

Кетамин: новый взгляд на терапевтические возможности в психиатрической практике

И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Ю.М. Шайдеггер

ФГКУ «1586-й военный клинический госпиталь» Минобороны РФ

РЕЗЮМЕ

Настоящая статья представляет собой обзор доказательных исследований, проведенных за последние 15 лет, доступ к которым получен через базы данных PubMed и Medline, посвященных новым возможностям известного анестетика короткого действия – кетамина – вне заявленных показаний. Он, будучи антагонистом NMDA-рецепторов, активируя глутаматергическую передачу, оказывает антидепрессивное действие. Одно внутривенное вливание 0,5 мг/кг кетамина в течение 40 мин может давать быстрый антидепрессивный эффект как при биполярной, так и при монополярной резистентной депрессии, особенно с высоким суицидальным риском. Продemonстрирована нестойкость антидепрессивного действия кетамина – от нескольких часов до нескольких недель. Также доказана эффективность применения кетамина при обсессивно-компульсивном и посттравматическом расстройстве. Исследованы внутримышечный, пероральный и интраназальный способы его применения. Кетамин, вероятно, может служить терапевтической альтернативой для некоторых больных с терапевтически резистентной депрессией, за исключением пациентов с политоксикоманией или психозом в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кетамин, глутаматергическая нейротрансmissão, терапевтически резистентная депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое расстройство.

КОНТАКТ: ig.dorovskih@yandex.ru

Кетамин является лицензированным медицинским препаратом и широко применяется как анестезирующее и обезболивающее средство короткого действия в течение более чем 40 лет. В России кетамин с 1998 г. включен в Список наркотических и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список II). Исследования кетамина как препарата для лечения алкоголизма и наркотической зависимости в СССР велись с середины 1980-х годов вплоть до ужесточения законодательства в отношении его медицинского использования. Опыт применения кетамина в клинике психиатрии Военно-медицинской академии в конце 1980-х годов для купирования опийной абстиненции оказался негативным из-за необходимости применения анестетических доз препарата, вызывающих психотомиметические эффекты, и формирования перекрестной зависимости с последующим немедицинским применением кетамина пациентами-наркоманами. Вместе с тем в порядке клинического наблюдения авторами статьи отмечено, что применение кетамина для краткосрочной анестезии при электросудорожной терапии (ЭСТ), используемой при лечении депрессий, выгодно отличается от применения других анестетиков, например, пропофола (прежде всего благодаря снижению числа импульсов, необходимых для достижения судорожного припадка, большей его длительности, более быстрого выхода из наркоза и, самое интересное, улучшению психического состояния у ряда пациентов уже после первого, реже второго, сеанса ЭСТ).

Полтора десятилетия назад в научной литературе впервые появились сообщения о кетамине как о лекарственном средстве, обладающем терапевтическим воздействием при депрессиях [11]. Антагонисты рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA-R) давно считались вовлеченными в патофизиологию депрессии и связанными с механизмом действия антидепрессантов (АД) [2, 6, 48]. В субанестетической дозе

кетамин действует как антагонист NMDA-рецепторов и активирует возбуждающую глутаматергическую нейротрансmissão, тогда как большинство традиционных АД влияют на моноаминовые системы мозга [6, 55]. Еще одним предполагаемым механизмом антидепрессивного действия кетамина является активация синаптической пластичности путем усиления трансляции и секреции мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также ингибирования гликогенсинтаткиназы-3 (GSK-3) [3, 10, 12]. Кроме того, эксперименты на животных позволяют предположить, что ингибирование GSK-3 в гиппокампе и префронтальной коре способствует быстрому антидепрессивному эффекту [10, 12]. Известно, что нейротрофический фактор связан с эффектом классических антидепрессантов, однако их опосредованное действие на синаптическую пластичность развивается в течение нескольких недель [7]. При применении кетамина подобные изменения происходят в течение нескольких часов с момента введения препарата [27]. Не все пациенты реагируют на попытку терапии одним из традиционных антидепрессантов, а некоторые и вовсе не показывают какой-либо значительной положительной терапевтической динамики даже после замены антидепрессанта или использования комбинации препаратов [1, 5, 54].

Одно из первых исследований, в котором рассматривались антидепрессивные свойства кетамина, вызвало большой исследовательский интерес, так как стало основой для разработки новых видов лечения пациентов с депрессивными расстройствами, которые ранее не реагировали на фармакотерапию [11]. Оно продемонстрировало быстрый антидепрессивный эффект кетамина у пациентов с большим депрессивным эпизодом. Позднее были проведены пять рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтвердивших, что однократное внутривенное вливание кетамина (0,5 мг/кг), проводившееся в течение 40 мин, может давать быстрый антидепрессивный эффект как при биполярной депрессии, так и при монопо-

лярной резистентной депрессии [20, 41, 56, 57, 58]. Общая доля положительно ответивших на терапию через 72 ч составляла, 29 % (по сравнению с 7 % при применении плацебо) [9]. В сравнительном исследовании кетамина и мидазолама число пациентов, положительно отреагировавших на непосредственное введение единичной дозы этих препаратов, составляло 60 и 21,5 % соответственно, а положительный эффект, сохранявшийся в период от 3 до 7 дней с момента введения, наблюдался у 46 и 17,5 % пациентов соответственно [41]. Продолжительность антидепрессивного эффекта варьировалась в диапазоне от нескольких часов до нескольких недель, а у большинства пациентов наступало повторное обострение симптоматики. Безопасность и эффективность применения повторных вливаний для поддержания стабильного эффекта исследовались у пациентов, которые изначально положительно ответили на однократное введение кетамина [8]. В течение двух недель группе из девяти пациентов с терапевтически резистентной депрессией (ТРД) без лекарственной терапии делали 6 вливаний кетамина, что привело к возвращению симптоматики в среднем через 19 дней у восьми пациентов, а у одного пациента положительная динамика сохранялась в течение трех месяцев. Это было существенно дольше, чем в исследованиях, при которых использовались единичные вливания. Murrough et al. [41] применяли такой же метод терапии, но в большей группе из 24 пациентов с ТРД. При этом также отмечался увеличенный период положительной реакции на терапию, длившийся в среднем 18 дней.

