działania przeciwdepresyjnego. Dopiero kilkadziesiąt lat później zauważono, że antagoniści receptora NMDA, jak AP-7 i MK-801, czy ketamina wywoływali u myszy efekty podobne do leków przeciwdepresyjnych i zasugerowano, że leki o takim mechanizmie działania mogłyby mieć zastosowanie kliniczne w leczeniu depresji [10]. Przełomowego odkrycia dotyczącego ketaminy dokonali naukowcy Berman i wsp. 2000, którzy podali ketaminę w postaci dożylnego wlewu w dawce 0,5 mg/kg trwającego 40 minut osobom z depresją i zaobserwowali u nich zdecydowaną poprawę objawów depresyjnych w skali depresji Hamiltona, nawet po trzech dniach od podania leku (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) [13]. Podobne zadowalające wyniki

badani uzyskano u pacjentów z depresją lekooporną, u których średnio sześć prób z lekami przeciwdepresyjnymi zakończyło się niepowodzeniem. U tych pacjentów zaobserwowano zdecydowaną poprawę objawów depresyjnych mierzoną skalą HDRS już po 110 minucie od podania wlewu z ketaminą (0,5 mg/kg/40 min) [14]. Co ciekawe, efekt pojedynczej kuracji ketaminą utrzymywał się u tych pacjentów nawet przez tydzień. W celu wygodniejszej drogi podania leku wprowadzono S-ketaminę w postaci donosowego spreju i oceniano skuteczność przeciwdepresyjną u pacjentów z depresją lekooporną. W badaniu tym, po donosowym leczeniu (S)-ketaminą (28 lub 84 mg), zaobserwowano podobne szybkie zmniejszenie (w ciągu dwóch godzin) objawów depresji, mierzone za pomocą skali oceny depresji Montgomery-Åsberg (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS), które utrzymywało się nawet po tygodniu po jednym podaniu preparatu [10]. W dalszych badaniach zaobserwowano, że długotrwałe leczenie (leczenie co tydzień lub co dwa tygodnie) za pomocą (S)-ketaminy w aerozolu do nosa (56–84 mg; 16 tygodni) w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym (selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny – SSRI, lub selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – SNRI) było dobrze tolerowane przez pacjentów i charakteryzowało się znaczną remisją objawów [15]. Co więcej, pacjenci w remissji byli bardziej narażeni na nawrót choroby, gdy zmieniono im preparat na placebo w postaci aerozolu do nosa w połączeniu z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym. Pozytywne wyniki badań



**Rycina 1.** A. Podział substancji halucynogennych. B – Porównanie szkodliwości psychodelików z innymi substancjami stosowanymi rekreacyjnie [12]. MDMA – 3,4-metylenodioksymetamfetamina; METH – metamfetamina; THC – tetrahydrokannabinol; LSD – dietyloamid kwasu lizergowego.

**Figure 1.** A. Division of hallucinogenic substances. B – Comparison of the harm of psychedelics with other recreationally used substances [12]. MDMA – 3,4-methylenedioxyamphetamine; METH – methamphetamine; THC – tetrahydrocannabinol; LSD – lysergic acid diethylamide.

klinicznych doprowadziły do zarejestrowania przez FDA w marcu 2019 r. preparatu S-ketaminy w postaci aerozolu do nosa do leczenia wspomagającego dorosłych pacjentów z depresją lekooporną lub z depresją ze współistniejącymi myślami samobójczymi. Jednak pomimo dużej skuteczności przeciwdepresyjnej ketaminy, pozostaje problem działań niepożądanych tego leku, szczególnie zaburzeń dysocjacyjnych, psychoetycznych czy ryzyka nadużywania i uzależnienia. W związku z zaburzeniami psychicznymi lek wymaga podawania pod ścisłą kontrolą lekarską w szpitalu bądź poradni specjalistycznej [16, 17]. Dlatego wydaje się zasadne szukanie substancji, które naśladowałyby działanie ketaminy, ale jednocześnie pozbawione byłyby działań niepożądanych i problemów związanych z lekiem macierzystym. Szczególne zainteresowanie budzi jej aktywny enancjomer – R-ketamina, oraz niektóre metabolity ketaminy, które także wykazują działanie przeciwdepresyjne, ale charakteryzują się niższym potencjałem do wywoływania skutków ubocznych [18].

Ketamina stosowana jako anaestetyk to R,S-ketamina, czyli racemiczna mieszanina (R)-ketaminy i (S)-ketaminy. R-ketamina, jak pokazują niektóre badania, wykazywała nawet silniejsze i dłuższe działanie przeciwdepresyjne niż S-ketamina w kilku modelach zwierzęcych depresji i, co najważniejsze, charakteryzowała się niższym potencjałem do wywoływania skutków ubocznych niż racemat ketaminy czy nawet S-ketamina [19]. Jednak to S-ketamina została pierwsza wprowadzona na rynek farmaceutyczny. Obecnie R-ketamina przechodzi I fazę badań klinicznych [20, 21].

### Farmakokinetyka ketaminy

Ketamina jest szybko i stereoselektywnie metabolizowana przez cytochrom P450 (głównie CYP2B6 i CYP3A4) do wielu metabolitów, z których część jest neuroaktywna. Ketamina przechodzi pierwszą przemianę metaboliczną w wątrobie do (R,S)-norketaminy (**rycina 2**). Następnie (R,S)-norketamina może albo zostać przekształcona do (R,S)-dehydronorketaminy (DHNK), albo do (R,S)-hydroksynorketaminy (HNK). Warto zauważyć, że istnieje 12 różnych HNK, które zostały wykryte w ludzkim osoczu po leczeniu ketaminą. Metabolity te zostały podzielone na kategorie na podstawie umiejscowienia grupy hydroksylowej (-OH) w pierścieniu cykloheksanonu (w pozycji 4, 5 lub 6) oraz według ułożenia stereochemicznego grupy (-OH) i grupy aminowej (NH<sub>2</sub>) przy dwóch centrach stereochemii (w pozycji 2 i 4) (R,R; S,S; R,S; lub S,R). Norketamina, DHNK i HNK są wykrywane

w ludzkim osoczu podczas pierwszych 230 minut od podania ketaminy w dawce przeciwdepresyjnej 0,5 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 40 min, przy czym najobficiej występującymi HNK są (2R,6R)-HNK, (2S,6S)-HNK, (2S,6R)-HNK oraz (2R,6S)-HNK [22]. W badanych próbkach stężenie DHNK było niemierzalne, co koreluje z badaniami na myszach, u których po podaniu ketaminy, w próbkach tkanki mózgowej nie wykryto tego metabolitu [23]. Prawdopodobnie DHNK nie przenika bariery krew-mózg. Jeżeli chodzi o eliminację ketaminy i jej metabolitów, to okres półtrwania wynosi od dwóch do czterech godzin, z niewielkimi różnicami w zależności od drogi podania [24].

