

Аналітична записка

з питань порівняльного законодавства щодо регулювання порядку терапевтичного використання кетаміну для лікування посттравматичних стресових розладів у державах Європи, США та Ізраїлі*

Анотація. В аналітичній записці викладено результати дослідження положень законодавства щодо регулювання терапевтичного використання кетаміну для лікування посттравматичних стресових розладів. Акцентовано увагу на триваючій дискусії щодо ризиків застосування кетаміну у психотерапії. Наведено результати наукових досліджень, зокрема щодо біодоступності кетаміну в лікуванні психічних захворювань.

Ключові слова: кетамін, лікарські засоби, контрольовані речовини, посттравматичний стресовий розлад, резистентна депресія, доказова медицина, інфузійна терапія кетаміном.

Вступ.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), психічна травматизація є поширеним явищем у всьому світі, яке нерівномірно розподілене серед населення країн. Майже три чверті всіх випадків посттравматичних стресових розладів (далі – ПТСР) припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. Окрім того, ризики, спричинені ПТСР, суттєво відрізняються і залежать від типу травми¹.

Протягом останніх десятиліть у багатьох країнах проведено низку клінічних досліджень щодо методів лікування ПТСР у зв'язку зі зростанням рівня самогубств, зокрема викликаних наслідками ПТСР серед військовослужбовців і ветеранів війни. Такі дослідження доповнили медичні знання і розуміння щодо функціонування мозку людини, впливу постійного стресу на поведінку людини, а також щодо ефективних стратегій лікування². У контексті пошуку ефективних методик лікування психічних розладів найбільш проривними наразі вважаються дослідження психотерапії з використанням кетаміну. Кетамін є ліцензованим медичним препаратом і широко застосовується як анестезуючий і знеболюючий засіб короткої дії протягом більш ніж 40 років. Відповідно до законодавства більшості держав світу кетамін є контрольованою речовиною через його наркотичні і психотропні властивості.

Півтора десятиліття тому в науковій літературі вперше з'явилися повідомлення про кетамін як про лікарський засіб, що має терапевтичну дію при депресіях. У березні 2019 року Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило використання ескетаміну, S-енантіомер кетаміну (препарат назального застосування) для лікування депресії³, а в грудні 2019 року, керуючись настановами FDA, це саме зробило і Європейське агентство з медицини (EMA)⁴.

¹ Post-traumatic stress disorder. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>

² A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672952/>

³ FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>

⁴ Spravato. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>

Основна частина. Наразі кетамін все ще залишається предметом досліджень у контексті використання його не за основним призначенням, зокрема для лікування таких станів, як: ПТСР; obsesивно-компульсивний розлад; нав'язливі думки та тривога; залежність від зловживання психоактивними речовинами; суїцидальні думки і депресія⁵. Терапія за допомогою кетаміну – це новий напрям у лікуванні, який передбачає застосування кетаміну в контрольований спосіб, одночасно забезпечуючи психологічну підтримку (Додатки 1, 2).

Повномасштабна війна докорінно зруйнувала відчуття безпеки у осіб та є причиною виникнення потужного стресу, психологічні наслідки якого небезпечні як для дітей, так і для дорослих. Поширеність ПТСР під час війни зумовлює необхідність його ефективною профілактики та лікування.

В **Україні** регулювання обігу й використання кетаміну здійснюється низкою нормативно-правових актів. Відповідно до законодавства кетамін є лікарським засобом, який зареєстрований у Державному реєстрі лікарських засобів⁶ як препарат для знеболення та анестезії. Також згідно з положеннями постанови Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»⁷ кетамін віднесено до психотропних речовин, обіг яких обмежено.

Використання кетаміну в психотерапії є «off-label» (або використанням за межами визначених показань), що є можливим згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» (зі змінами)⁸. Відповідно до наказу настанови, що обираються для затвердження як нові клінічні протоколи⁹, мають бути: розроблені національними та/або фаховими медичними асоціаціями держав-членів Європейського Союзу, Сполучених Штатів Америки, Канади та Австралійського Союзу; розроблені за існуючими методиками й базуватися на доказовій медицині; викладені англійською та/або українською мовами. Новий клінічний протокол може бути застосований за рішенням лікаря за наявності попередньої інформованої згоди пацієнта на його застосування та попереднього роз'яснення лікарем відмінностей між уніфікованим клінічним протоколом та новим клінічним протоколом.

Право застосовувати методику лікування кетаміном виникає за умови наявності у суб'єкта, який надає медичні послуги, двох ліцензій: ліцензії на

⁵ Ketamine as Antidepressant? Current State and Future Perspectives. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915350/>; My Experience with Ketamine-Assisted Psychotherapy. URL: <https://www.jems.com/commentary/my-experience-with-ketamine-assisted-psychotherapy/>

⁶ Державний реєстр лікарських засобів України : Міністерство охорони здоров'я України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=C280907D709395F1C225876B002F283E>

⁷ Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів : постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. № 770. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF#n25>

⁸ Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/re22313?an=1>

⁹ "Новий клінічний протокол медичної допомоги - клінічна настанова, обрана Міністерством охорони здоров'я України для її застосування на території України як клінічного протоколу без проходження процедури її адаптації; визначає процес надання медичної допомоги при певному захворюванні; затверджується Міністерством охорони здоров'я України як текст нового клінічного протоколу або посилання на джерело його розміщення чи публікації."

провадження господарської діяльності з медичної практики й ліцензії на право провадження господарської діяльності з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів¹⁰.

19 липня 2024 року наказом Міністерства охорони здоров'я України затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації»¹¹ (далі – УКПМД). У вступі до УКПМД зазначається, що його розроблено з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою покращення результатів надання медичної допомоги пацієнтам із гострою реакцією на стрес (далі – ГРС) та з ПТСР.

УКПМД призначений для: лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів, лікарів-психіатрів, лікарів-психіатрів дитячих, лікарів – судово-психіатричних експертів, лікарів-психотерапевтів, лікарів-психологів, клінічних психологів. Метою УКПМД є визначення і розробка комплексу заходів із профілактики, раннього та своєчасного виявлення, діагностики, лікування та реабілітації гострої реакції на стрес, розладів адаптації, посттравматичного стресового розладу, впровадження медико-організаційних та лікувально-діагностичних підходів на основі сучасних принципів доказової медицини.