Повторные РКИ проводились только у больных с ТРД, включая тех, кто не отреагировал на ЭСТ [33]. И снова внутривенно вводимый кетамин оказывал быстрое, но скоропроходящее антидепрессивное воздействие. Эти данные вызвали ряд вопросов. Во-первых, как можно поддерживать антидепрессивный эффект кетамина, поскольку во всех исследованиях воздействие кетамина достигало максимума через 24 ч после вливания и длилось у большинства пациентов максимум несколько недель? Во-вторых, являются ли другие способы применения, кроме внутривенного, такими же эффективными? В-третьих, можно ли предсказать эффективность применения кетамина у конкретного больного? В-четвертых, может ли применение кетамина оказаться полезным для больных с высоким суицидальным риском? И, наконец, возникал вопрос о возможности использовании кетамина для анестезии при ЭСТ.

Быстрый эффект кетамина как антидепрессанта в настоящее время подтверждается в ряде исследований. Большинство исследований включали пациентов, считавшихся резистентными к известным антидепрессантам. Цель применения кетамина при ТРД в перечисленных ниже исследованиях состояла в том, чтобы создать новый метод лечения. Кетамин обычно вводят в растворе виноградной кислоты. В некоторых случаях пациентам давали только S-энантиомер как более эффективный [13, 17, 46]. В большинстве исследований использовали дозу в 0,5 мг/кг, вводившуюся внутривенно в течение 40–60 мин. Два пациента получали кетамин в дозе 0,27–0,30 мг/кг за 1 ч в течение пяти дней [16]. Еще два пациента получали кета-

мин в дозе 0,5–1,0 мг/кг внутримышечно [23]. Число введений кетамина варьировалось от 1 до 3 (в зависимости от случая) или 6 для удержания эффекта (соответственно с планом исследования).

Антидепрессивный эффект кетамина оценивался через 24 ч после вливания (острая реакция) и через 72 ч после вливания (длительная реакция) в каждом исследовании. Положительной реакцией считалось уменьшение тяжести депрессии на 50 % или выше. Через 72 ч после вливания доля положительно отвечающих на кетамин варьировалась от 14 до 70 % [11, 20, 56, 57, 58].

Lally et al. [30] сообщают, что у 78 % пациентов с депрессией после однократного внутривенного вливания кетамина наблюдалась значительная редукция ангедонии в течение 4 ч после инфузии. Опираясь на данные о нарушениях в мозговой системе вознаграждения, с которыми связаны депрессия, суицидальность и ангедония, можно предположить, что кетамин влияет на эти нейронные цепи, включающие участки дорсальной части передней поясной коры, орбитофронтальной коры, гиппокамп и базальные ганглии [18, 31, 38]. Нейровизуализационные исследования, в том числе функциональная МРТ головного мозга, показали, что субанестетические дозы кетамина вызывают усиление нейрональной активности в области префронтальной коры, передней поясной коры и задней части поясной извилины, в то же время происходит снижение активности нейронов в области вентромедиальной префронтальной коры, орбитальной лобной коры и субгенуальной передней поясной коры [4].

В нескольких исследованиях систематически отслеживали пациентов через 72 ч после вливания кетамина. Неясно, почему у многих пациентов, демонстрирующих лечебный эффект через 24 ч после введения кетамина, развивается рецидив менее чем через 48 ч, другие же удерживают лечебный эффект в течение нескольких недель. Выявление клинических предикторов раннего рецидива и лечебного эффекта должно быть в центре внимания последующих исследований.

В работах, в которых делались попытки поддерживать эффект кетамина после применения одной дозы, использовался рилузол. Ранее предполагалось, что рилузол обладает потенциальными антидепрессивными свойствами [53, 59, 60]. В одном исследовании он назначался перорально только пациентам с лечебным эффектом кетамина [34], в другом исследовании – всем пациентам с рекуррентной депрессией через 4–6 ч после внутривенного вливания кетамина [25]. К сожалению, в обоих исследованиях рилузол оказался неспособным обеспечить какое-либо преимущество по сравнению с плацебо в поддержании лечебного эффекта после использования единичной дозы кетамина.

Существует ограниченное количество сообщений об исследованиях повторного использования кетамина, однако одно из таких недавних открытых исследований включало до шести внутривенных вливаний кетамина в дозе 0,5 мг/кг три раза в неделю в течение 12 дней у 24 больных с ТРД. Общая доля пациентов с терапевтическим ответом в конце исследования (в среднем через 18 дней после

последней инъекции кетамина) составляла 70,8 %. У одной трети участников отмечалось повышение систолического давления и/или сердцебиение, которые обычно исчезали в течение 4 ч после каждого введения препарата и были слабо выраженными [40]. В работе P. R. Diamond et al. [19] 28 пациентов с моно- и биполярной ТРД в течение трех недель получали 3–6 вливаний кетамина (0,5 мг/кг в течение 40 мин). Восемь (29 %) пациентов положительно ответили на терапию, из них у четырех наблюдалась ремиссия. Только трое больных (11 %) положительно ответили в течение 6 ч после одного вливания. Продолжительность терапевтического эффекта после последнего вливания составляла в среднем 70 дней (от 25 до 168 дней). Терапия была досрочно завершена в двух случаях (7 %) из-за острой нежелательной реакции во время вливания и в пяти случаях (18 %) из-за отсутствия эффекта и нарастающей тревоги.

