Ketamina – prototyp szybko działających leków przeciwdepresyjnych

Jolanta B. Zawilska¹, Łukasz Kacprzak¹

¹ Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Jolanta B. Zawilska, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1, e-mail: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Depresja to złożona, wieloczynnikowa przewlekła choroba psychiczna. Do objawów podstawowych depresji należą obniżenie nastroju (smutek, przygnębienie, niemożność odczuwania radości), zmniejszenie zainteresowań, poczucie własnej bezwartości lub nieuzasadnionej winy, obniżenie napędu psychoruchowego (jednostajne spowolnienie tempa myślenia, poczucie niesprawności intelektualnej, spowolnienie ruchów lokomocyjnych), uczucie zmęczenia, zaburzenia rytmów biologicznych (zwłaszcza rytmu sen-czuwanie), zaburzenia somatyczne oraz lęk. Wg danych WHO na świecie w 2015 r. na depresję cierpiało 322 mln osób, a 800 tysięcy popełniło samobójstwo. W latach 2005–2015 liczba pacjentów ze zdiagnozowaną depresją wzrosła o 18,4% [1].

Leki stosowane w terapii depresji zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji wpływają na transmisję monoaminergiczną w ośrodkowym układzie nerwowym. Istotnym problemem w leczeniu depresji jest powolny efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych (średnio 4–8 tygodni do uzyskania poprawy stanu zdrowia), co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów z myślami samobójczymi, albowiem opóźnione działanie przeciwdepresyjne zwiększa ryzyko prób samobójczych [2]. Znaczny odsetek pacjentów, głównie osób cierpiących na dużą depresję (ang. *major depression*), nie reaguje na leki przeciwdepresyjne. Za pacjentów lekoopornych uznaje się tych, u których nie nastąpiła remisja choroby po leczeniu co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi z różnych grup [2]. Wykazano, że liczba pacjentów „lekoopornych” zwiększa się, a lekarze nie są w stanie udzielić w pełni skutecznej pomocy około 1/3 chorych z rozpoznaniem depresji. Ponadto, leki przeciwdepresyjne posiadają

Ketamine – a prototype of rapidly acting antidepressant drugs

Depression is a chronic psychiatric disorder with a complex etiology. Currently used antidepressant drugs take at least several weeks to achieve a therapeutic response and this lag period increases a risk of suicide attempts. A significant percentage of patients, particularly those diagnosed with major depression, do not respond adequately to the first-line treatment with conventional antidepressants. In addition, antidepressant drugs exert numerous adverse effects that often leads to cessation of the therapy. Therefore, there is an urgent need to develop rapidly acting therapeutics with a better effectiveness and tolerability. Strong evidence, accumulated in recent several years, has shown that ketamine used in low, subanesthetic doses is an effective and fast-acting antidepressant for a variety of depressed patients. This survey presents a summary of what is known about the antidepressant action of ketamine, and discusses risks associated with the use of this drug.

Keywords: ketamine, depression, antidepressant drugs, glutamatergic neurotransmission, synaptic plasticity.

© Farm Pol, 2019, 75(4): 175–180

szeroki wachlarz działań niepożądanych [2]. Szacuje się, że około 60% pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji doświadcza działań niepożądanych. Efekty uboczne leków przeciwdepresyjnych są główną przyczyną przerwania terapii [2]. Powyższe dane wskazują na konieczność poszukiwania nowych leków przeciwdepresyjnych o szybszym działaniu, większej skuteczności terapeutycznej i mniejszym spektrum działań niepożądanych. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych zgromadzone w okresie ostatnich kilkunastu lat dowodzą, że prototypem takich leków jest ketamina [2].

Ketamina, (*R,S*)-2-(2-chlorofenilo)-2-(metyloamino)cycloheksan-1-one, została zsyntetyzowana w 1963 r. w laboratorium Parke-Davis

w Michigan (USA) w trakcie prac nad analogami fencyklidyny. Ketamina jest mieszaniną racemiczną enancjomerów R i S. Związek wywołuje specyficzny rodzaj znieczulenia zwany od występujących objawów dysocjacyjnych (głównie depersonalizacji, derealizacji i amnezji) „anestezją zdysocjowaną” [3]. W latach 60. XX w., podczas wojny w Wietnamie, ketaminę szeroko stosowano w warunkach polowych jako środek znieczulający w chirurgii. W 1970 r. FDA dopuściła ketaminę (Ketalar) do leczenia z następującymi trzema wskazaniami: (1) pojedynczy środek znieczulający do krótkich zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych, niewymagających zwiótkowania mięśni szkieletowych, (2) wprowadzenie do znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających, (3) jako dodatek do słabo działających leków znieczulających, np. tlenu azotu. Znieczulenie chirurgiczne zwykle wywołuje dawka 1–3 mg/kg masy ciała [4]. Obecnie ketamina używana jest głównie w weterynarii do znieczulania przedoperacyjnego małych zwierząt.