В УКПМД визначено перелік лікарських засобів, що застосовуються для надання медичної допомоги пацієнтам з ГРС та ПТСР. До них віднесено: селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (СІЗЗС) – пароксетин, сертралін, флуоксетин; селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) – венлафаксин. У протоколі зазначається, що фармакотерапію ПТСР слід розглядати як альтернативу психотерапії лише у випадках, коли пацієнт не може проходити психотерапію або не отримує задовільних результатів від неї. Застосування лікарських засобів рекомендується як терапія першого ряду, з урахуванням індивідуальних особливостей та супутніх депресивних розладів. У випадках відсутності відповіді на фармакотерапію, розглядаються альтернативні препарати, комбінована терапія та можливість додаткової психотерапії для оптимізації результатів.

Серед рекомендованих напрямів психологічного супроводу вказуються травмофокусовані підходи (травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія (ТФ-КПТ), десенсибілізація та переробка рухом очей (ДПРО), когнітивно-процесуальна терапія, пролонгована експозиційна терапія).

Окремо визначені особливості організації медичної допомоги військовослужбовцям і працівникам військових формувань та правоохоронних органів, які мають гострий стресовий розлад або посттравматичний стресовий розлад¹².

¹⁰ Про ліцензування видів господарської діяльності : Закон України від 02.03.2015 р. № 222-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19#Text>

¹¹ Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» : Наказ МОЗ України від 19.07.2024 р. № 1265. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1265_19072024_ukpmd_ptsr_dod.pdf

¹² Опитувальник посттравматичного стресового розладу PCL-5. URL: <https://darnytsia.ua/ptsr/opytuvalnyk-posttravmatychnoho-stresovoho-rozladu-pcl-5>

Відповідно до Консолідованого закону *Італії* про регулювання обігу наркотичних засобів і психотропних речовин, профілактику, лікування та реабілітацію супутніх наркотичних станів¹³ кетамін включено до переліку наркотичних або психотропних речовин, обіг та використання яких підлягає нагляду та контролю, що забезпечується Міністерством охорони здоров'я (далі – МОЗ). Лікарські засоби на основі таких речовин, у тому числі діючі речовини для фармацевтичного використання, що видаються юридичним (аптеки, лікарні тощо) або фізичним (лікарі, фармацевти тощо) особам, які мають відповідний дозвіл на використання таких препаратів за спеціальними рецептами, підлягають відстеженню (форма затверджується МОЗ). Відомості про рух таких препаратів вносяться до комп'ютеризованого реєстру обліку речовин, лікарських засобів та споріднених композицій (реєстр запроваджений МОЗ на виконання зазначеного Закону для фіксації переміщення наркотичних та психотропних речовин, лікарських засобів і пов'язаних з ними складів та забезпечення відповідного контролю за їх обігом та використанням (відстеження)¹⁴).

Кетамін переважно використовується в контексті невідкладної медицини зі знеболювальною, дисоціативною та седативною метою для процедур, що вимагають седоаналгезії. Для цього дозволяється застосовувати кетамін пацієнтам віком від 6 місяців шляхом введення внутрішньовенно, внутрішньокістково, інтраназально та внутрішньом'язово, у стаціонарних умовах під наглядом медичного персоналу¹⁵. Для спрощення процедури призначення опіоїдних препаратів для полегшення стану пацієнтів, які страждають від серйозних форм сильного болю, прийнято Закон про забезпечення доступу до паліативної допомоги та знеболення¹⁶.

Порядок використання кетаміну для лікування депресії та ПТСР регулюється підзаконними актами, зміст яких постійно оновлюється. Зокрема, у 2024 році Італійське агентство лікарських засобів (AIFA)¹⁷ схвалило нове терапевтичне показання для препарату під назвою «Spravato» (ескетамін – активний інгредієнт, отриманий з кетаміну), який застосовується шляхом інтраназального введення¹⁸. Згідно з ухваленими AIFA терапевтичними показаннями Spravato (ескетамін) застосовується у комбінації з пероральною антидепресивною терапією для лікування дорослих із помірним або тяжким епізодом великого депресивного розладу як короткострокове невідкладне лікування (невідкладна психіатрична допомога), для швидкого зменшення клінічних симптомів депресії. Spravato (ескетамін) відпускається за спеціальним рецептом лікаря-психіатра і невролога з подальшим відстеженням використання.

¹³ Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. URL: <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:presidente.repubblica:decreto:1990-10-09:309~art73>

¹⁴ Decreto 11 maggio 2010. Modalita' di registrazione con sistemi informatici della movimentazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope. URL: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2010/05/26/10A06353/sg>

¹⁵ ISTRUZIONE OPERATIVA KETAMINA in PRONTO SOCCORSO / OBI / MEDICINA D'URGENZA. URL: https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2022/06/Ketamina-nel-DEA_istruzione-operativa.pdf

¹⁶ Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. Legge 15 marzo 2010, n. 38. URL: <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2010;38~art2-com1>

¹⁷ L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). URL: <https://www.aifa.gov.it/l-agenzia>

¹⁸ Agenzia Italiana del farmaco. Nuove indicazioni terapeutiche non rimborsate dal Servizio sanitario nazionale e riclassificazione del medicinale per uso umano «Spravato». URL: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/07/18/24A03713/SG>

Лікування цим препаратом не передбачає відшкодування пацієнтам його вартості за рахунок коштів бюджету або страхування.

Spravato (ескетамін) призначений для самостійного введення пацієнтом, але під безпосереднім наглядом медичного працівника у відповідному закладі охорони здоров'я, де є необхідне реанімаційне обладнання та медичні працівники, які пройшли підготовку із серцево-легеневої реанімації. Групою ризику є особи до 18 та після 65 років, а також із клінічно значущими або нестабільними серцево-судинними або респіраторними захворюваннями. Після застосування Spravato (ескетаміну) пацієнти перебувають під постійним наглядом, доки вони не будуть визнані клінічно стабільними для виходу з медичного закладу.