Два исследования были посвящены изучению депрессивных пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР), получавших препараты лития или вальпроаты [20, 58]; эти пациенты оказались более резистентны к действию кетамина, чем больные рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). Тем не менее, учитывая ограниченный выбор вариантов лечения биполярной депрессии, кетамин следует рассматривать как возможную опцию.

В исследовании G. Fond et al. [22] действие кетамина (без применения ЭСТ) изучалось у 192 пациентов с РДР и 34 пациентов с биполярной депрессией. Эффективность кетамина была подтверждена как при РДР ($p < 0,01$), так и при БАР ($p < 0,05$) независимо от приема медикаментозного лечения. Еще четыре исследования проводились с использованием ЭСТ. В них были включены 103 пациента с РДР и 15 с БАР. В целом симптомы депрессии значительно редуцировались у 58 пациентов, получавших кетамин для индукции анестезии ЭСТ (SMD = -0,56; 95 % ДИ -1,10, -0,02; $p = 0,04$; I² = 52,4 %). Продолжительность эффекта кетамина была оценена только в двух из этих исследований, при этом эффект сохранялся в течение двух-трех дней. В трех из четырех исследований было выявлено значительное уменьшение суицидальных мыслей. Интересно, что в других работах кетамин также обнаружил потенциальную возможность быстро уменьшать суицидальную направленность мышления [21, 31, 49, 58]. В большинстве исследований использовалось внутривенное введение 0,5 мг/кг кетамина. В целом препарат хорошо переносился, отмечено лишь транзиторное повышение артериального давления.

В последние годы ряд исследований затронул возможность применения кетамина при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР). Так, C. I. Rodriguez et al. [51] исследовали пациентов с ОКР, не принимавших каких-либо лекарственных препаратов и получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг внутривенно в течение 40 мин. Кетамин оказал быстрый эффект при навязчивостях, который поддерживался последующими вливаниями с периодичностью 1 раз в неделю [51]. Впоследствии M. H. Bloch et al. [14] провели изучение действия кетамина у десяти пациентов с ОКР, в результате чего установлено небольшое, но статистически существенное улучшение в редукции

симптомов ОКР [14]. Однако большинство участников в этом исследовании дополнительно получали психофармакотерапию.

C. I. Rodriguez et al. [52] провели рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование у пятнадцати больных с почти постоянными навязчивыми идеями, не получающих терапию [52]. Исключались пациенты с диагнозами РДР, БАР, психотическими состояниями, нарушениями пищевого поведения, зависимостью от психоактивных веществ (включая никотин), а также имеющие родство первой степени с больными шизофренией. Участникам делали два последовательных внутривенных вливания с интервалом в 7 дней: первое – односольевым раствором в качестве плацебо либо кетамином (0,5 мг/кг), второе – кетамином в той же дозе для всех участников. При этом использование кетамина либо плацебо при первом вливании определялось случайным образом для каждого участника. Половина участников, получивших кетамин во время первого вливания, показали быстрое сокращение навязчивых идей уже во время процедуры по сравнению с участниками, первично получившими плацебо, а развившийся у них положительный эффект сохранялся в течение семи дней. Однако у другой половины участников, первично получивших кетамин, терапевтический ответ развился лишь при его повторном вливании спустя неделю. Это первое РКИ, продемонстрировавшее, что препарат, затрагивающий глутаматную передачу нервного импульса, может уменьшить симптомы ОКР без применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

В последнее время накоплены доказательства важной роли глутамата в патофизиологии посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР), в частности, в возникновении чувства тревоги и формировании психотравмирующих воспоминаний [42, 50]. Учитывая это, M. K. Parides et al. [45] провели РКИ у 41 пациента с хроническим ПТСР [45]. В качестве препарата для группы сравнения был выбран мидазолам, поскольку его фармакокинетические параметры и не всегда прогнозируемые поведенческие эффекты во многом аналогичны эффекту кетамина. В ходе процедуры пациентам проводили внутривенное вливание кетамина гидрохлорида в дозе 0,5 мг/кг или мидазолама в дозе 0,045 мг/кг в течение 40 мин. Выбор первого препарата происходил случайным образом, а второе вливание проводилось через неделю (кетамин, затем спустя 7 дней мидазолам либо мидазолам и через 7 дней кетамин). Эффекты оценивались через 24 ч (день 1) после вливания (прежде чем пациенты покидали стационар), 48 ч (день 2) после вливания, 72 ч (день 3) после вливания и 7 дней (день 7) после вливания. Введение кетамина приводило к быстрой редукции симптомов ПТСР; данный эффект часто сохранялся дольше, чем 24 ч. Симптомы в течение 14 дней редуцировались у семи пациентов, получивших первое вливание кетамина, и у одного пациента, первично получившего мидазолам. Эти данные доказывают, что модуляция NMDA-рецепторов приводит к быстрому клиническому улучшению в отношении основных симптомов ПТСР.

Несмотря на разумное соотношение «риск – лечебный эффект», существуют недостатки продол-

жительной терапии кетамином, такие как необходимость пребывания пациента в стационаре для последующих введений препарата до нескольких раз в неделю, а также возможное формирование лекарственной зависимости, что, по мнению отечественных авторов, позволяет рассматривать кетамин главным образом как препарат ургентной помощи [4]. Одним из методов решения данных проблем может стать назначение пациентам после одной вводимой дозы кетамина моноаминергического антидепрессанта или нормотимика [9]. Даже если у пациентов ранее не наблюдалось терапевтической реакции на эти препараты, их назначение в дальнейшем все же может помочь поддержать быстрый положительный эффект кетамина [9].

Еще одним вариантом терапии, вероятно, является создание альтернативных путей введения кетамина. Легче всего применять его перорально, что особенно важно при поддерживающем лечении. Однако в настоящее время такое введение не рассматривается как вариант лечения из-за отсутствия лекарственных форм препарата с хорошей всасываемостью в ЖКТ и созданием стабильной концентрации в крови, в отличие от интраназального применения, которое доказало свою эффективность при резистентных хронических болях у пациентов в дозе, сравнимой с той, что используют для внутривенного введения [15, 39]. В последнее время было предложено также внутримышечное применение кетамина [23].