Właściwości farmakodynamiczne ketaminy

Ketamina wpływa na funkcje różnych receptorów, kanałów jonowych i układów neuroprzekaznikowych. Jest silnym, niekompetycyjnym antagonistą receptorów glutaminergicznych typu NMDA, nieselektywnym w stosunku do podjednostek receptora. Receptor NMDA, którego nazwa pochodzi od selektywnego agonisty – kwasu N-metylo-D-asparaginowego, należy do rodziny receptorów bezpośrednio związanych z kanałami jonowymi. Dotychczas zidentyfikowano siedem różnych podjednostek receptora NMDA: GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A i GluN3B. Podjednostki receptora tworzą centralnie zlokalizowany kanał jonowy przepuszczalny dla kationów: Ca^{2+} , K^+ i Na^+ . Receptory NMDA są heterotetramerami i najczęściej stanowią kombinację dwóch podjednostek GluN1 z dwiema podjednostkami GluN2 lub dwóch podjednostek GluN1 z podjednostką GluN2 i podjednostką GluN3 [5, 6]. Blokada receptorów NMDA odpowiada za anestetyczne, psychomimetyczne i dysocjacyjne działania leku [7]. Ponadto, ketamina blokuje kanały chlorkowe w kompleksie cholinergicznego receptora nikotynowego, kanały HCN1 (ang. *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide channels*), zależne od potencjału kanały Ca^{2+} typu L, pobudza receptory glutaminergiczne jonotropowe AMPA i metabotropowe mGlu, receptory opioidowe delta i kappa oraz nasila uwalnianie z neuronów glutaminianu, dopaminy i noradrenaliny [3].

Parametry farmakokinetyczne ketaminy

Analogicznie do wielu leków, dostępność biologiczna ketaminy zależy od drogi podania leku i wynosi 99% po podaniu dożylnym, 93% po wstrzyknięciu domięśniowym, 25–50% po podaniu donosowym i 16–20% po zażyciu doustnym. Niska biodostępność leku po podaniu doustnym wynika z jego intensywnego metabolizmu w procesach I fazy. Maksymalne stężenia ketaminy we krwi występują w przeciągu mniej niż 1 min po podaniu dożylnym, 5–15 min po wstrzyknięciu domięśniowym i 30–60 min po zażyciu doustnym; okres biologicznego półtrwania w osoczu wynosi 1–3 godz. [8]. U szczurów, które otrzymały ketaminę w dawce 15 mg/kg masy ciała maksymalne stężenie związku w mózgu wynosiło 61,8, 354,1 i 77,8 ng/g tkanki, odpowiednio po podaniu dożołądkowym, dootrzewnowym i donosowym [9]. Ketamina ulega stereoselektywnej biotransformacji do różnych metabolitów, w tym norketaminy, dwóch diastereoizomerów hydroksyketaminy, sześciu diastereoizomerów hydroksynorketaminy oraz dehydronorketaminy; niektóre z nich są aktywne biologicznie [10]. Norketamina, główny metabolit ketaminy, powstaje w wyniku procesu N-demetylacji leku przy udziale enzymów mikrosomalnych CYP3A4, CYP2B6 i CYP2C9 [8].