У **Польщі** лікування резистентної депресії ескетаміном із 2023 року доступно за кошти державного бюджету в межах програми «Лікування пацієнтів з лікарсько-резистентною депресією (МКХ-10: F33.1, F33.2)»¹⁹. Право на лікування в рамках програми мають репіцієнти, які відповідають таким критеріям: вік (від 18 років до 75 років); підтверджений діагноз (депресії, класифіковані згідно з чинною класифікацією МКХ-10 за кодами: F33.1 та F33.2); поточний епізод помірної або важкої депресії за шкалою MADRS; не мають протипоказань або резистентності до препарату та відмовилися від електрошокової терапії; діагностована медикаментозно-резистентна депресія (великий депресивний розлад у дорослих, які не відповіли на лікування принаймні двома різними антидепресантами для поточного епізоду депресії помірного або тяжкого ступенів складності, тощо). Виключення складають: діагноз пограничного розладу особистості або біполярного афективного розладу; наявні в анамнезі адикції (залежність від алкоголю, снодійних, транквілізаторів, знеболювальних або наркотичних засобів); вагітність і лактація тощо.

Окрім того, лікування за вказаною програмою доступно для пацієнтів, які отримували лікування ескетаміном за іншою схемою фінансування терапії (за винятком поточних клінічних досліджень) за умови, що вони відповідають передбаченим критеріям участі в програмі та не відповідають критеріям виключення на початку лікування. До критеріїв виключення належать: відсутність підтвердженої ефективності в кінці фази індукції; втрата ефективності під час підтримуючої терапії; підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних речовин; виникнення побічних ефектів; госпіталізація у зв'язку з погіршенням стану депресії; зміна супутнього лікування антидепресантами.

Тривалість лікування в програмі визначається лікарем на основі критеріїв включення і критеріїв виключення. Максимальний час лікування в програмі становить 8 місяців (включаючи фазу індукції і фазу підтримки). Наприкінці

¹⁹ Zarządzenie Nr 31/2023/DGL. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. URL: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-w-rodzaju-leczenie-38569823>

фази індукції (після 4 тижнів лікування) оцінюються докази терапевтичної користі для визначення необхідності продовження лікування²⁰.

У 2024 році розроблений Польський стандарт лікування рацемічним кетаміном для пацієнтів із депресивними розладами²¹, який вводиться внутрішньовенно при лікуванні пацієнтів із депресивною симптоматикою в перебігу як уніполярного, так і біполярного афективного розладу. В документі містяться рекомендації для практикуючих психіатрів щодо показань, протипоказань, запобіжних заходів і самої схеми лікування внутрішньовенним введенням кетаміну пацієнтів з афективними розладами.

Відповідно до досліджень, результати яких узагальнено в зазначеному документі (Польський стандарт), кетамін і його рацемічні форми – ескетамін (S-кетамін) і R-кетамін – доступні в багатьох лікарських формах. Його біодоступність, яка визначає ефективність лікування, залежить від способу введення. Біодоступність кетаміну при внутрішньовенному введенні найвища і досягає 100 %. Для інтраназального ескетаміну біодоступність оцінюється приблизно в 30–50 %. Пероральний прийом кетаміну має досить низьку і дуже нестабільну біодоступність, що коливається від 10 % до 20 %. Еквівалентність дозування внутрішньовенно введеного кетаміну та інтраназально введеного ескетаміну остаточно не встановлена.

Згідно з Польським стандартом найпоширенішою рекомендацією є внутрішньовенне застосування кетаміну 2–3 рази на тиждень протягом 3 тижнів. Після закінчення цього періоду лікар визначає рівень відповіді на лікування та обґрунтовує необхідність продовження лікування кетаміном (підтримуюча фаза). У підтримуючій фазі інтервал (діапазон) інфузії повинен становити від одного разу на тиждень до одного разу на 4 тижні, а мета полягає в тому, щоб подовжити інтервал інфузії до якомога довшого часу (зазвичай щомісяця), якщо ремісія симптомів депресії зберігається. Це процес індивідуалізований на основі реакції пацієнта, переносимості та переваг / доступності. Тривалість повного лікування не повинна перевищувати 1 рік.

Обіг кетаміну у **Франції** регулюється Законом від 31 грудня 1970 року²², яким визначається система заходів щодо боротьби з наркоманією, торгівлею людьми і використанням отруйних речовин. Придбання, володіння, використання, виробництво, транспортування, передача (навіть безоплатна) і продаж галюциногенів заборонені (Кодекс охорони здоров'я та Кримінальний кодекс). Кетамін, який використовується поза медичними установами, вважається наркотичним засобом з 1997 року²³.

²⁰ Medexpress. Esketamina dostępna w programie lekowym w depresji lekoopornej. URL: <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/esketamina-dostepna-w-programie-lekowym-w-depresji-lekoopornej/>

²¹ Polski standard leczenia racemiczną ketaminą pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi opracowany przez zespół roboczy powołany przez Konsultanta Krajowego. URL: <https://www.psychiatriapolska.pl/Polish-standard-of-treatment-with-racemic-ketamine-for-patients-with-depressive-disorders.189494.0.2.html>

²² Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 RELATIVE AUX MESURES SANITAIRES DE LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE, ET A LA REPRESSION DU TRAFIC ET DE L'USAGE ILLICITE DES SUBSTANCES VENENEUSES. URL: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000321402/>

²³ Arrêté du 8 août 1997 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. URL: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000200883>

У 2017 році запроваджено додаткові правила щодо використання ін'єкційних препаратів кетаміну. На препарати згаданої групи поширюються вимоги, які застосовуються до порядку використання кетаміну як наркотичної речовини. Це означає, що ін'єкційні препарати кетаміну відпускаються за безпечним рецептом (дія рецепту 28 днів), а їх вхідні і вихідні дані відстежуються і фіксуються у спеціальному реєстрі – списку речовин, що класифікуються як наркотики (ANSM)²⁴.

Кетамін призначений лише для використання в лікарнях²⁵ або як частина мобільної медичної допомоги чи структури медичної репатріації, його має право призначати лікар, який спеціалізується на анестезіології-реанімації або невідкладній медичній допомозі у випадках надзвичайних ситуацій.

Діяльність у сфері надання психіатричної допомоги можуть здійснювати такі суб'єкти: медичні установи, приватні лікарі, психологи. Психіатричну діяльність можуть здійснювати заклади охорони здоров'я, незалежно від їх правового статусу, а також військові госпіталі. Практично відсутні клініки з амбулаторним або денним стаціонаром, де використовувався б кетамін у психіатричній практиці в поєднанні з психотерапією. Водночас проводяться клінічні дослідження кетаміну як методу лікування ПТСР і стійкої депресії²⁶. Порядок залучення пацієнтів до таких досліджень регламентується законодавством про охорону здоров'я. Серед основних вимог – наявність усної або письмової згоди пацієнта на участь в експериментальному дослідженні.