Все формы введения кетамина имеют свои потенциальные недостатки. При внутримышечной, а особенно при пероральной и интраназальной формах введения биодоступность кетамина относительно низкая [39]. Следовательно, хотя эти альтернативные методы введения могут помочь в поддержании быстрой реакции на внутривенное вливание кетамина, они могут не дать такого же хорошего эффекта, как при первичном внутривенном введении. Напротив, высокая биодоступность внутривенно вводимого кетамина может по меньшей мере частично объяснить, почему все проведенные исследования показали быстрое антидепрессивное действие. В более ранних исследованиях по моноаминергическим антидепрессантам также предполагалось, что развитие антидепрессивного эффекта может быть более быстрым при их внутривенном применении [37].

Прежде чем назначать кетамин любому пациенту с депрессией, необходимо оценить вероятность того, насколько вмешательство будет эффективным. Например, наследственнаяотягощенность алкоголизмом может увеличить вероятность антидепрессивного эффекта через 4 ч после применения кетамина у 18–67 % больных [47], а предварительное проведение ЭСТ может привести к снижению эффективности кетамина [26]. Влияние других клинических факторов, таких как тревога, черепно-мозговая травма или сопутствующие расстройства личности, также заслуживают внимания.

Одним из наиболее многообещающих свойств кетамина является то, что даже у резистентных к ЭСТ пациентов может быть достигнут положительный эффект [26, 57]. Напротив, неизвестно, могут ли полу-

чить пользу от ЭСТ пациенты, которые не реагируют положительно на внутривенно вводимые субанестетические дозы кетамина.

Отчет об одном случае подробно описывает пациента с РДР, который получал кетаминовую анестезию во время ЭСТ и обнаружил устойчивую редукцию депрессивной симптоматики после одного сеанса [24]. Это было необычно, поскольку ЭСТ, как правило, требует проведения по меньшей мере шести сеансов, и к тому же пациент не показал такой быстрой положительной реакции после предыдущего сеанса ЭСТ с применением другого анестетика. Еще два неконтролируемых клинических исследования показали, что при ЭСТ депрессивная симптоматика редуцируется быстрее, если пациентам ввести кетамин, чем при применении пропофола или тиопентала [28, 44]. Кетамин может снижать судорожный порог и увеличивать продолжительность судорожного синдрома [29].

Известно, что кетамин может оказывать негативное воздействие на когнитивные функции [43], описан когнитивный дефицит при применении его в высокой дозе, в частности, при сформированной кетаминовой зависимости [36]. Более того, у лиц, принимающих кетамин в больших дозах как наркотик, обнаруживается долгосрочный дефицит семантической и эпизодической памяти, который продолжается и после прекращения приема наркотика [36]. Эти результаты потенциально важны для обсуждения повторного назначения кетамина и подвергают сомнению целесообразность использования кетамина как варианта терапии ТРД.

Вероятно, при введении повторных доз кетамина интраназальное и внутримышечное применение может быть более оправданным, чем внутримышечное применение [8]. Пероральное применение кетамина можно считать подходящим для поддерживающего лечения в случаях, когда пациенты демонстрируют положительную реакцию на начальную дозу внутривенно вводимого кетамина.

Относительно того, какие пациенты могут получить максимальный лечебный эффект кетамина, данные у суицидальных больных [21, 49] и пациентов, получавших ЭСТ [28, 44], особенно интересны. Пациенты с суицидальными мыслями могут получать кетамин в условиях пунктов первой помощи, ЭСТ же издавна считалась последним вариантом терапии для пациентов с ТРД, во многом из-за когнитивных побочных эффектов. Кетамин ускоряет наступление антидепрессивного эффекта ЭСТ [28, 44]. Важно, что кетамин по сравнению с ЭСТ в меньшей мере воздействует на когнитивные функции [32].

Для обеспечения адекватного наблюдения за жизненными функциями и контроля рисков все исследования должны проводиться в тесном сотрудничестве с анестезиологами, и пациента необходимо наблюдать в стационаре по меньшей мере сутки после вливания кетамина. Так как у некоторых больных наблюдались кратковременные эпизоды гипер- или гипотензии, тахикардия или брадикардия [8], не рекомендуется применять кетамин вне больничных условий или даже в больнице, если у клиницистов нет соответствующей подготовки к купированию этих осложнений. Пациенты должны подписывать форму

об информированном согласии на использование кетамина «вне зарегистрированных показаний».

Не считая вышеперечисленных условий, кетамин в основном хорошо переносим. При применении подготовленными клиницистами в соответствующих условиях он, вероятно, может служить терапевтической альтернативой у некоторых больных с ТРД, за исключением пациентов с политоксикоманией или