Działanie przeciwdepresyjne ketaminy

Historia badań nad przeciwdepresyjnym działaniem ketaminy datuje się od opublikowania w 2000 r. raportu Bermana i wsp. [11] przedstawiającego wyniki badań przeprowadzonych na grupie 9 pacjentów cierpiących na lekooporną dużą depresję, którym w 40-minutowym wlewie dożylnym podano ketaminę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. U czterech pacjentów zaobserwowano znaczące zmniejszenie objawów choroby. Efekt przeciwdepresyjny wystąpił po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu, stopniowo wzrastał przez 3 dni i zanikał w ciągu 1–2 tygodni. Sześć lat później Zarate i wsp. [12] na grupie 17 pacjentów z lekooporną depresją przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. U 29% chorych po powolnym dożylnym wlewie ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała) zaobserwowano remisję objawów, zaś u 71% – ich zmniejszenie do 24 godzin po infuzji. Aż u 35% chorych po upływie tygodnia od wlewu ketaminy utrzymywała się poprawa kliniczna (**rycina 1**).

Badania ostatnich lat wykazały również redukcję myśli i tendencji samobójczych po podaniu ketaminy, a efekt ten pojawiał się już po kilku godzinach od zakończenia wlewu i utrzymywał się nawet do 10 dni [13–15]. Należy jednakże podkreślić,

Rycina 1. Czasowy przebieg działania subanestetycznej dawki ketaminy.

Figure 1. Administration and action of subanesthetic dose of ketamine: time-course.

że ketamina była mało skuteczna/nieskuteczna u pacjentów z bardzo nasilonymi i powracającymi myślami samobójczymi [13]. Kolejne badania kliniczne wskazują na szybkie przeciwdepresyjne działanie wlewów ketaminy nie tylko w przypadku dużej depresji odpornej na klasyczną farmakoterapię [16–18] bądź terapię z zastosowaniem wstrząsów elektrycznych [19], ale również w chorobie afektywnej dwubiegunowej [12, 17, 20–22], zespole obsesyjno-kompulsywnym [23] oraz chronicznej postaci zespołu stresu pourazowego [24]. Siła przeciwdepresyjnego działania ketaminy u pacjentów z lekooporną chorobą afektywną jednobiegunową, przebiegającą ze stanami lęku i niepokoju, była zbliżona do działania leku u pacjentów bez tych zaburzeń nastroju [25]. Prowadzone są także badania nad skutecznością ketaminy w sprayu podanej donosowo. U pacjentów z dużą lekooporną depresją, 40 min po podaniu donosowym ketaminy w dawce 50 mg obserwowano zmniejszenie objawów choroby. Lek był dobrze tolerowany, a działania psychotyczne i hemodynamiczne marginalne [26].

W celu poprawy skuteczności przeciwdepresyjnego działania ketaminy u lekoopornych pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową lub dwubiegunową prowadzone są badania nad wielokrotnymi powolnymi wlewami leku. Vande Voort i wsp. [27] porównywali efekt terapeutyczny pojedynczych wlewów z efektem obserwowanym po serii 6 wlewów zastosowanych w ciągu dwóch tygodni oraz względem 10 wlewów w okresie 6 tygodni (trzy wlewy tygodniowo/2 tygodnie, a następnie 1 wlew tygodniowo przez 4 tygodnie). Uzyskane wyniki wskazują na to, że podawanie ketaminy w odstępach tygodniowych znacząco wydłuża czas przeciwdepresyjnego działania leku.

Ponieważ (S)-ketamina blokuje receptory NMDA 4-krotnie silniej niż enancjomer R, podjęto próby jej wykorzystania w leczeniu depresji lekoopornej. Zarówno jednorazowy wlew (S)-ketaminy (0,2 i 0,4 mg/kg), jak i donosowe podanie leku (spray) w dawkach 24–84 mg (2 razy w tygodniu przez dwa tygodnie) wywierały szybkie działania przeciwdepresyjne [28, 29]. Piątego marca 2019 r.

FDA dopuściła esketaminę (S-ketaminę) do leczenia depresji lekoopornych [30]. Trwają także badania przedkliniczne i kliniczne nad przeciwdepresyjnym działaniem (R)-ketaminy oraz metabolitów ketaminy, które potencjalnie mogą mieć znacznie słabsze działanie psychomimetyczne i uzależniające w porównaniu z (R,S)-ketaminą i (S)-ketaminą [10].