Для осіб, які страждають від депресії, стійкої до традиційних методів лікування, доступним є лікування антидепресантом на основі ескетаміну (S-ketamine) інтраназально²⁷ (Spravato²⁸).

30 серпня 2023 року Національне агентство з безпеки лікарських засобів і продуктів медичного призначення (ANSM) повідомило про серйозні побічні ефекти, пов'язані з неправильним використанням і зловживанням кетаміном²⁹. У повідомленні зазначається про численні випадки серйозних ускладнень після введення кетаміну в медичному чи немедичному контексті. Йдеться про серйозні ураження печінки, жовчовивідних шляхів і урології. Найчастіше вони виникають внаслідок тривалого та/або повторного вживання, що також може спричинити залежність від кетаміну. У контексті значного поширення використання кетаміну протягом кількох років ANSM звертає увагу на ризики використання кетаміну та запобіжні заходи, яких слід вживати³⁰.

У *США* з 1970 року кетамін був ухвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) лише для індукції і підтримки

²⁴ Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. URL: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033922971>

²⁵ Code de la santé publique. URL: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/

²⁶ Evaluation of Early Ketamine Effects on Belief-Updating Biases in Patients With Treatment-Resistant Depression. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2796906>

²⁷ SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf

²⁸ Spravato. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>

²⁹ L'ANSM rappelle le bon usage de la kétamine. URL: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine>

³⁰ L'ANSM rappelle le bon usage de la kétamine. URL: <https://www.santementale.fr/2023/09/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine/>

анестезії³¹. Наразі він використовується для інфузій не за призначенням з метою лікування психічних розладів і хронічного болю. У 1999 році Управління боротьби з наркотиками (DEA) відповідно до Закону про контрольовані речовини (CSA)³² включило кетамін до контрольованої речовини Списку III (депресант). Це означає, що препарат має помірний або низький потенціал зловживання (прийнятне медичне використання та низький або помірний потенціал фізичної або психічної залежності).

За даними Mental Health America, поширеність психічних захворювань дорослих у США коливається від 16,37 % до 26,86 %. У середньому 19,86 % дорослих страждають на психічні захворювання, що еквівалентно понад 50 мільйонам осіб; із них 4,91 % мають серйозні психічні захворювання³³.

США є однією з держав, де практика застосування інфузійної терапії кетаміном³⁴ для лікування психічних розладів є поширеною. Як свідчать дані статистики, останніми роками зросла кількість клінік, які застосовують лікування кетаміном. Регулювання функціонування кетамінових клінік у США здійснюється на рівні федерального законодавства і законодавства штатів³⁵.

Попри те, що кетамін не схвалений FDA для лікування будь-яких психічних розладів³⁶, він застосовується при лікуванні захворювань, які не піддаються лікуванню традиційними фармацевтичними препаратами³⁷. Порядок застосування інфузійної терапії кетаміном здійснюється за принципами використання лікарських засобів не за призначенням, тобто призначення препаратів поза межами маркування продукту, схваленого Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA).

Федеральний закон про харчові продукти, ліки та косметику (FDCA)³⁸ вимагає, щоб препарати були безпечними та ефективними для отримання схвалення і для комерціалізації; спосіб використання схвалених препаратів визначається (схваленою FDA) етикеткою продукту. Із пояснень FDA щодо використання фармацевтичного препарату не за призначенням слідує, що з моменту схвалення препарату FDA постачальники медичних послуг мають право призначати препарат для несанкціонованого використання, якщо вважають, що він підходить для пацієнта з медичного погляду³⁹. Таким чином,

³¹ KETALAR (ketamine hydrochloride) injection. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/016812s040lbl.pdf

³² The Controlled Substances Act. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-ketamine-clinics-market-report>

³³ U.S. Ketamine Clinics Market Size & Trends. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-ketamine-clinics-market-report>

³⁴ Інфузійна терапія кетаміном передбачає введення однієї інфузії або серії інфузій для лікування психічних розладів (наприклад, великого депресивного розладу, посттравматичного стресового розладу, гострої суїцидальності).

³⁵ U.S. Ketamine Clinics Market Size & Trends. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-ketamine-clinics-market-report>

³⁶ FDA warns patients and health care providers about potential risks associated with compounded ketamine products, including oral formulations, for the treatment of psychiatric disorders. URL: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-warns-patients-and-health-care-providers-about-potential-risks-associated-compounded-ketamine>

³⁷ The Ketamine Clinic Craze: Legalities and Possibilities. URL: <https://harris-sliwoski.com/psychlawblog/the-ketamine-clinic-craze-legalities-and-possibilities/>

³⁸ FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT. URL: <https://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>

³⁹ Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label". URL: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>

інфузійна терапія кетаміном здійснюється відповідно до вимог щодо використання лікарських препаратів не за призначенням для тих психічних розладів, які наразі не мають ефективного лікування. Якщо відповідальний медичний працівник вважає, що інфузійна терапія є етичною і не порушує стандарти безпеки, то вона може бути призначена.

Більшість штатів дотримуються підходу федерального законодавства щодо регулювання використання не за призначенням кетаміну і дозволяють лікування ним у клінічних умовах під наглядом медичного працівника. Деякі штати ухвалили спеціальні рекомендації щодо використання кетаміну як життєздатної медичної терапії. Вимоги до медичного працівника, обсяг його обов'язків, а також вимоги до ліцензування та дозволу різняться в кожному штаті.

Наприклад, відповідно до законодавства штату Орегон щодо лікування кетаміном сертифікованим медсестрам-анестезіологам дозволено проводити інтраназальну і внутрішньовенну терапію кетаміном у клінічних умовах, якщо ліцензований лікар призначив препарат⁴⁰. «Терапія на місці» означає контрольовану обстановку, гарантуючи безпеку пацієнтів і максимізуючи результати лікування. Під час сеансів терапії пацієнти отримують індивідуальний догляд, моніторинг і підтримку, що може покращити загальний результат лікування та підвищити задоволеність пацієнтів.

У 2019 році Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів схвалило назальний спрей Spravato (ескетамін) у поєднанні з пероральним антидепресантом для лікування депресії у дорослих, які пробували інші антидепресанти, але не отримали від них користі (резистентна до лікування депресія)⁴¹. Препарат доступний лише через систему обмеженого розповсюдження відповідно до Стратегії оцінки та зменшення ризиків (REMS).