психозом в анамнезе [36]. Необходимы дальнейшие исследования длительного воздействия кетамина как антидепрессанта. Даже если внутривенно вводимый кетамин не станет реальным вариантом терапии для лечения ТРД, включая усиление эффекта ЭСТ, проведенные РКИ и будущие работы, возможно, помогут в разработке новых антидепрессантов с глутаматергическим механизмом действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. С. 438–473.
- Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 285–286.
- Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Фармакодинамика кетамина как свойства атипичного антидепрессанта (обзор) // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2013. – № 4. – С. 20–25.
- Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Кетамин – атипичный антидепрессант или средство ургентной психотропной терапии? // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2014. – № 1. – С. 3–9.
- Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. – СПб.: Береста, 2012. – 448 с.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – С. 21–28.
- Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Aan het Rot M., Collins K.A., Murrough J.W., Perez A.M., Reich D.L., Charney D.S. et al. Safety and Efficacy of Repeated-dose Intravenous Ketamine for Treatment-resistant Depression // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 139–145.
- Aan het Rot M., Zarate C.A. Jr., Charney D.S. et al. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? // Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 72. – P. 537–547.
- Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E., Na E.S., Los M.F., Cheng P.F. et al. NMDA Receptor Blockade at Rest Triggers Rapid Behavioural Antidepressant Responses // Nature. – 2011. – Vol. 475. – P. 91–95.
- Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S. et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47. – P. 351–354.
- Beurel E., Song L., Jope R.S. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 is Necessary for the Rapid Antidepressant Effect of Ketamine in Mice // Mol Psychiatry. – 2011. – Vol. 26. – P. 1068–1070.
- Bjerrre J., Fontenay C. Ketamin Ved Melankolsk Depression // Ugeskr Lager. – 2010. – Vol. 172. – P. 460–461.
- Bloch M.H., Wasylink S., Landeros-Weisenberger A., Panza K.E., Billingslea E., Leckman J.F. et al. Effects of Ketamine in Treatment-refractory Obsessive-Compulsive Disorder // Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 72. – P. 964–970.
- Carr D.B., Goudas L.C., Denman W.T., Brookoff D., Staats P.S., Brennen L. et al. Safety and Efficacy of Intranasal Ketamine for the treatment of Breakthrough Pain in Patients with Chronic Pain: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study // Pain. – 2004. – Vol. 108. – P. 17–27.
- Correll G.E., Futter G.E. Two Case Studies of Patients with Major Depressive Disorder Given Low-dose (subanesthetic) Ketamine Infusions // Pain Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 92–95.
- Denk M.C., Rewerts C., Holsboer F., Erhardt-Lehmann A., Turck C.W. Monitoring Ketamine Treatment Response in a Depressed Patient via Peripheral Mammalian Target of Rapamycin Activation // Am J Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 751–752.
- DeWilde K.E., Levitch C.F., Murrough J.W. et al. The promise of Ketamine for Treatment-resistant Depression: Current Evidence and Future Directions // Ann NY Acad Sci. – 2015. – Vol. 1345. – P. 47–58.
- Diamond P.R. et al. Ketamine Infusions for Treatment Resistant Depression: a Series of 28 Patients Treated Weekly or Twice Weekly in an ECT Clinic // J Psychopharmacology. – April 2014.
- DiazGranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E., Newberg A., Kronstein P., Khalife S., et al. A Randomized add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-resistant Bipolar Depression // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 793–802.
- DiazGranados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E., Ameli R., Henter I.D., Luckenbaugh D.A. et al. Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – P. 1605–1611.
- Fond G. et al. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacology. – July 2014.
- Glue P., Gualati A., Le Nedelec M., Duffull S. Dose- and Exposure-response to Ketamine in Depression // Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 70. – P. 9–12.
- Goforth H.W., Holsinger T. Rapid Relief of Severe Major Depressive Disorder by Use of Preoperative Ketamine and Electroconvulsive Therapy // J ECT. – 2007. – Vol. 23. – P. 23–25.
- Ibrahim L., DiazGranados N., Franco-Chaves J., Brutsche N., Henter I.D., Kronstein P. et al. Course of Improvement in Depressive Symptoms to a Single Intravenous Infusion of Ketamine vs Add-on Riluzole: Results from a 4-week, Double-blind, Placebo-controlled Study // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37. – P. 1526–1533.

REFERENCES

- Alfimov P.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevtscheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivst (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / Pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. S. 438–473.
- Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivst (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / Pod red. S.N. Mosolova. – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 285–286.
- Kuchmenko D.N., Kozlovskii V.L. Farmakodinamika ketamina kak svoystvo atipichnogo antidepressanta (obzor) // Obozrenie psikhii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva. – 2013. – No 4. – S. 20–25.
- Kuchmenko D.N., Kozlovskii V.L. Ketamin – atipichnyi antidepressant ili sredstvo urgentnoi psikhotropnoi terapii? // Obozrenie psikhii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva. – 2014. – No 1. – S. 3–9.
- Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevtsicheski rezistentnye depressii. – SPb.: Beresta, 2012. – 448 s.
- Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1995. – S. 21–28.
- Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, No 11–2. – S. 29–40.
- Aan het Rot M., Collins K.A., Murrough J.W., Perez A.M., Reich D.L., Charney D.S. et al. Safety and Efficacy of Repeated-dose Intravenous Ketamine for Treatment-resistant Depression // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 139–145.
- Aan het Rot M., Zarate C.A. Jr., Charney D.S. et al. Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? // Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 72. – P. 537–547.
- Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E., Na E.S., Los M.F., Cheng P.F. et al. NMDA Receptor Blockade at Rest Triggers Rapid Behavioural Antidepressant Responses // Nature. – 2011. – Vol. 475. – P. 91–95.
- Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S. et al. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47. – P. 351–354.
- Beurel E., Song L., Jope R.S. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 is Necessary for the Rapid Antidepressant Effect of Ketamine in Mice // Mol Psychiatry. – 2011. – Vol. 26. – P. 1068–1070.
- Bjerrre J., Fontenay C. Ketamin Ved Melankolsk Depression // Ugeskr Lager. – 2010. – Vol. 172. – P. 460–461.
- Bloch M.H., Wasylink S., Landeros-Weisenberger A., Panza K.E., Billingslea E., Leckman J.F. et al. Effects of Ketamine in Treatment-refractory Obsessive-Compulsive Disorder // Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 72. – P. 964–970.
- Carr D.B., Goudas L.C., Denman W.T., Brookoff D., Staats P.S., Brennen L. et al. Safety and Efficacy of Intranasal Ketamine for the treatment of Breakthrough Pain in Patients with Chronic Pain: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study // Pain. – 2004. – Vol. 108. – P. 17–27.
- Correll G.E., Futter G.E. Two Case Studies of Patients with Major Depressive Disorder Given Low-dose (subanesthetic) Ketamine Infusions // Pain Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 92–95.
- Denk M.C., Rewerts C., Holsboer F., Erhardt-Lehmann A., Turck C.W. Monitoring Ketamine Treatment Response in a Depressed Patient via Peripheral Mammalian Target of Rapamycin Activation // Am J Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 751–752.
- DeWilde K.E., Levitch C.F., Murrough J.W. et al. The promise of Ketamine for Treatment-resistant Depression: Current Evidence and Future Directions // Ann NY Acad Sci. – 2015. – Vol. 1345. – P. 47–58.
- Diamond P.R. et al. Ketamine Infusions for Treatment Resistant Depression: a Series of 28 Patients Treated Weekly or Twice Weekly in an ECT Clinic // J Psychopharmacology. – April 2014.
- DiazGranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E., Newberg A., Kronstein P., Khalife S., et al. A Randomized add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-resistant Bipolar Depression // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 793–802.
- DiazGranados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E., Ameli R., Henter I.D., Luckenbaugh D.A. et al. Rapid Resolution of Suicidal Ideation after a Single Infusion of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Patients with Treatment-resistant Major Depressive Disorder // J Clin Psychiatry. – 2010. – Vol. 71. – P. 1605–1611.
- Fond G. et al. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis // J Psychopharmacology. – July 2014.
- Glue P., Gualati A., Le Nedelec M., Duffull S. Dose- and Exposure-response to Ketamine in Depression // Biol Psychiatry. – 2011. – Vol. 70. – P. 9–12.
- Goforth H.W., Holsinger T. Rapid Relief of Severe Major Depressive Disorder by Use of Preoperative Ketamine and Electroconvulsive Therapy // J ECT. – 2007. – Vol. 23. – P. 23–25.
- Ibrahim L., DiazGranados N., Franco-Chaves J., Brutsche N., Henter I.D., Kronstein P. et al. Course of Improvement in Depressive Symptoms to a Single Intravenous Infusion of Ketamine vs Add-on Riluzole: Results from a 4-week, Double-blind, Placebo-controlled Study // Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37. – P. 1526–1533.