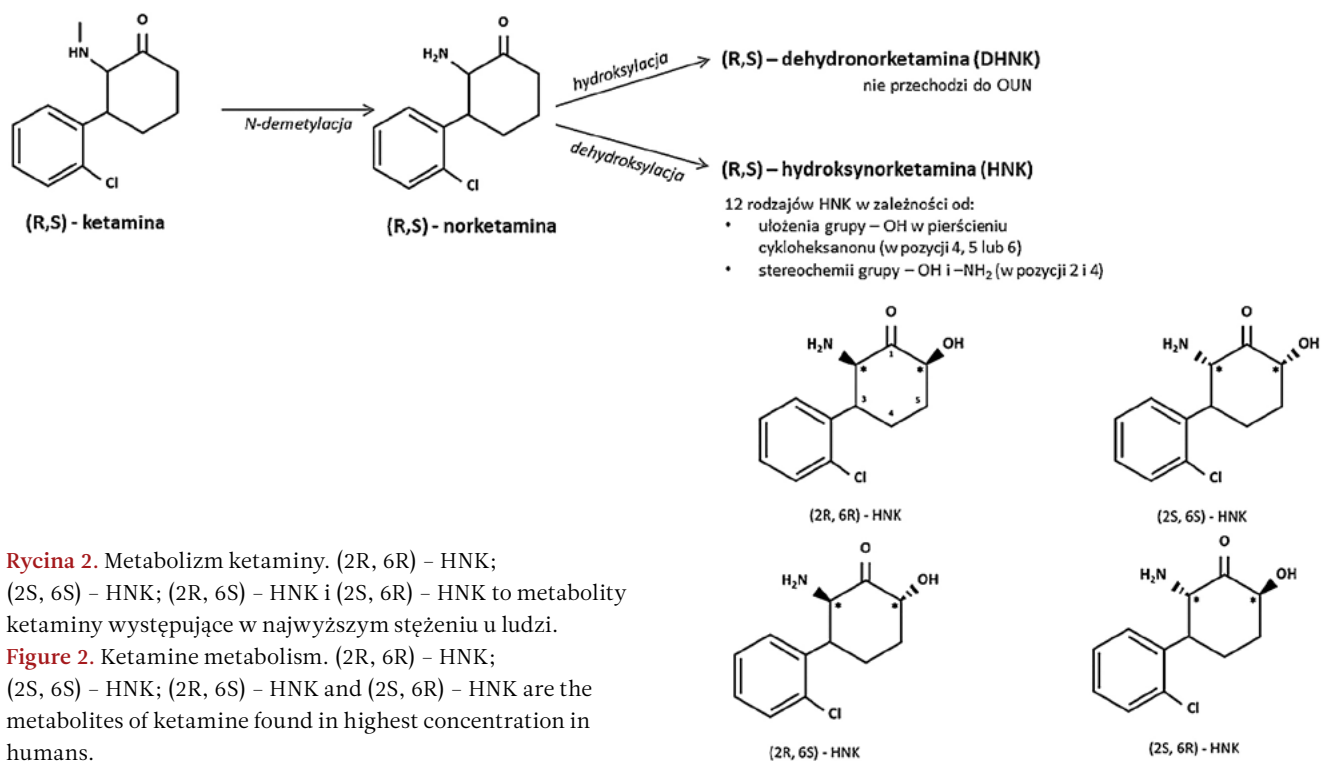
Dawki przeciwdepresyjne ketaminy podane drogą pozajelitową czy donosową łatwo dostają się do mózgu. Ze względu na silne właściwości lipofilne ketaminy efekt działania pojawia się niezwykle szybko, bowiem już po 10 minutach od podania ketaminy we wlewie dożylnym w dawce 0,5 mg/kg/40 min obserwowano szeroki zakres objawów, zachowań i deficytów poznawczych, które przypominają aspekty endogennych psychoz, zwłaszcza schizofrenii i stanów dysocjacyjnych. Co ważne, nie tylko ketamina, ale też jej metabolity: norketamina i (2R,6R)-HNK są wykrywane w próbkach tkanki mózgowej myszy w ciągu 10 minut od podania ketaminy (w dawce 10 mg/kg, i.p.), co sugeruje, że wszystkie trzy związki mogą być odpowiedzialne za szybki efekt terapeutyczny ketaminy [25].

### Mechanizm działania przeciwdepresyjnego ketaminy

Mechanizm działania przeciwdepresyjnego ketaminy jest złożony i nie do końca jeszcze wyjaśniony [26, 27]. Ketamina jest niekompetycyjnym inhibitorem receptora jonotropowego dla glutaminianu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) i ta właściwość antagonizmu prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę w mechanizmie działania ketaminy jako środka przeciwdepresyjnego. Dysfunkcja układu glutaminergicznego pełni ważną rolę w patofizjologii MDD, TRD oraz psychopatologii leżącej u podstaw myśli samobójczych [28].

Ketamina wywiera działanie przeciwdepresyjne poprzez blokowanie receptorów NMDA znajdujących się na hamujących interneuronach kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA), zapobiegając w ten sposób aktywacji neuronów GABA, co skutkuje odhamowaniem transmisji glutaminianu przez komórki piramidowe [29]. Ten mechanizm działania odpowiedzialny jest również za oddysocjowanie i efekty psychomimetyczne ketaminy. Jednakże inne leki będące również antagonistami





**Rycina 2.** Metabolizm ketaminy. (2R, 6R) – HNK; (2S, 6S) – HNK; (2R, 6S) – HNK i (2S, 6R) – HNK to metabolity ketaminy występujące w najwyższym stężeniu u ludzi.