У жовтні 2023 року в США FDA опублікувало попередження для пацієнтів і постачальників медичних послуг про потенційні ризики, пов'язані з продуктами на основі кетаміну, зокрема пероральними препаратами, для лікування психічних розладів⁴². У документі зазначено про: підвищений інтерес до кетамінових продуктів (пероральних препаратів) для лікування психічних розладів; низку застережень щодо використання кетамінових препаратів, з якими мають бути обізнані пацієнти і медичні працівники. Зокрема, звернено увагу, що кетамін не схвалений FDA для лікування будь-яких психічних розладів. Інституція не визнавала цей препарат як безпечний і ефективний для використання. Зазначено, що комбіновані препарати, включно з комбінованими кетаміновими продуктами, не схвалені FDA, що означає, що FDA не оцінювало їх безпеку, ефективність або якість.

Таким чином, комбіновані препарати з кетаміном у США не мають схвалених показань або шляхів введення; зазначено можливість ризику виникнення у пацієнтів серйозних побічних ефектів у разі використання

⁴⁰ Infusion of Sub-Anesthetic Doses of Ketamine for Disorders of Mood, Anxiety, Trauma, and Stressors Resistant to Medication and Psychotherapy. URL: https://www.oregon.gov/osbn/documents/IS_Ketamine.pdf

⁴¹ FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>

⁴² FDA warns patients and health care providers about potential risks associated with compounded ketamine products, including oral formulations, for the treatment of psychiatric disorders. URL: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/fda-warns-patients-and-health-care-providers-about-potential-risks-associated-compounded-ketamine>

кетамінових продуктів без контролю з боку медичного працівника. Існують проблеми з безпекою, пов'язані з використанням продуктів кетаміну, зокрема: зловживання та неправильне використання; психіатричні розлади; підвищення артеріального тиску; пригнічення дихання (уповільнене дихання), а також симптоми ураження нижніх сечових шляхів і сечового міхура. FDA ставить під сумнів безпеку, ефективність та швидку дію кетаміну у порівнянні зі схваленими FDA ліками для лікування певних психічних розладів.

Із початку 1990-х років Міністерство оборони (Департамент у справах ветеранів) та інші провідні професійні організації розробляють настанови з клінічної практики (VA/DoD Clinical Practice Guideline). У 2023 році затверджено Рекомендації з клінічної практики щодо лікування ПТСР та гострого стресового розладу (2023 VA/DoD CPG)⁴³. Документ містить опис критичних моментів щодо прийняття рішень у лікуванні ПТСР та містить рекомендації, засновані на доказах, що включають актуальну інформацію та практики для практикуючих лікарів. Для лікування ПТСР та гострого стресового розладу рекомендується застосовувати специфічну психотерапію, орієнтовану на травму, як першу лінію лікування ПТСР замість фармакотерапії. Зазначається, що ліки є ефективним варіантом лікування, коли психотерапія, орієнтована на травму, недоступна або неможлива або пацієнти віддають перевагу лікам чи коли ПТСР супроводжується високим рівнем психіатричних супутніх захворювань, таких як депресія, які можна лікувати за допомогою ліків.

Зауважимо, що 2023 VA/DoD CPG не рекомендує використовувати анестетик кетамін, енантіомером якого є ескетамін, але це не стосується використання нового антидепресанту ескетаміну (Spravato) для ПТСР. У документі наголошується, що клінічні випробування кетаміну для лікування ПТСР не продемонстрували явної ефективності. Однак, кетамін та ескетамін можуть бути показані для лікування коморбідного медикаментозно-резистентного великого депресивного розладу (MDD).

Так, відповідно до 2023 VA/DoD CPG медикаментозна монотерапія для первинного лікування ПТСР за рекомендаціями та доказами сили є такою⁴⁴:

Рівень доказів*	Рекомендувати для	Пропонувати для	Пропонувати проти	Рекомендувати проти	Не рекомендую ні за, ні проти
Високий	Жодного	Жодного	Жодного	Жодного	Жодного
Помірний	пароксетин [^] , сертралін [^] , венлафаксин	Жодного	Жодного	Жодного	Жодного

⁴³ VA/DoD Clinical Practice Guidelines. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/index.asp>

⁴⁴ Clinician's Guide to Medications for PTSD. URL: https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/txessentials/clinician_guide_meds.asp

Рівень доказів*	Рекомендувати для	Пропонувати для	Пропонувати проти	Рекомендувати проти	Не рекомендую ні за, ні проти
Низький	Жодного	празозин (тільки для лікування кошмарів, пов'язаних із ПТСР)	Жодного	Жодного	Жодного
Дуже низький	Жодного	Жодного	дівалпрокс, гуанфацин, кетамін, рisperидон, тіагабін, вортиоксетин, празозин (для лікування ПТСР)	бензодіазепіни, канабіс (або похідні коноплі)‡	амітриптилін±, бупропіон±, буспірон, циталопрам±, десвенлафаксин, дулоксетин±, есциталопрам, езопіклон±, флуоксетин±, іміпрамін±, ламотриджин±, міртазапін±, нефазодон±, оланзапін±, фенелзин±, прегабалін±, кветіапін±, ривастигмін, до пірамат
Немає даних	Жодного	Жодного	Жодного	Жодного	аяуаска‡, диметилтриптамін‡, ібогаїн‡, діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) ‡, псилоцибін‡

Ключ: Робоча група визначила відсутність високоякісних доказів щодо монотерапії ліками.
^ Схвалено FDA для ПТСР.
± Клініцисти повинні ретельно враховувати можливі побічні ефекти.
‡ Дослідження цих препаратів не відповідали критеріям включення до систематичного огляду доказів через низьку якість.

Щодо питання *можливості проходження особистого досвіду прийому кетаміну психологами під час навчання*, то такий підхід здебільшого спостерігається серед американської школи психоаналізу. Аргументуючи свою позицію, окремі американські експерти в галузі психоделічних досліджень і терапії зауважують, що наразі психофармакологія стала переважаючим інструментом психіатрії, а психоаналіз – основним засобом лікування. Тому для психоаналітиків, які навчаються, є не лише звичайним, але й очікуваним набуття власного досвіду проходження терапії для можливості здійснення власного аналізу щодо властивостей кетаміну. Така практика має місце в багатьох навчальних програмах із психотерапії, де слухачів, навіть без діагнозу, заохочують пройти особисту терапію, щоб дізнатися про свій внутрішній світ⁴⁵.