26. Ibrahim L., DiazGranados N., Luckenbaugh D.A., Machado-Vieira R., Baumann J., Mallinger A.G. et al. Rapid Decrease in Depressive Symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant Major Depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – P. 1155–1159.
27. Kavalali E.T., Monteggia L.M. How Does Ketamine Elicit a Rapid Antidepressant Response? // *Curr Opin Pharmacol*. – 2015. – Vol. 20. – P. 35–39.
28. Kranaster L., Kammerer-Ciernioch J., Hoyer C., Sartorius A. Clinically Favourable Effects of Ketamine as an Anaesthetic for Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2011. – Vol. 261. – P. 575–582.
29. Krystal A.D., Weiner R.D., Dean M.D., Lindahl V.H., Tramontozzi L.A. 3rd, Falcone G. et al. Comparison of Seizure Duration, Ictal EEG, and Cognitive Effects of Ketamine and Methohexital Anesthesia with ECT // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2003. – Vol. 15. – P. 27–34.
30. Lally N., Nugent A.C., Luckenbaugh D.A. et al. Neural Correlates of Change in Major Depressive Disorder Anhedonia Following Open-label Ketamine // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29. – P. 596–607.
31. Lee Y., Syeda K., Maruschak N.A. et al. A New Perspective on the Anti-Suicide Effects with Ketamine Treatment: A Precognitive Effect // *J Clin Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 36. – P. 50–56.
32. Loo C., Sainsbury K., Martin D., MacPherson R. Synergistic Antidepressant Effects with Ketamine and ECT // *J ECT*. – 2009. – Vol. 25. – P. 150.
33. Maeng S., Zarate C.A. Jr., Du J., Schloesser R.J., McCammon J., Chen G. et al. Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of Alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic Acid Receptors // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 349–352.
34. Mathew S.J., Murrough J.W., Aan het Rot M., Collins K.A., Reich D.L., Charney D.S. Riluzole for Relapse Prevention Following Intravenous Ketamine in Treatment-resistant Depression: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Continuation Trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13. – P. 71–82.
35. Montgomery S.A., Asberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
36. Morgan C.J.A., Muetzelfeldt L., Curran H.V. Consequences of chronic ketamine self-Administration upon Neurocognitive Function and Psychological Wellbeing: A 1-year Longitudinal Study // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105. – P. 121–133.
37. Moukaddam N.J., Hirschfeld R.M.A. Intravenous Antidepressants: A review // *Depress Anxiety*. – 2004. – Vol. 19. – P. 1–9.
38. Murrough J.W., Collins K.A., Fields J., et al. Regulation of Neural Responses to Emotion Perception by Ketamine in Individuals with Treatment-resistant Major Depressive Disorder // *Transl Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – P. 509.
39. Murrough J.W., Gallo J.M., Collins K.A., Aan het Rot M., Charney D.S. Reply to: Dose- and Exposure Response to Ketamine in Depression // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 70. – P. 11–12.
40. Murrough J.W., Perez A.M., Mathew S.J., Charney D.S. A Case of Sustained Remission Following an Acute Course of Ketamine in Treatment-resistant Depression // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 414–415.
41. Murrough J.W., Perez A.M., Pillemer S. et al. Rapid and Longer-term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-resistant Major Depression // *Biol Psychiatry*. – 2012 July 26.
42. Neir J., Singh Ajit S. The Role of the Glutamatergic System in Posttraumatic Stress Disorder // *CNS Spectr*. – 2008. – Vol. 13, No. 7. – P. 585–591.
43. Newcomer J.W., Farber N.B., Jevtic-Todorovic V., Selke G., Melson A.K., Hershey T. et al. Ketamine-induced NMDA Receptor Hypofunction as a Model of Memory Impairment and Psychosis // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20. – P. 106–118.
44. Okamoto N., Nakai T., Sakamoto K., Nagafusa Y., Higuchi T., Nishikawa T. Rapid Antidepressant Effect of Ketamine Anesthesia During Electroconvulsive Therapy of Treatment-resistant Depression: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia // *J ECT*. – 2010. – Vol. 26. – P. 223–227.
45. Parides M.K. et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial // *Jama Psychiatry*. – April 2014.
46. Paul R., Schaeff N., Padberg F., Moller H.J., Frodl T. Comparison of Racemic Ketamine and Sketamine in Treatment-resistant Major Depression: Report of Two Cases // *World J Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10. – P. 241–244.
47. Phelps L.E., Brutsche N., Moral J.R., Luckenbaugh D.A., Manji H.K., Zarate C.A. Jr. Family History of Alcohol Dependence and Initial Antidepressant Response to an N-methyl-D-Aspartate Antagonist // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65. – P. 181–184.
48. Pilc A., Wieronska J.M., Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology // *Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 73. – P. 1125–1132.
49. Price R.B., Nock M.K., Charney D.S., Mathew S.J. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-resistant Depression // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 5. – P. 522–526.
50. Riaz Bermudo-Soriano C., Perez-Rodriguez M.M., Vaquero-Lorenzo C., Baca-Garcia E. New Perspectives in Glutamate and Anxiety // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2012. – Vol. 100, No. 4. – P. 752–774.
51. Rodriguez C.L., Kegeles L.S., Flood P., Simpson H.B. Rapid Resolution of Obsessions After an Infusion of Intravenous Ketamine in a Patient with Treatment-resistant Obsessive-compulsive Disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 567–569.
52. Rodriguez C.L., Kegeles L.S. et al. Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-compulsive Disorder: Proof-of-concept // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – P. 2475–2483.
53. Sanacora G., Kendell S.F., Levin Y., Simen A.A., Fenton L.R., Coric V. et al. Preliminary Evidence of Riluzole Efficacy in Antidepressant-treated Patients with Residual Depressive Symptoms // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 61. – P. 822–825.
54. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The Tail Suspension Test: A New Method for Screening Antidepressants in Mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
55. Trullas R., Skolnick P. Functional Antagonists at the NMDA Receptor Complex Exhibit Antidepressant Actions // *Eur J Pharmacol*. – 1990. – Vol. 185. – P. 1–10.