**Figure 2.** Ketamine metabolism. (2R, 6R) – HNK; (2S, 6S) – HNK; (2R, 6S) – HNK and (2S, 6R) – HNK are the metabolites of ketamine found in highest concentration in humans.

receptora NMDA nie wykazują działania przeciwdepresyjnego (np. memantyna). Okazuje się, że niezwykle ważne w efekcie przeciwdepresyjnym jest blokada receptorów NMDA zawierających w swej strukturze podjednostkę 2B (NR2B) [30]. Receptor NMDA z podjednostką NR2B pośredniczy w fosforylacji kinazy eukariotycznego czynnika elongacji 2 (ang. *eukaryotic elongation factor 2*, eEF2) i późniejszej supresji translacji neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), który pełni ważną rolę w synaptogenezie [28]. Zwiększona ekspresja BDNF i jego receptora (ang. *tropomyosin-related kinase receptor type B*, TrkB) jest związana z przeciwdepresyjnym działaniem ketaminy. BDNF aktywuje bowiem szlak sygnałowy rapamycyny (mTOR), w korze przedczołowej, odpowiedzialny za syntezę białek synaptycznych, formowanie kolców dendrytycznych i wzmocnienie synaps.

Badania przedkliniczne wykazały, że wpływ ketaminy na tworzenie synaps i działanie przeciwdepresyjne są zależne od szlaku mTOR, a efekty te są hamowane w obecności selektywnego inhibitora sygnalizacji mTOR – rapamycyny [27]. Ketamina nie tylko wpływa na BDNF poprzez jego ekspresję, ale również w sposób pośredni zwiększa aktywność tego czynnika. Nadmiar zewnątrzkomórkowego glutaminianu, wynikający z działania ketaminy, pobudza receptory kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), które poprzez aktywację kanałów

wapniowych prowadzą do zwiększonego uwalniania BDNF z zakończeń postsynaptycznych. Wydaje się zatem, że BDNF jest niezbędny do uzyskania pełnej odpowiedzi przeciwdepresyjnej wywołanej ketaminą.

Mechanizm działania ketaminy nie ogranicza się tylko do wpływu na układ glutaminergiczny i GABA-ergiczny, ale lek ten wpływa także na wiele innych neuroprzekaźników układu dopaminergicznego, serotonergicznego, adrenergicznego i cholinergicznego, które są zaangażowane w zaburzenia afektywne. Ponadto, działanie przeciwdepresyjne ketaminy może zależeć od aktywności farmakologicznej jej metabolitów, w niezależnym od receptora NMDA mechanizmie działania. Jednak te zaskakujące odkrycia przedkliniczne na modelach zwierzęcych czekają na potwierdzenie w badaniach klinicznych [22, 25]. Złożony mechanizm działania przeciwdepresyjnego ketaminy został dokładnie omówiony w wielu pracach poglądowych zarówno w języku polskim, jak i angielskim [31–33]. W ostatnim czasie, jak pokazują badania przedkliniczne i kliniczne, dużą uwagę skupia się na działaniu przeciwpalnym ketaminy, które prawdopodobnie wpływa na przeciwdepresyjny efekt tego leku.

### Depresja a stan zapalny

Jak wspomniano we wstępie, u części pacjentów z depresją, szczególnie TRD, zauważono podwyższony poziom biomarkerów stanu zapalnego,

jak i komórek układu odpornościowego. Obecność procesu zapalnego, jak i aktywacja układu immunologicznego w depresji obserwowane są zarówno na obwodzie, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania wykazały, że osoby z MDD mają znacznie wyższe stężenia czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a także zwiększone poziomy białka ostrej fazy, białka C-reaktywnego (CRP) we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z osobami zdrowymi [34]. Dodatkowo u pacjentów z MDD opisywano podwyższone stężenia IL-2, IL-4, interferonu gamma (INF- $\gamma$ ) i prostaglandyny E2 (PGE2) [35].

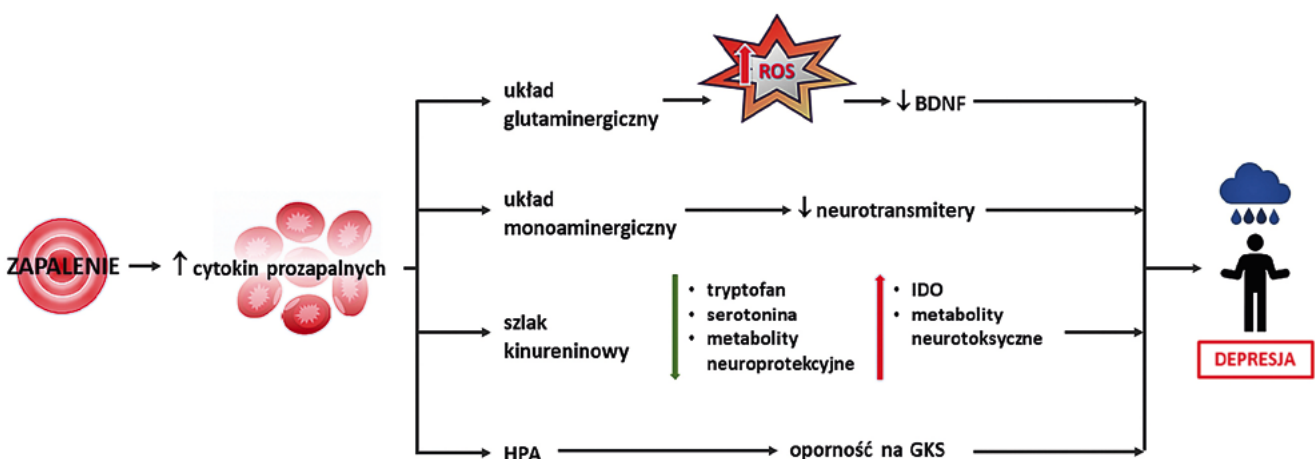
Aktywowane mediatory zapalenia wywołują objawy depresji poprzez bezpośredni wpływ na tkankę mózgową, modulują układ monoaminergiczny i zapoczątkowują procesy neurotoksyczności w tych obszarach mózgu, które powiązane są z regulacją emocji i wspomnień emocjonalnych (hipokamp, ciało migdałowate, kora przedczołowa) (rycina 3) [36]. Indukowana zapaleniem aktywacja szlaku kynureninowego powoduje mniejszą dostępność tryptofanu, niezbędną do biosyntezy serotoniny, a zamiast tego dochodzi do przesunięcia reakcji w kierunku produkcji kynureniny i dalszych neurotoksycznych metabolitów przyczyniających się ostatecznie do neurodegeneracji [37]. Dokładnie proces ten zostanie omówiony w dalszej części artykułu. Poza tym, cytokiny prowadzą do aktywacji układu glutaminergicznego, czego konsekwencją jest zwiększona generacja wolnych rodników i obniżona produkcja BDNF, co zapoczątkowuje zmiany w plastyczności neuronalnej. Cytokiny stanowią istotny