Як і в більшості держав світу, кетамін в *Ізраїлі* вважається небезпечною речовиною і класифікується як заборонена речовина, використання, зберігання

⁴⁵ The Return of Personal Analysis: Clinicians Share Own Ketamine Experiences. URL: <https://www.medcentral.com/meds/psychedelics/the-return-of-personal-analysis-clinicians-share-their-own-ketamine-experiences>

та розповсюдження якої без відповідної ліцензії передбачає кримінальну відповідальність у вигляді штрафу або позбавлення волі⁴⁶. Проте, допускається застосування кетаміну в лікуванні, зокрема для знеболення та підтримуючої терапії (паліативна медицина)⁴⁷. Порядок призначення небезпечних лікарських засобів, зокрема, порядок оформлення та видачі рецептів на такі лікарські засоби встановлюється нормативно-правовими актами Міністерства охорони здоров'я (далі – МОЗ) за погодженням з Міністерством юстиції та Комітетом з охорони здоров'я Кнесету⁴⁸.

Лікування кетаміном доступно у вигляді: інфузій; внутрішньом'язової ін'єкції; інгалятора ескетаміну (торгова назва Sparbato). Технологія введення ескетаміну (Sparbato) у вигляді інгалятора була схвалена МОЗ та включена до «кошика медичних послуг» для лікування стійкої депресії⁴⁹ відповідно до Закону про медичне страхування⁵⁰.

Ескетамін (Sparbato) призначається особам старше 18 років для лікування резистентної депресії, тобто у випадках, коли лікування резистентної депресії антидепресантами принаймні двох фармакологічних груп під час поточного депресивного епізоду не дало ефекту. Введення ескетаміну (Sparbato) проводиться за призначенням лікаря-психіатра, у реабілітаційних центрах, які мають дозвіл для застосування препарату та відповідне обладнання для проведення (за необхідності) необхідних реанімаційних заходів.

Відповідно до рекомендацій МОЗ⁵¹ застосування ескетаміну (Sparbato) для лікування допускається виключно під наглядом лікаря, у контрольованих дозах, в умовах, де можливо дотримуватися належних правил безпеки, зокрема, рамки лікування повинні включати вміння медичного персоналу виконувати серцево-легеневу реанімацію. Видавати препарат пацієнту безпосередньо забороняється. Відповідальність за лікування покладається на лікуючого лікаря, який під час лікування пацієнтів повинен діяти відповідно до затверджених МОЗ інструкцій (посібників) із застосування ескетаміну (Sparbato) та плану управління ризиками⁵².

Посібники для медичного персоналу щодо застосування для лікування ескетаміну (Sparbato) призначені для інформування про: ризики, виявлені при застосуванні препарату; способи їх зменшення та дії медичного персоналу в разі їх виникнення. При застосуванні препарату виявлено чотири ризики: транзиторні дисоціативні стани і порушення сприйняття (дисоціація); (порушення свідомості) сонливість; підвищення артеріального тиску; неправильне застосування препарату.

Під час лікування ескетаміном (Sparbato) пацієнти повинні перебувати під наглядом медичного персоналу. Лікуючий лікар оцінює стан пацієнта, беручи до уваги вік (особи до 18 років та після 64 років є групою ризику), супутні

⁴⁶ 1973-ג-תשל"ג, פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש], URL: https://www.nevo.co.il/law_html/law00/4216.htm

⁴⁷ 1981-א-תשמ"א, פקודת הרוקחים [נוסח חדש], URL: https://www.nevo.co.il/law_html/law01/p211_002.htm#_ftn1

⁴⁸ 1973-ג-תשל"ג, פקודת הסמים המסוכנים [נוסח חדש], URL: https://www.nevo.co.il/law_html/law00/4216.htm

⁴⁹ 2020 חוזר מספר: 2020/01. הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2020, URL: <https://www.gov.il/he/pages/mtr01-2020>

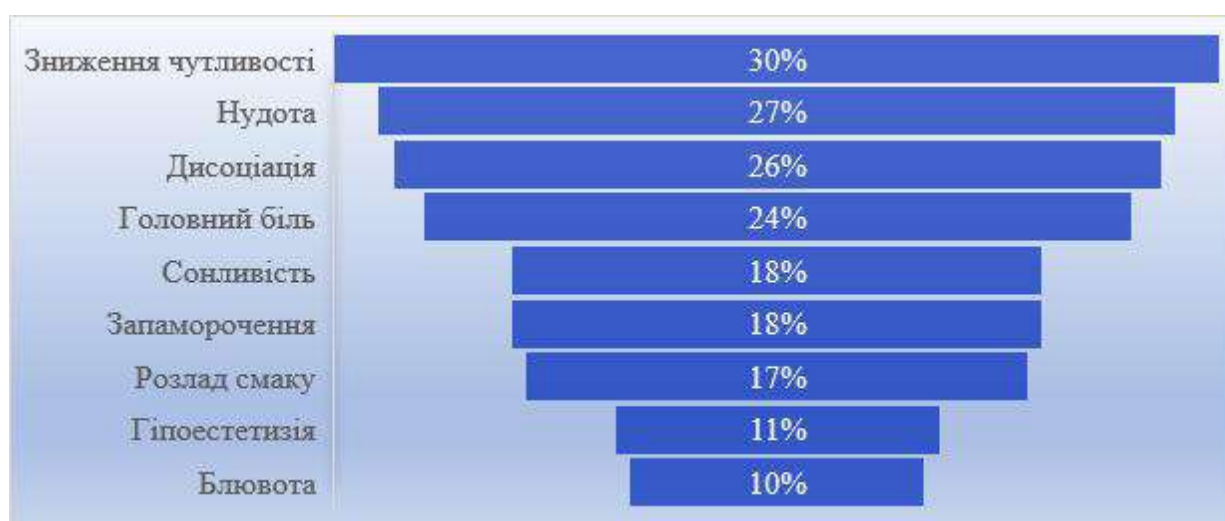
⁵⁰ 1994-ד-תשנ"ד, חוק ביטוח בריאות ממלכתי, URL: https://www.nevo.co.il/law_html/law01/036_001.htm#med5