56. Ibrahim L., DiazGranados N., Luckenbaugh D.A., Machado-Vieira R., Baumann J., Mallinger A.G. et al. Rapid Decrease in Depressive Symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant Major Depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35. – P. 1155–1159.
57. Kavalali E.T., Monteggia L.M. How Does Ketamine Elicit a Rapid Antidepressant Response? // *Curr Opin Pharmacol*. – 2015. – Vol. 20. – P. 35–39.
58. Kranaster L., Kammerer-Ciernioch J., Hoyer C., Sartorius A. Clinically Favourable Effects of Ketamine as an Anaesthetic for Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2011. – Vol. 261. – P. 575–582.
59. Krystal A.D., Weiner R.D., Dean M.D., Lindahl V.H., Tramontozzi L.A. 3rd, Falcone G. et al. Comparison of Seizure Duration, Ictal EEG, and Cognitive Effects of Ketamine and Methohexital Anesthesia with ECT // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2003. – Vol. 15. – P. 27–34.
60. Lally N., Nugent A.C., Luckenbaugh D.A. et al. Neural Correlates of Change in Major Depressive Disorder Anhedonia Following Open-label Ketamine // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29. – P. 596–607.
61. Lee Y., Syeda K., Maruschak N.A. et al. A New Perspective on the Anti-Suicide Effects with Ketamine Treatment: A Precognitive Effect // *J Clin Psychopharmacol*. – 2016. – Vol. 36. – P. 50–56.
62. Loo C., Sainsbury K., Martin D., MacPherson R. Synergistic Antidepressant Effects with Ketamine and ECT // *J ECT*. – 2009. – Vol. 25. – P. 150.
63. Maeng S., Zarate C.A. Jr., Du J., Schloesser R.J., McCammon J., Chen G. et al. Cellular Mechanisms Underlying the Antidepressant Effects of Ketamine: Role of Alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic Acid Receptors // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – P. 349–352.
64. Mathew S.J., Murrough J.W., Aan het Rot M., Collins K.A., Reich D.L., Charney D.S. Riluzole for Relapse Prevention Following Intravenous Ketamine in Treatment-resistant Depression: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Continuation Trial // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Vol. 13. – P. 71–82.
65. Montgomery S.A., Asberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
66. Morgan C.J.A., Muetzelfeldt L., Curran H.V. Consequences of chronic ketamine self-Administration upon Neurocognitive Function and Psychological Wellbeing: A 1-year Longitudinal Study // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105. – P. 121–133.
67. Moukaddam N.J., Hirschfeld R.M.A. Intravenous Antidepressants: A review // *Depress Anxiety*. – 2004. – Vol. 19. – P. 1–9.
68. Murrough J.W., Collins K.A., Fields J., et al. Regulation of Neural Responses to Emotion Perception by Ketamine in Individuals with Treatment-resistant Major Depressive Disorder // *Transl Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5. – P. 509.
69. Murrough J.W., Gallo J.M., Collins K.A., Aan het Rot M., Charney D.S. Reply to: Dose- and Exposure Response to Ketamine in Depression // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 70. – P. 11–12.
70. Murrough J.W., Perez A.M., Mathew S.J., Charney D.S. A Case of Sustained Remission Following an Acute Course of Ketamine in Treatment-resistant Depression // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 414–415.
71. Murrough J.W., Perez A.M., Pillemer S. et al. Rapid and Longer-term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-resistant Major Depression // *Biol Psychiatry*. – 2012 July 26.
72. Neir J., Singh Ajit S. The Role of the Glutamatergic System in Posttraumatic Stress Disorder // *CNS Spectr*. – 2008. – Vol. 13, No. 7. – P. 585–591.
73. Newcomer J.W., Farber N.B., Jevtic-Todorovic V., Selke G., Melson A.K., Hershey T. et al. Ketamine-induced NMDA Receptor Hypofunction as a Model of Memory Impairment and Psychosis // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20. – P. 106–118.
74. Okamoto N., Nakai T., Sakamoto K., Nagafusa Y., Higuchi T., Nishikawa T. Rapid Antidepressant Effect of Ketamine Anesthesia During Electroconvulsive Therapy of Treatment-resistant Depression: Comparing Ketamine and Propofol Anesthesia // *J ECT*. – 2010. – Vol. 26. – P. 223–227.
75. Parides M.K. et al. Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial // *Jama Psychiatry*. – April 2014.
76. Paul R., Schaeff N., Padberg F., Moller H.J., Frodl T. Comparison of Racemic Ketamine and Sketamine in Treatment-resistant Major Depression: Report of Two Cases // *World J Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10. – P. 241–244.
77. Phelps L.E., Brutsche N., Moral J.R., Luckenbaugh D.A., Manji H.K., Zarate C.A. Jr. Family History of Alcohol Dependence and Initial Antidepressant Response to an N-methyl-D-Aspartate Antagonist // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65. – P. 181–184.
78. Pilc A., Wieronska J.M., Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology // *Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 73. – P. 1125–1132.
79. Price R.B., Nock M.K., Charney D.S., Mathew S.J. Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-resistant Depression // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66, No. 5. – P. 522–526.
80. Riaz Bermudo-Soriano C., Perez-Rodriguez M.M., Vaquero-Lorenzo C., Baca-Garcia E. New Perspectives in Glutamate and Anxiety // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2012. – Vol. 100, No. 4. – P. 752–774.
81. Rodriguez C.L., Kegeles L.S., Flood P., Simpson H.B. Rapid Resolution of Obsessions After an Infusion of Intravenous Ketamine in a Patient with Treatment-resistant Obsessive-compulsive Disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 567–569.
82. Rodriguez C.L., Kegeles L.S. et al. Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-compulsive Disorder: Proof-of-concept // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – P. 2475–2483.
83. Sanacora G., Kendell S.F., Levin Y., Simen A.A., Fenton L.R., Coric V. et al. Preliminary Evidence of Riluzole Efficacy in Antidepressant-treated Patients with Residual Depressive Symptoms // *Biol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 61. – P. 822–825.
84. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The Tail Suspension Test: A New Method for Screening Antidepressants in Mice // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1985. – Vol. 85. – P. 367–370.
85. Trullas R., Skolnick P. Functional Antagonists at the NMDA Receptor Complex Exhibit Antidepressant Actions // *Eur J Pharmacol*. – 1990. – Vol. 185. – P. 1–10.