element komunikacji między układem immunologicznym, zarówno obwodowym, jak i ośrodkowym, oraz systemem neurotransmiterów i układem endokrynologicznym. Wiadomo, że zmiany w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) oraz nieskuteczna sygnalizacja negatywnego sprzężenia zwrotnego pod wpływem cytokin w depresji odpowiada za oporność na glukokortykosteroidy (GKS) w obrębie mózgu, np. poprzez obniżenie ekspresji receptorów dla GKS [38].

Przedstawione efekty działania cytokin prozapalnych odgrywają istotną rolę w patofizjologii depresji, a u części pacjentów, szczególnie nie odpowiadających na leczenie standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub z myślami bądź próbami samobójczymi, stan zapalny jako źródło cytokin przyczynia się do braku odpowiedzi na zastosowane terapie. Wydaje się, że właśnie u tych pacjentów najbardziej skuteczną metodą leczenia byłoby zastosowanie leku o podwójnej strategii terapeutycznej polegającej na działaniu przeciwdepresyjnym, jak i przeciwzapalnym [39-41].

### Działanie przeciwzapalne ketaminy

Wpływ ketaminy na stan zapalny badany był od momentu, gdy lek ten zaczęto powszechnie stosować jako środek znieczulający. Już wtedy stwierdzono, że ketamina działa jak unikalny „regulator homeostatyczny” ostrej reakcji zapalnej oraz zaburzeń immunologicznych wywołanych stresem [42]. Biorąc pod uwagę, krótko i długoterminowe szkodliwe konsekwencje stanu



**Rycina 3.** Udział procesu zapalnego jako źródło cytokin w patofizjologii depresji. BDNF – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego; GKS – glikokortykosteroidy; HPA – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa; IDO – 2,3-dioksygenaza indoloaminowa.

**Figure 3.** The role of the inflammatory process as a source of cytokines in the pathophysiology of depression. BDNF – brain-derived neurotrophic factor; GKS – glucocorticoids; HPA – hypothalamic-pituitary-adrenal axis; IDO – indoleamine-2,3-dioxygenase; ROS – reaktywne formy tlenu.

zapalnego, regulacja procesu zapalnego jest istotnym czynnikiem przyczyniającym się do pozytywnego wyniku operacji i szybszego powrotu pacjenta do zdrowia. Dowody z badań klinicznych wskazują, że śródoperacyjne podanie ketaminy podczas dużych operacji, w tym operacji na jamie brzusznej czy sercu, osłabiało odczyn zapalny, obserwowany poprzez znaczące hamowanie wzrostu IL-6. Nawet dawka subanestetyczna ketaminy podana przed indukcją znieczulenia ogólnego wpływała na komórki układu immunologicznego we wczesnym okresie pooperacyjnym, przez osłabienie *ex vivo* produkcji IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz zahamowanie wydzielania IL-2 [8]. Właściwości przeciwzapalne ketaminy uważane są za istotne ze względu na jej wpływ ograniczający, a nawet zapobiegający nasileniu ogólnoustrojowego stanu zapalnego bez ingerencji w lokalne procesy gojenia. Wydaje się, że ketamina wywiera swoje działanie przeciwzapalne poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej, działając raczej jako środek przeciwzapalny niż środek immunosupresyjny [43].

W ostatniej dekadzie pojawiły się liczne badania nad immunomodulacyjnymi właściwościami ketaminy w MDD i regulacji stanu zapalnego przez ten lek jako mechanizmu leżącego u podstaw jego szybkiego działania przeciwdepresyjnego. W badaniach *in vitro* ketamina hamowała wytwarzanie i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  w makrofagach, komórkach mikrogleju oraz astrocytach [22, 44]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ketamina podana w stężeniu 10 mg/kg łagodziła zachowania podobne do depresji w szczurzym modelu depresji (ang. *unpredictable chronic mild stress*, UCMS), takie jak np. bezruch w teście wymuszonego pływania – FST, a obserwowane podwyższone stężenia cytokin IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  w hipokampie badanych zwierząt zostały obniżone w grupie, której podawano samą ketaminą [45]. W badaniach na myszach w podobnym modelu depresji (ang. *chronic restraint stress*, CRS), ketamina podana w stężeniu 20 mg/kg wykazywała działanie przeciwdepresyjne, któremu towarzyszyło zmniejszenie liczby aktywowanych komórek mikrogleju w hipokampie oraz obniżenie poziomu IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  w grupie leczonej ketaminą. W omawianym modelu depresji, ketamina hamowała syntezę cytokin poprzez szlak sygnalizacyjny TLR4/p38 MAPK (ang. *the toll-like receptor type 4/p38 mitogen-activated protein kinase*), a zmniejszenie uwalniania cytokin z mikrogleju odbywało się przez down-regulację receptora P2X7 w hipokampie, którego ekspresja związana jest ze stanem zapalnym [46].