⁵¹ Esketamine (SPRAVATO) מתן טיפול בתכשיר URL: <https://www.gov.il/he/pages/mhd-279778820>

⁵² (אסקטמין). לאף ספראבטו בתרסיס המשתמשים מטופלים בקרב הסיכון לצמצום צעדים URL: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/Spravato_Prescriber-Guide.pdf

захворювання (препарат не призначений для осіб, яким загрожує серйозна небезпека через підвищення артеріального тиску або внутрішньочерепного тиску, наприклад, осіб, які мають захворювання, що включає в себе аневризму судин, у тому числі аневризму головного мозку, грудної аорти або черевної аорти, або периферичних артеріальних кровоносних судин тощо). Враховуючи, що застосування препарату викликає побічні ефекти (Діаграма), тривалість спостереження після процедури згідно з рекомендаціями, затвердженими МОЗ⁵³, повинна становити не менше двох годин. Окрім того, після спостереження лікуючий лікар повинен провести клінічну оцінку з метою визначення психічної стійкості пацієнта щодо готовності до зловживання та/або залежності від препарату.

Діаграма. Найчастіші побічні ефекти від прийому пацієнтами ескетаміну (Spravato)⁵⁴



Висновки.

ПТСР є поширеним та стійким розладом, однак далеко не всі особи, які страждають на ПТСР, отримують спеціальну психіатричну допомогу. Існують відмінності в лікуванні ПТСР. Доступ до ефективного лікування ПТСР, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, залишається критично низьким.

Здійснений моніторинг законодавства й наукових досліджень демонструє зміну підходів до методик лікування психічних розладів. Наразі лікування може включати психотерапію, медикаментозну терапію або їх комбінацію, спрямовану на зменшення симптомів і поліпшення якості життя індивіда. Терапія за допомогою кетаміну вважається проривною методикою, яка має широке коло прихильників як серед клінічних спеціалістів, так і серед осіб, які мають психіатричні розлади.

Аналіз положень законодавства України, Франції, Італії, Польщі, США та Ізраїлю демонструє спільність у підходах до регулювання питання обігу і використання кетаміну, зокрема, як лікарського засобу, що має терапевтичну дію при лікуванні психічних розладів. Спільним у засадах регулювання є те, що

⁵³ ESKETAMINE (SPRAVATO) מותן טיפול בתכשיר URL: <https://www.gov.il/he/pages/mhd-279778820>

⁵⁴ (אסקטמין). לאף ספראבטו בתרסיס המשתמשים מטופלים בקרב הסיכון לצמצום צעדים URL: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/risk/DocLib/Spravato_Prescriber-Guide.pdf

кетамін є визнаним ліцензованим медичним препаратом, що застосовується як анестезуючий і знеболюючий засіб короткої дії, і, одночасно, контрольованою речовиною, що має наркотичні і психотропні властивості.

Щодо розширення можливостей використання кетаміну для лікування психічних розладів, то держави демонструють виважену позицію та акцентують увагу на негативних побічних ефектах, пов'язаних із неправильним використанням і зловживанням кетаміном. Ставиться під сумнів безпека та ефективність дії кетаміну порівняно зі схваленими ліками для лікування певних психічних розладів.

У рекомендаційних документах профільних регуляторних інституцій окремих досліджуваних держав визначаються потенційні ризики, пов'язані з продуктами на основі кетаміну, включаючи препарати для лікування психічних розладів (ANSM, FDA). У США в Настановах з клінічної практики щодо лікування ПТСР та гострого стресового розладу (VA/DoD Clinical Practice Guideline) взагалі не рекомендується використання кетаміну для лікування ПТСР, але це не стосується використання нового антидепресанту ескетаміну (Spravato).

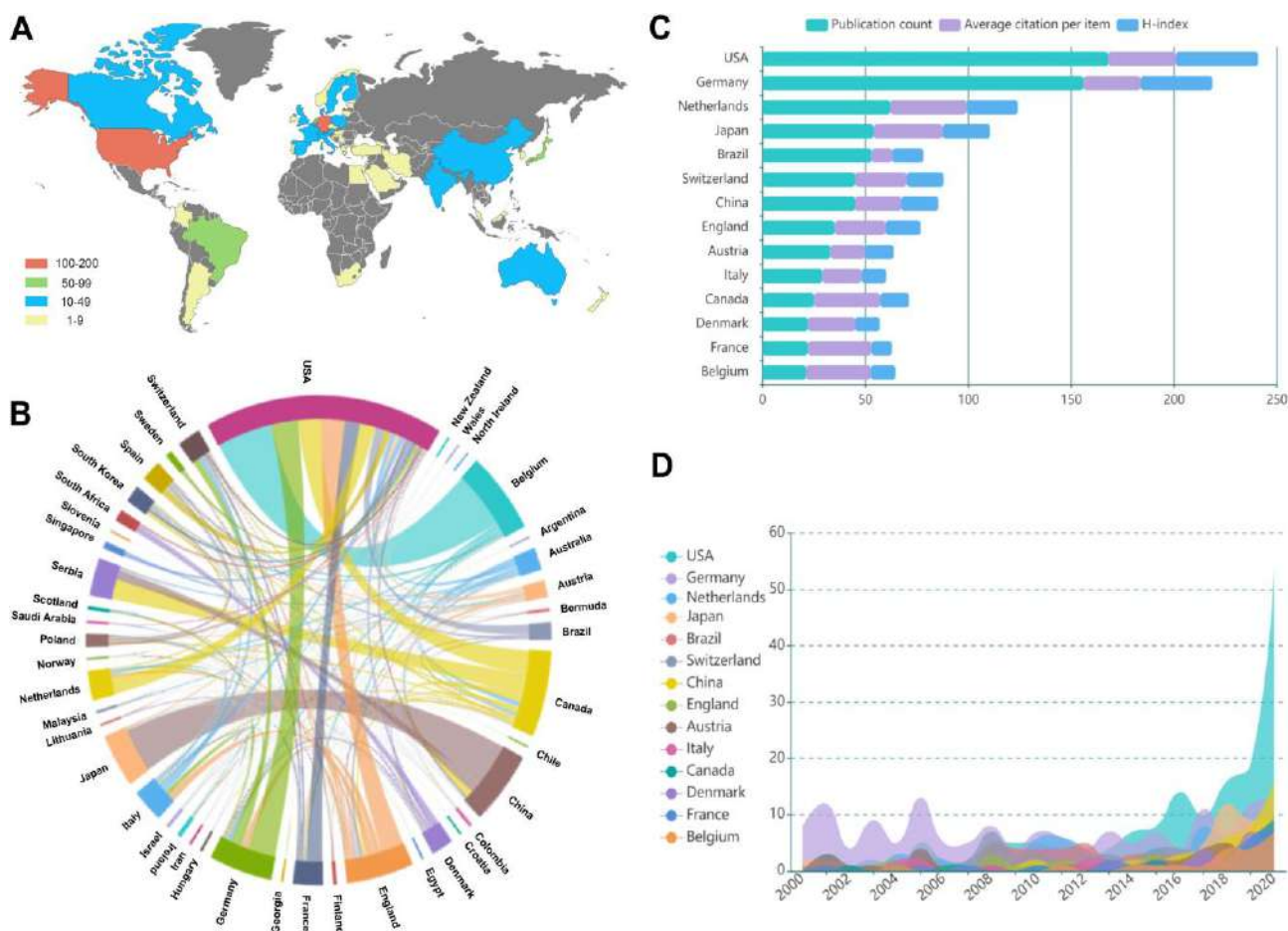
Разом із тим, активно розвивається практика застосування інфузійної терапії кетаміном для лікування психічних розладів. Лідируючі позиції в цій сфері займають США, де функціонує значна кількість кетамінових клінік. У Польщі поширення набувають Стандарти лікування рацемічним кетаміном для пацієнтів із депресивними розладами, які містять рекомендації для практикуючих психіатрів щодо показань, протипоказань, запобіжних заходів і самої схеми лікування кетаміном.