Pomimo wieloletnich badań, nie udało się w pełni ustalić czynników prognostycznych przeciwdepresyjnego działania ketaminy. Przejściowe działanie przeciwdepresyjne ketaminy stanowi podstawowy problem kliniczny. Dotychczas nie udało się wyjaśnić, dlaczego u niektórych pacjentów działanie przeciwdepresyjne pojedynczej dawki ketaminy zanika po 1–2 dniach, natomiast u innych utrzymuje się przez kilkanaście dni. Dotychczasowe obserwacje wskazują na to, że lek ten jest mało skuteczny/nieskuteczny u tych pacjentów, którzy podczas wlewu ketaminy doświadczali silnych reakcji lękowych [31]. Wśród potencjalnych czynników, które mogą wskazywać na wydłużone w czasie przeciwdepresyjne działanie ketaminy wymienia się chorobę alkoholową u członków rodziny pierwszego stopnia, brak prób samobójczych, zaburzenia o charakterze dysocjacyjnym (głównie depersonalizacja) w trakcie wlewu leku i zanikające w krótkim czasie po jego zakończeniu, poprawa takich objawów depresji jak smutek i trudności w koncentracji dzień po wlewie, wysoki indeks BMI, niskie podstawowe poziomy adiponektyny, wysokie podstawowe stężenia witaminy B₁₂, mutacja Val66Met genu kodującego czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF, ang. *brain-derived neurotrophic factor*) [32–36]. Kwestią sporną pozostaje wpływ płci na działanie przeciwdepresyjne ketaminy. Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że lek działa silniej u samic niż u samców [37]. W przeciwieństwie do tych danych, Freeman i wsp. [38] w randomizowanych badaniach metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, przeprowadzonych na 99 pacjentach (49 kobietach i 50 mężczyznach) cierpiących na lekooporną depresję, nie zaobserwowali statystycznie istotnej różnicy pomiędzy kobietami i mężczyznami

zarówno w przeciwdepresyjnym działaniu ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała, wlew 40-minutowy), jak i objawach niepożądanych wywołanych przez lek.

Działania niepożądane ketaminy

W dawce najczęściej stosowanej w leczeniu depresji w warunkach szpitalnych (0,5 mg/kg masy ciała; 40-minutowy wlew dożylny), ketamina wywołuje ostre zaburzenia psychiczne, które zwykle ustępują w ciągu godziny po zakończeniu wlewu. Do najczęściej opisywanych należą: depersonalizacja, derealizacja, synestezje, zawroty głowy, amnestyczne zaburzenia pamięci, zdrętwienie/mrowienie w obrębie kończyn, omamy, zaburzenia percepcji wzrokowej, słuchowej i dotykowej oraz zaburzenia percepcji czasu [27, 39–41]. W przypadku stosowania wielokrotnych podań ketaminy, obserwowano zmniejszenie objawów dysocjacyjnych. Ponadto, objawy te rzadziej występowały po donosowym podaniu leku [41]. Z uwagi na możliwość przejściowego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi należy zachować ostrożność w przypadku

stosowania ketaminy u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, głównie z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem, a podczas podawania leku monitorować ciśnienie krwi [41].

Molekularny mechanizm przeciwdepresyjnego działania ketaminy

Pojedynczy wlew ketaminy w niskich, subanestetycznych dawkach zwykle wywiera szybki efekt przeciwdepresyjny, który może utrzymywać się przez kilka – kilkanaście dni, co sugeruje, że jest on w znacznym stopniu wynikiem procesów molekularnych i komórkowych powstałych na skutek blokady receptorów NMDA. W oparciu o wyniki dotychczasowych badań zaproponowano cztery mechanizmy przeciwdepresyjnego działania ketaminy [6, 42–44].

(1) Przedstawiona na **rycinie 2** hipoteza odhamowania zakłada, że niskie dawki ketaminy wybiórczo blokują receptory NMDA, znajdujące się na interneuronach GABA w korze przedczołowej,

Rycina 2. Mechanizm przeciwdepresyjnego działania ketaminy – hipoteza odhamowania. Neuron Glu – neuron glutaminergiczny.
Figure 2. Mechanism of antidepressant action of ketamine – a disinhibition hypothesis. Neuron Glu – glutamate neuron.