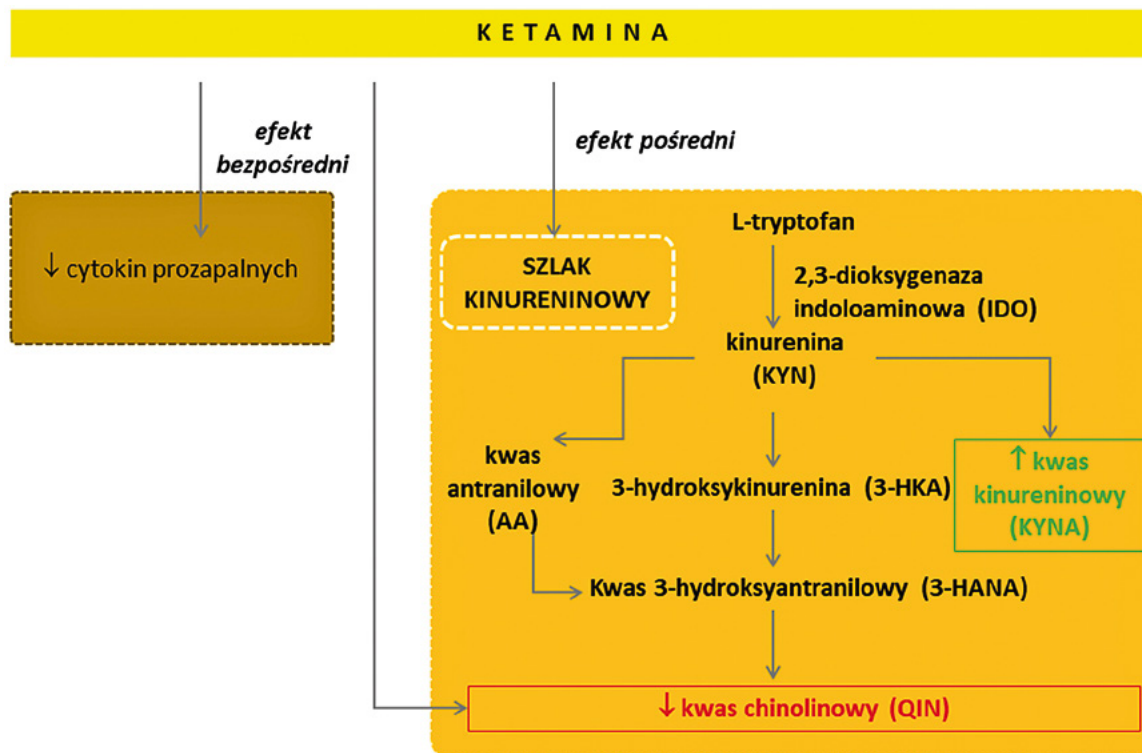
Zgodnie z badaniami przedklinicznymi, które zdecydowanie potwierdzają zdolność ketaminy do obniżania cytokin prozapalnych, wyniki badań klinicznych u pacjentów z depresją również wskazują na zmniejszenie obwodowych markerów stanu zapalnego, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  [43, 47]. Ciekawe badania dotyczące pacjentów z depresją lekooporną zostały przeprowadzone przez dwa niezależne ośrodki badawcze. U tych pacjentów zaobserwowano wysokie stężenia w surowicy markera zapalenia IL-6 [48], jak również adipokiny, związków biorących udział w regulacji szlaków zapalnych i neuroplastyczności [49]. Przypuszcza się, że ich obecność może być wskaźnikiem, czy dany pacjent wykazuje lekooporność wobec standardowego leczenia i/lub czy zareaguje na leczenie ketaminą. Tak wyselekcjonowani pacjenci najbardziej skorzystaliby z szybkiego efektu leczenia ketaminą. W omawianych badaniach wykazano, że im pacjenci wykazywali niższe stężenia adipokiny, tym choroba przebiegała z częstszymi epizodami afektywnymi, a co istotniejsze pacjenci lepiej reagowali na działanie ketaminy. Ponadto zaobserwowano, że ketamina obniżała u tych pacjentów stężenie rezystyny – adipocytkiny o właściwościach prozapalnych, co także może świadczyć o właściwościach przeciwzapalnych tego leku. Z kolei, w niedawno przeprowadzonych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, szybka poprawa nastroju u pacjentów z depresją lekooporną, mierzona skalą MADRS, związana była z szybkim tłumieniem u tych badanych podwyższonego stężenia TNF- $\alpha$ . Obserwowana supresja cytokin prozapalnych po 40 minutach od zastosowania wlewu z ketaminy w dawce 0,5 mg/kg u pacjentów z TRD korelowała z poprawą kliniczną, co może wskazywać, że działanie przeciwzapalne przyczynia się do szybkiego działania przeciwdepresyjnego tego leku [50].

Badania dotyczące aktywności komórek immunologicznych, jak i stężenia parametrów zapalenia prowadzone są głównie u pacjentów na obwodzie. Niewiele jest badań oceniających powyższe parametry w OUN u ludzi. Niemniej jednak, akceptowanym i potwierdzonym faktem jest oddziaływanie i infiltrowanie krążących komórek układu immunologicznego oraz produktów ich aktywacji do OUN [36]. Ponadto, immunokompetentne komórki OUN, takie jak komórki gleju i mikrogleju, produkują cytokiny oraz posiadają receptory dla tych molekuł, co potwierdza udział nie tylko znaczenia komórek immunologicznych obwodowych, ale i centralnych. Dlatego ośrodkowe działanie immunomodulujące ketaminy jest widoczne dzięki jej bezpośredniemu wpływowi na komórki glejowe [51]. U pacjentów