На поширення практики лікування кетаміном психічних розладів вплинув схвалений у 2019 році FDA та ЕМА антидепресант на основі ескетаміну (S-ketamine) інтраназальний (Spravato) – препарат, показаний для дорослих із резистентним до лікування великим депресивним розладом.

*Дослідницька служба
Верховної Ради України*

** Цей документ підготовлений Дослідницькою службою Верховної Ради України як довідковий інформаційно-аналітичний матеріал. Інформація та позиції, викладені в документі, не є офіційною позицією Верховної Ради України, її органів або посадових осіб. Цей документ може бути цитований, відтворений та перекладений для некомерційних цілей за умови відповідного посилання на джерело.*

Внесок країн / регіонів у дослідження про застосування ескетаміну в лікуванні резистентної депресії⁵⁵



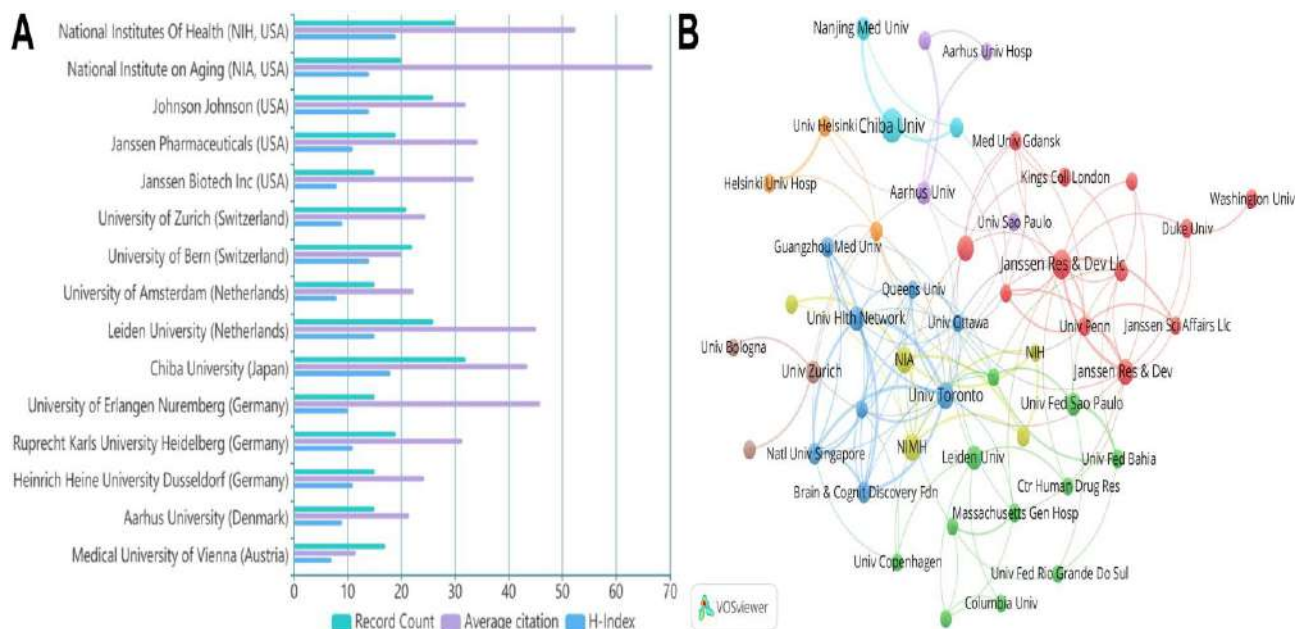
(A) Карта світу, що відображає глобальний розподіл досліджень ескетаміну. Різні країни позначаються різними кольорами залежно від кількості опублікованих статей.

(B) Розповсюдження та міжнародне співробітництво країн/регіонів, що займаються дослідженнями ескетаміну. Товщина лінії відображає частоту співпраці; Чим товстіша лінія, тим міцніша співпраця.

(C) Загальна кількість публікацій, середня цитованість у цій галузі.

(D) Тенденції зростання кількості публікацій з 2000 по 2020 рік.

⁵⁵ URL: https://www.researchgate.net/figure/Contribution-of-countries-regions-to-the-field-of-esketamine-research-A-World-map_fig3_360091925

Внесок установ у дослідження ескетаміну⁵⁶

(A) Найвідоміші установи, що проводять дослідження ескетаміну.

(B) Картографування аналізу співавторства серед топ-50 найпродуктивніших установ у дослідженні ескетаміну

⁵⁶ URL: https://www.researchgate.net/figure/Contribution-of-countries-regions-to-the-field-of-esketamine-research-A-World-map_fig3_360091925