które hamują aktywność piramidowych neuronów glutaminergicznych, co z kolei prowadzi do wzrostu aktywności tych ostatnich i masywnego uwalniania glutaminianu (ang. *glutamate surge/burst*). Uwolniony neuroprzekaznik pobudza receptory glutaminergiczne typu AMPA; dochodzi do otwarcia zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Napływ Ca^{2+} do wnętrza neuronów powoduje uwolnienie z pęcherzyków synaptycznych BDNF. BDNF to czynnik wzrostu, który reguluje wzrost neurytów, połączenia funkcjonalne neuronów, tworzenie synaps i plastyczność synaptyczną w ośrodkowym układzie nerwowym. Pobudzenie przez BDNF receptorów TrkB (ang. *tropomyosin receptor kinase B*) aktywuje szlak mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), który odgrywa kluczową rolę w regulacji syntezy białek i plastyczności synaptycznej. Dochodzi do uruchomienia kaskady procesów biochemicznych, w wyniku których wzrasta ekspresja białek postsynaptycznych (Arc, PSD95, GluR1 i synapsyny 1). Nowo zsyntetyzowane białka uczestniczą w remodelingu synaps (wzrost liczby kolców dendrytycznych i synaps pobudzających). W efekcie końcowym dochodzi do zmian plastyczności synaptycznej i następczego długotrwałego wzmocnienia pobudzającej transmisji synaptycznej [42–44].

- (2) Blokowanie występujących poza synapsą receptorów GluN2B-NMDA, w następstwie którego dochodzi do odblokowania działania kompleksu mTORC1 i w konsekwencji do nasilenia syntezy białek.
- (3) Zablockowanie spontanicznej aktywacji receptorów NMDA i następczego zahamowania aktywności kinazy eukariotycznego czynnika 2 elongacji (ang. *eukariotic elongation factor 2 kinase*; eEF2K) i fosforylacji eEF2K. W wyniku tych procesów wzrasta synteza BDNF.
- (4) Metabolity ketaminy, (2R,6R)-hydroksynorketamina i (2S,6S)-hydroksynorketamina, stymulują długotrwałe wzmocnienie glutaminergicznej transmisji synaptycznej. W procesie tym nie uczestniczą receptory NMDA.

Przypuszcza się, że wszystkie z wymienionych procesów są zaangażowane w przeciwdepresyjne działanie ketaminy.

Podsumowanie

Dane kliniczne dowodzą, że ketamina zastosowana w niskich, subanestetycznych dawkach jest skutecznym i szybko działającym lekiem przeciwdepresyjnym, w szczególności w terapii lekoopornej dużej depresji. Pomimo wieloletnich badań mechanizm przeciwdepresyjnego działania ketaminy nadal oczekuje na pełne wyjaśnienie. Trwają prace nad

poprawą profilu działania ketaminy: wydłużeniem czasu działania przeciwdepresyjnego, wprowadzeniem donosowej formy podawania leku w miejsce wlewów dożylnych i ograniczeniem spektrum działań niepożądanych. Należy pamiętać o tym, że ketamina jest wykorzystywana dla celów niemedycznych jako tzw. tabletką gwałtu i środek halucynogeny/psychodysleptyczny. Długotrwałe zażywanie ketaminy może prowadzić do rozwoju uzależnienia, a także skutkować zaburzeniami procesów kognitywnych, uszkodzeniem wątroby i dolnych dróg moczowych, w tym wrzodziejącego zapalenia pęcherza moczowego bez współistniejącej infekcji bakteryjnej i utratą kontroli nad wydalaniem moczu. Postuluje się zatem, aby ketaminę stosować wyłącznie w warunkach szpitalnych, pozwalających na monitorowanie skutków jej działania. Spektakularnie szybki efekt przeciwdepresyjny ketaminy, kontrastujący z działaniem stosowanych dotychczas antydepresantów, stworzył podwaliny do poszukiwań nowych leków, w tym związków modulujących natężenie ośrodkowej transmisji glutaminergicznej.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/3-011-01/503-31-002).