z depresją z myślami samobójczymi dochodzi do aktywacji mikrogleju, uwalniania cytokiny TNF- $\alpha$  i tlenku azotu (NO), które są kluczowymi mediatorami ostrego i przewlekłego procesu zapalnego, jak również procesów neurodegeneracyjnych. Komórki mikrogleju mogą bowiem wpływać na regulację syntezy BDNF, zmniejszać ekspresję BDNF i jego receptora TrkB [52]. Badanie pośmiertne mózgow pacjentów chorych na depresję, którzy popełnili samobójstwo wykazało zwiększoną aktywację mikrogleju i gromadzenie się makrofagów w przedniej części kory zakrętu obręczy (ang. *dorsal anterior cingulate cortex*, dACC), obszaru zaangażowanego w procesy poznawczo-emocjonalne [35]. Stwierdzono, że ketamina hamuje syntezę TNF- $\alpha$  stymulowaną przez lipopolisacharyd (LPS), substancję wykorzystywaną do wywołania stanu zapalnego *in vitro*, zarówno w astrocytach, jak i mikrogleju. W badaniach prowadzonych na szczurzych pierwotnych hodowlach mikroglejowych poddanych działaniu LPS, ketamina wykazywała swoje działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie poziomu NO, IL-1 $\beta$  i w mniejszym stopniu TNF- $\alpha$ , a obserwowana inaktywacja mikrogleju pod wpływem leku prawdopodobnie odbywała się za pośrednictwem hamowania zewnątrzkomórkowej fosforylacji kinazy regulowanej sygnałem (ERK1/2) [10]. Z kolei wykorzystując linię ludzkich komórek mikrogleju HMC3, wykazano, że

ketamina i jej dwa aktywne metabolity (2R,6R)-HNC oraz (2S,6S)-HNC biorą udział w regulacji szlaku interferonu typu I (IFN), poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego 3 (STAT3), który odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej. W dalszej konsekwencji dochodzi, poprzez wpływ na eEF2, do zwiększonej ekspresji BDNF, który jak wspomniano wyżej bierze udział w przeciwdepresyjnym mechanizmie działania ketaminy [53]. Ponadto, w hodowanych ludzkich komórkach astrogleju, ketamina hamowała ekspresję genu i syntezę IL-6 oraz TNF- $\alpha$  w ciągu 24 godzin od podania, co potwierdza związek między aktywnością immunomodulującą ketaminy a jej szybkim działaniem przeciwdepresyjnym [44]. W ostatnim czasie podkreśla się także znaczenie czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B w mechanizmie działania ketaminy, który poprzez sygnalizację CREB/BDNF stanowi ważny łącznik biorący udział w działaniu zarówno przeciwdepresyjnym, przeciwzapalnym, jak i neuroplastycznym tego leku [54].

Badania pokazują, że działanie przeciwzapalne, będące składową efektu przeciwdepresyjnego ketaminy, nie wynika tylko z bezpośredniego wpływu tego leku na zmniejszanie stężenia cytokin prozapalnych, ale także pośrednio poprzez wpływ na szlak kynureninowy, odpowiedzialny za metabolizm tryptofanu (**rycina 4**). Metabolizm tryptofanu szlakiem kynureninowym



Rycina 4. Działanie przeciwzapalne ketaminy.  
Figure 4. Anti-inflammatory effect of ketamine.



prowadzi do powstania wielu aktywnych metabolitów, które wykazują względem siebie działanie antagonistyczne. Na początku aminokwas jest przekształcany do kynureniny za pomocą enzymu 2,3-dioksygenazy indoloaminowej, obecnego m.in. w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach, którego aktywność jest zwiększona pod wpływem cytokin zapalnych (głównie IFN- $\gamma$ , ale także IFN- $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IL-1 i TNF- $\alpha$ ). Metabolizm kynureniny (KYN) może się odbywać 3 drogami i prowadzić do powstania: kwasu kynureninowego (KYNA), 3-hydroksykynureniny (3-HKA) oraz kwasu antranilowego (AA). Zarówno 3-HKA, jak też AA mogą się przekształcać w kwas 3-hydroksyantranilowy (3-HANA), który poprzez nietrwały produkt przejściowy przechodzi w neurotoksyczny metabolit – kwas chinolinowy (QIN). Wszystkie te związki noszą wspólną nazwę – kynurenin. QIN i 3-HKA poprzez liczne mechanizmy wykazują działanie neurotoksycznie i dodatkowo mogą zaostrzać stan zapalny. Kwas chinolinowy jest agonistą receptora NMDA, przez co nasila ekscytotoksyczność glutamianu, prowadząc do zredukowania BDNF, syntezy białek i synaptogenezy, podczas gdy 3-HK zwiększa reaktywne formy tlenu w mózgu, przyczyniając się do stresu oksydacyjnego i apoptozy neuronów, zwłaszcza w hipokampie. Z kolei KYNA jest jedynym znanym dotychczas endogennym antagonistą receptorów NMDA w mózgu ssaków, przez co osłabia aktywność neurotoksyczną kwasu chinolinowego oraz innych aminokwasów pobudzających. KYNA wykazuje działanie neuroprotektoryjne i przeciwzapalne, nasilając plastyczność synaptyczną i usuwając nadmiar glutamianu z mózgu. Szlak kynureninowy odnajdziemy zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie są one całkowicie niezależne od siebie – szlaki ośrodkowe znajdują się pod silnym wpływem szlaków obwodowych [10, 59].

Indukowana zapaleniem aktywacja szlaku kynureninowego powoduje mniejszą dostępność tryptofanu niezbędną do biosyntezy serotoniny oraz przesunięcia reakcji w kierunku produkcji kynureniny (KYN) i dalszych neurotoksycznych metabolitów, takich jak kwas chinolinowy (QIN), który jako agonista receptora NMDA wykazuje działanie neurotoksyczne [37, 43]. QIN za pośrednictwem dyfuzji biernej słabo przenika przez barierę krew-mózg. Natomiast przepuszczalność ta rośnie w schorzeniach tkanki nerwowej, w niedotlenieniu mózgu, schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym oraz stanach zapalnych. Uważa się, że u pacjentów z MDD wysokie stężenia cytokin prowadzą poprzez aktywację szlaku kynureninowego do zaburzenia równowagi między neuroprotektoryjnymi a neurotoksycznymi

metabolitami tryptofanu, na korzyść tych drugich, które odpowiedzialne są za aktywację układu glutaminergicznego [55]. Pacjenci z objawami ciężkiej depresji z próbami samobójczymi wykazują obniżony poziom neuroprotektoryjnego metabolitu kynureniny – kwasu kynureninowego (KYNA), przy jednoczesnym zwiększonym stężeniu neurotoksycznego metabolitu – QIN w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) w porównaniu z osobami zdrowymi. Co ciekawe, badania nad pacjentami z MDD z myślami samobójczymi wykazały, że po 24 godzinach od podania ketaminy (0,5 mg/kg) obserwowano szybką redukcję objawów depresyjnych, któremu towarzyszył wzrost stężenia KYNA oraz stosunek KYNA/KYN [56]. To wskazuje na możliwy udział szlaku kynureninowego w szybkim działaniu przeciwdepresyjnym ketaminy oraz na podstawie uzyskanych danych zasugerowano, że wczesne zmiany poziomu KYNA w surowicy i stosunku KYNA do KYN mogą stanowić potencjalny wskaźnik skuteczności ketaminy w leczeniu depresji.