Otrzymano: 2019.04.08 · Zaakceptowano: 2019.04.20

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>.
2. Hillhouse T.M., Porter J.H.: A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2015, 23(1): 1–21.
3. Sleight J., Harvey M., Voss L., Denny B.: Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care* 2014, 4: 76–81.
4. Mathew S.J., Sah A., Lapidus K., Clark C., Jarun N., Ostermeyer B., Murrough J.W.: Ketamine for treatment-resistant unipolar depression. *CNS Drugs* 2012, 26(3): 189–204.
5. Regan M.C., Romero-Hernandez A., Furukawa H.: A structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function. *Curr Opin Struct Biol.* 2015, 33: 68–75.
6. Zanos P., Gould T.D.: Mechanisms of ketamine action as antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018, 23(4): 801–811.
7. MacDonald J.F., Nowak L.M.: Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels. *Trends Pharmacol Sci.* 1990, 11(4): 167–172.
8. Costi S., Van Dam N.T., Murrough J.W.: Current status of ketamine and related therapies for mood and anxiety disorders. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2015, 2: 216–225.
9. Naidoo V., Mdanda S., Ntshangase S., Naicker T., Kruger H.G., Goven-der T., Naidoo P., Baijnath S.: Brain penetration of ketamine: intranasal delivery VS parental routes of administration. *J Psychiatr Res.* 2019, 112: 7–11.
10. Chaki S.: Beyond ketamine: New approaches to the development of safer antidepressants. *Curr Neuropharmacol.* 2017, 15(7): 963–976.
11. Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H.: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 47(4): 351–354.
12. Zarate C.A. Jr., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A., Charney D.S., Manji H.K.: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63(8): 856–864.

13. Ballard E.D., Yarrington J.S., Farmer C.A., Richards E., Machado-Vieira R., Kadriu B., Niciu M.J., Yuan P., Park L., Zarate C.A. Jr.: Characterizing the course of suicidal ideation response to ketamine. *J Affect Disord.* 2018, 241: 86–93.
14. Bartoli F., Riboldi I., Crocamo C., Di Brita C., Clerici M., Carrà G.: Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017, 77: 232–236.
15. Wilkinson S.T., Ballard E.D., Bloch M.H., Mathew S.J., Murrrough J.W., Feder A., Sos P., Wang G., Zarate C.A. Jr., Sanacora G.: The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2018, 175(2): 150–158.
16. Murrrough J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C., Al Jurdi R.K., Green C.E., Perez A.M., Iqbal S., Pillemer S., Foulkes A., Shah A., Charney D.S., Mathew S.J.: Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013, 170(10): 1134–1142.
17. Bobo W.V., Vande Voort J.L., Croarkin P.E., Leung J.G., Tye S.J., Frye M.A.: Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: Critical review and implications for clinical practice. *Depress Anxiety* 2016, 33(8): 698–710.
18. Fava M., Freeman M.P., Flynn M., Judge H., Hoepfner B.B., Cusin C., Ionescu D.F., Mathew S.J., Chang L.C., Iosifescu D.V., Murrrough J., DeBattista C., Schatzberg A.F., Trivedi M.H., Jha M.K., Sanacora G., Wilkinson S.T., Papakostas G.I.: Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2018. doi: 10.1038/s41380-018-0256-5.
19. Ibrahim L., Diazgranados N., Luckenbaugh D.A., Machado-Vieira R., Baumann A.G., Zarate C.A. Jr.: Rapid decrease in depressive symptoms with an *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011, 35(4): 1155–1159.
20. Diazgranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E., Newberg A., Kronstein P., Khalife S., Kammerer W.A., Quezado Z., Luckenbaugh D.A., Salvadore G., Machado-Vieira R., Manji H.K., Zarate C.A. Jr.: A randomized add-on trial of an *N*-methyl-*D*-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67(8): 793–802.
21. Kraus C., Rabl U., Vanicek T., Carlberg L., Popovic A., Spies M., Bartova L., Gryglewski G., Papageorgiou K., Lanzenberger R., Willeit M., Winkler D., Rybakowski J.K., Kasper S.: Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017, 21(1): 2–12.
22. Zheng W., Zhou Y.L., Liu W.J., Wang C.Y., Zhan Y.N., Li H.Q., Chen L.J., Li M.D., Ning Y.P.: Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatr Res.* 2018, 106: 61–68.
23. Rodriguez C.I., Kegeles L.S., Levinson A., Feng T., Marcus S.M., Vermees D., Flood P., Simpson H.B.: Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology* 2013, 38(12): 2475–2483.
24. Feder A., Parides M.K., Murrrough J.W., Perez A.M., Morgan J.E., Saxena S., Kirkwood K., Aan Het Rot M., Lapidus K.A., Wan L.B., Iosifescu D., Charney D.S.: Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014, 71(6): 681–688.
25. Salloum N.C., Fava M., Freeman M.P., Flynn M., Hoepfner B., Hock R.S., Cusin C., Iosifescu D.V., Trivedi M.H., Sanacora G., Mathew S.J., DeBattista C., Ionescu D.F., Papakostas G.I.: Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2019, 36(3): 235–243.
26. Lapidus K.A., Levitch C.F., Perez A.M., Brallier J.W., Parides M.K., Soleimani L., Feder A., Iosifescu D.V., Charney D.S., Murrrough J.W.: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014, 76(12): 970–976.
27. Vande Voort J.L., Morgan R.J., Kung S., Rasmussen K.G., Rico J., Palmer B.A., Schak K.M., Tye S.J., Ritter M.J., Frye M.A., Bobo W.V.: Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2016, 206: 300–304.
28. Singh J.B., Fedgchin M., Daly E., Xi L., Melman C., De Bruecker G., Tadic A., Sienart P., Wiegand F., Manji H., Drevets W.C., Van Nueten L.: Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: A double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2016, 80(6): 424–431.
29. Daly E.J., Singh J.B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R.C., Thase M.E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., Drevets W.C.: Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018, 75(2): 139–148.
30. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm632761.htm>
31. Aust S., Gärtner M., Basso L., Otte C., Wingenfeld K., Chae W.R., Heuser-Collier I., Regen F., Cosma N.C., van Hall F., Grimm S., Bajbouj M.: Anxiety during ketamine infusions is associated with negative treatment responses in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019, pii: S0924-977X(19)30162-2. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.02.005.
32. Permoda-Osip A., Skibińska M., Bartkowska-Śniatkowska A., Kłiwicki S., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J.K.: Czynnik skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol.* 2014, 48(1): 35–47.
33. Pennybaker S.J., Niciu M.J., Luckenbaugh D.A., Zarate C.A.: Symptomatology and predictors of antidepressant efficacy in extended responders to a single ketamine infusion. *J Affect Disord.* 2017, 208: 560–566.
34. Niciu M.J., Luckenbaugh D.A., Ionescu D.F., Richards E.M., Vande Voort J.L., Ballard E.D., Brutsche N.E., Furey M.L., Zarate C.A. Jr.: Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014, 18(1). pii: pyu039. doi: 10.1093/ijnp/pyu039.
35. Niciu M.J., Shovelstul B.J., Jaso B.A., Farmer C., Luckenbaugh D.A., Brutsche N.E., Park L.T., Ballard E.D., Zarate C.A. Jr.: Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2018, 232: 310–315.
36. Rong C., Park C., Rosenblat J.D., Subramaniampillai M., Zuckerman H., Fus D., Lee Y.L., Pan Z., Brietzke E., Mansur R.B., Cha D.S., Lui L.M.W., McIntyre R.S.: Predictors of response to ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and bipolar disorder. *Int J Environ Res Public Health.* 2018, 15(4). pii: E771. doi: 10.3390/ijerph15040771.
37. Gerhard D.M., Duman R.S.: Rapid-acting antidepressants: Mechanistic insights and future directions. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2018, 5(1): 36–47.
38. Freeman M.P., Papakostas G.I., Hoepfner B., Mazzone E., Judge H., Cusin C., Mathew S., Sanacora G., Iosifescu D., DeBattista C., Trivedi M.H., Fava M.: Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res.* 2019, 110: 166–171.
39. van Schalkwyk G.I., Wilkinson S.T., Davidson L., Silverman W.K., Sanacora G.: Acute psychoactive effects of intravenous ketamine during treatment of mood disorders: Analysis of the Clinician Administered Dissociative State Scale. *J Affect Disord.* 2018, 227: 11–16.
40. Wan L.B., Levitch C.F., Perez A.M., Brallier J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C., Foulkes A., Mathew S.J., Charney D.S., Murrrough J.W.: Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015, 76(3): 247–252.
41. Zhu W., Ding Z., Zhang Y., Shi J., Hashimoto K., Lu L.: Risks associated with misuse of ketamine as a rapid-acting antidepressant. *Neurosci Bull.* 2016, 32(6): 557–564.
42. Browne C.A., Lucki I.: Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front Pharmacol.* 2013, 4: 161.
43. Palucha-Poniewiera A.: The role of glutamatergic modulation in the mechanism of action of ketamine, a prototype rapid-acting antidepressant drug. *Pharmacol Rep.* 2018, 70: 837–846.
44. Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S., Krystal J.H.: The neurobiology of depression, ketamine and rapid acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther.* 2018, 190: 148–158.