W badaniach przedklinicznych na myszach stwierdzono, że ketamina ma także bezpośredni wpływ na kwas chinolinowy poprzez blokowanie jego wpływu na receptor NMDA [8]. Bezpośredni wpływ ketaminy na kwas chinolinowy jest ważny ze względu na wspomnianą wcześniej neuroaktywność tego metabolitu, polegającą nie tylko na nadmiernej stymulacji receptorów NMDA, ale także na nasileniu stresu oksydacyjnego, procesu zapalnego w OUN i apoptozy, co ostatecznie prowadzi do neurodegeneracji. Biorąc pod uwagę obecność stanu zapalnego i podwyższony poziom kwasu chinolinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym osób próbujących popełnić samobójstwo, wydaje się, że właściwości przeciwzapalne ketaminy mogą być bezpośrednio związane z poketaminową poprawą w zakresie myśli samobójczych.

Ponadto w pracy, w której dokonano przeglądu systematycznego leczenia pacjentów z TRD, u których stwierdzono także proces zapalny, wykazano, że ci pacjenci lepiej reagują na leki o właściwościach przeciwzapalnych, w tym infliximab (inhibitor TNF- $\alpha$ ) czy ketaminę, niż na leczenie standardowymi antydepresantami [57]. Zasugerowano także, że można byłoby zastosować u tych pacjentów terapię przeciwzapalną jako strategię podtrzymującą pozytywną odpowiedź na leczenie ketaminą [43].

## Podsumowanie

Podsumowując, badania przedkliniczne pokazały, że ketamina stosowana w niskich subnastetycznych dawkach wykazuje działanie

przeciwzapalne, w różnych modelach doświadczalnych. Badania kliniczne, których jest na razie zdecydowanie mniej, wydają się jednak również potwierdzać, że ketamina, oprócz działania przeciwdepresyjnego, ma także działanie zmniejszające, bezpośrednio lub pośrednio (aktywując neuroprotektoryjne gałęzie szlaku kynureninowego), stan zapalny, przynajmniej w podgrupie pacjentów TRD, u których stwierdzono proces zapalny [10, 20, 58].

Ketamina wykazuje znaczącą skuteczność w leczeniu depresji, zwłaszcza TRD, dlatego zrozumienie jej mechanizmu działania terapeutycznego jest niezwykle ważne w kontekście opracowania nowych szybko działających leków przeciwdepresyjnych (ang. *rapid-acting antidepressant*, RAD), charakteryzujących się wyższym profilem bezpieczeństwa i być może wykazujących także właściwości przeciwzapalne. Działanie immunomodulujące ketaminy wymaga dalszych badań zarówno na poziomie podstawowym, jak i klinicznym, w tym oceny jej wpływu na cytokiny i inne markery procesu zapalnego, które gwałtownie się zmieniają w grupie pacjentów nią leczonych. Wystandaryzowane markery mogłyby stanowić potencjalny wskaźnik skuteczności stosowania ketaminy w leczeniu grupy pacjentów z ciężkimi objawami depresyjnymi, w szczególności z myślami samobójczymi, opornymi na leczenie standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi, którzy wymagają skutecznej i, co najważniejsze, natychmiastowej interwencji.

### Podziękowania

Autorzy serdecznie dziękują mgr Wiolecie Grabowicz za jej znaczący wkład techniczny w procesie powstawania tej pracy.

### Piśmiennictwo

- Gałecki P, Samochowiec J, Mikułowska M, et al. Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *J Clin Med* 2022; 11: 480.
- Depressive disorder (depression), <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 21 November 2023).
- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Papp M, Cubala WJ, Swiecicki L, et al. Perspectives for therapy of treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 4181-4200.
- Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, et al. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? *Int J Mol Sci* 2022; 24: 578.
- Pitharoulis MC, Hagenaaers SP, Glanville KP, et al. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Depression, Independent of Genetic, Health, and Psychosocial Factors: Results From the UK Biobank. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 522-529.
- Serafini G, Pompili M, Elena Seretti M, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1672-1686.
- Nikkheslat N. Targeting inflammation in depression: Ketamine as an anti-inflammatory antidepressant in psychiatric emergency. *Brain Behav Immun - Health* 2021; 18: 100383.
- Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14: 732-742.
- Jóźwiak-Bębenista M, Sokolowska P, Wiktorowska-Owczarek A, et al. Ketamine - a new antidepressant drug with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2023; JPET-MR.
- Sukhram S, Yilmaz G, Gu J. Antidepressant Effect of Ketamine on Inflammation-Mediated Cytokine Dysregulation in Adults with Treatment-Resistant Depression: Rapid Systematic Review. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 1-13.
- Grieco SF, Castrén E, Knudsen GM, et al. Psychedelics and Neural Plasticity: Therapeutic Implications. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2022; 42: 8439-8449.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-354.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-864.
- Gałuszko-Węgielnik M, Chmielewska Z, Jakuszkowiak-Wojten K, et al. Ketamine as Add-On Treatment in Psychotic Treatment-Resistant Depression. *Brain Sci* 2023; 13: 142.
- Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G, et al. Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019; 29: e79.
- Vujović K, Jotic A, Medić B, et al. *Ketamine, an Old-New Drug: Uses and Abuses*. 2023. Epub ahead of print 25 October 2023. DOI: 10.20944/preprints202310.1695.v1.
- Rafalo-Ulińska A, Palucha-Poniewiera A. The effectiveness of (R)-ketamine and its mechanism of action differ from those of (S)-ketamine in a chronic unpredictable mild stress model of depression in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2022; 418: 113633.
- Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 613-627.
- Johnston JN, Henter ID, Zarate CA. The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Ther* 2023; 246: 108431.
- Zhang J, Yao W, Hashimoto K. Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: A historical review and future directions. *Neuropharmacology* 2022; 218: 109219.
- Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2018; 70: 621-660.
- Highland JN, Zanos P, Riggs LM, et al. Hydroxynorketamines: Pharmacology and Potential Therapeutic Applications. *Pharmacol Rev* 2021; 73: 763-791.
- Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, et al. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol* 2022; 197: 114892.
- Kamp J, Jonkman K, van Velzen M, et al. Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *Br J Anaesth* 2020; 125: 750-761.
- Jóźwiak-Bębenista M, Sokolowska P, Siatkowska M, et al. The Importance of Endoplasmic Reticulum Stress as a Novel Antidepressant Drug Target and Its Potential Impact on CNS Disorders. *Pharmaceutics* 2022; 14: 846.
- Riggs LM, Gould TD. Ketamine and the Future of Rapid-Acting Antidepressants. *Annu Rev Clin Psychol* 2021; 17: 207-231.
- Deutschenbaur L, Beck J, Kiyhankhadiv A, et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 325-333.
- Cui W, Ning Y, Hong W, et al. Crosstalk Between Inflammation and Glutamate System in Depression: Signaling Pathway and Molecular Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effect. *Mol Neurobiol* 2019; 56: 3484-3500.
- Lang E, Mallien AS, Vasilescu A-N, et al. Molecular and cellular dissection of NMDA receptor subtypes as antidepressant targets. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 84: 352-358.
- Kowalczyk M, Kowalczyk E, Kwiatkowski P, et al. Ketamine-New Possibilities in the Treatment of Depression: A Narrative Review. *Life Basel Switz* 2021; 11: 1186.
- Pochwat B. Ketamine - a long way from anesthetic to a prototype antidepressant: Review of potential mechanisms of action. *Psychiatr Pol* 2022; 56: 1017-1032.
- Vasiliiu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). *Exp Ther Med* 2023; 25: 111.
- Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard

- antidepressant therapy. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2017; 31: 1149–1165.
35. Meshkat S, Ho RC, Cao B, et al. Biomarkers of ketamine's antidepressant effect: An umbrella review. *J Affect Disord* 2023; 323: 598–606.
36. Galecki P, Talarowska M. The Evolutionary Theory of Depression. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2017; 23: 2267–2274.
37. Sforzini L, Pariante CM, Palacios JE, et al. Inflammation associated with coronary heart disease predicts onset of depression in a three-year prospective follow-up: A preliminary study. *Brain Behav Immun* 2019; 81: 659–664.
38. Anisman H. Inflaming depression. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2011; 36: 291–295.
39. Adzic M, Brkic Z, Mitic M, et al. Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 176–209.
40. Cattaneo A, Ferrari C, Turner L, et al. Whole-blood expression of inflammasome- and glucocorticoid-related mRNAs correctly separates treatment-resistant depressed patients from drug-free and responsive patients in the BIODIP study. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 232.
41. Johnston JN, Greenwald MS, Henter ID, et al. Inflammation, stress and depression: An exploration of ketamine's therapeutic profile. *Drug Discov Today* 2023; 28: 103518.
42. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and Peripheral Inflammation. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 403–410.
43. Kopra E, Mondelli V, Pariante C, et al. Ketamine's effect on inflammation and kynurenine pathway in depression: A systematic review. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2021; 35: 934–945.
44. Yuhas Y, Ashkenazi S, Berent E, et al. Immunomodulatory activity of ketamine in human astroglial A172 cells: Possible relevance to its rapid antidepressant activity. *J Neuroimmunol* 2015; 282: 33–38.
45. Wang N, Yu H-Y, Shen X-F, et al. The rapid antidepressant effect of ketamine in rats is associated with down-regulation of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus. *Ups J Med Sci* 2015; 120: 241–248.
46. Tan S, Wang Y, Chen K, et al. Ketamine Alleviates Depressive-Like Behaviors via Down-Regulating Inflammatory Cytokines Induced by Chronic Restraint Stress in Mice. *Biol Pharm Bull* 2017; 40: 1260–1267.
47. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, et al. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1065.
48. Yang J-J, Wang N, Yang C, et al. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2015; 77: e19–e20.
49. Machado-Vieira R, Gold PW, Luckenbaugh DA, et al. The role of adipokines in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 127–133.
50. Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res* 2018; 269: 207–211.
51. Zhang N, Yao L, Wang P, et al. Immunoregulation and antidepressant effect of ketamine. *Transl Neurosci* 2021; 12: 218–236.
52. Jin Y, Sun LH, Yang W, et al. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Front Neurol* 2019; 10: 515.
53. Ho M-F, Zhang C, Zhang L, et al. Ketamine and Active Ketamine Metabolites Regulate STAT3 and the Type I Interferon Pathway in Human Microglia: Molecular Mechanisms Linked to the Antidepressant Effects of Ketamine. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1302.
54. Sokolowska P, Seweryn Karbownik M, Józwiak-Bębenista M, et al. Antidepressant mechanisms of ketamine's action: NF- $\kappa$ B in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2023; 218: 115918.
55. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90: 16–25.
56. Zhou Y, Zheng W, Liu W, et al. Antidepressant effect of repeated ketamine administration on kynurenine pathway metabolites in patients with unipolar and bipolar depression. *Brain Behav Immun* 2018; 74: 205–212.
57. Yang C, Wardenaar KJ, Bosker FJ, et al. Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2019; 257: 640–649.
58. Johnston JN, Kadriu B, Kraus C, et al. Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. Epub ahead of print 20 June 2023. DOI: 10.1038/s41386-023-01632-1.
59. Tóth F, Cseh EK, Vécsei L. Natural Molecules and Neuroprotection: Kynurenine Acid, Pantethine and  $\alpha$ -Lipoic Acid. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 403.