56. Valentine G.W., Mason G.F., Gomez R., Fasula M., Watzl J., Pittman B. et al. The Anti-depressant Effect of Ketamine is not Associated with Changes in Occipital Amino Acid Neurotransmitter Content as Measured by [(1)H]-MRS // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2011. – Vol. 191. – P. 122–127.

57. Zarate C.A Jr., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-resistant Major Depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 856–864.

58. Zarate C.A. Jr., Brutsche N.E., Ibrahim L. et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial // *Biol Psychiatry*. – 2012.–Vol. 71, No. 11. – P. 939–946.

59. Zarate C.A. Jr., Payne J.L., Quiroz J., Sporn J., Denicoff K.K., Luckenbaugh D. et al. An Open-label Trial of Riluzole in Patients with Treatment-resistant Major Depression // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 171–174.

60. Zarate C.A. Jr., Quiroz J.A., Singh J.B., Denicoff K.D., De Jesus G., Luckenbaugh D.A. et al. An Open Label Trial of the Glutamate-modulating Agent Riluzole in Combination with Lithium for the Treatment of Bipolar Depression // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – P. 430–432.

56. Valentine G.W., Mason G.F., Gomez R., Fasula M., Watzl J., Pittman B. et al. The Anti-depressant Effect of Ketamine is not Associated with Changes in Occipital Amino Acid Neurotransmitter Content as Measured by [(1)H]-MRS // *Psychiatry Res Neuroimaging*. – 2011. – Vol. 191. – P. 122–127.

57. Zarate C.A Jr., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-resistant Major Depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 856–864.

58. Zarate C.A. Jr., Brutsche N.E., Ibrahim L. et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial // *Biol Psychiatry*. – 2012.–Vol. 71, No. 11. – P. 939–946.

59. Zarate C.A. Jr., Payne J.L., Quiroz J., Sporn J., Denicoff K.K., Luckenbaugh D. et al. An Open-label Trial of Riluzole in Patients with Treatment-resistant Major Depression // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 171–174.

60. Zarate C.A. Jr., Quiroz J.A., Singh J.B., Denicoff K.D., De Jesus G., Luckenbaugh D.A. et al. An Open Label Trial of the Glutamate-modulating Agent Riluzole in Combination with Lithium for the Treatment of Bipolar Depression // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – P. 430–432.

Ketamine: a new view on therapeutic opportunities in psychiatric practice

Dorovskih I.V., Pavlova T. A., Scheidegger J. M..

FGKI 1586-th clinical military hospital of the defense Ministry RF

SUMMARY:
This article is a review of evidence-based research in English for the past 15 years thanks to access via a database PubMed and Medline, about the new features out of claimed indications of the well-known short-acting anesthetic, ketamine. Latter being the antagonist of NMDA receptors by activating glutamatergic transmission has antidepressant effects. One intravenous infusion of 0.5 mg/kg of ketamine for 40 minutes can provide fast antidepressant effect, during the bipolar and monopolar resistant depression, especially with high risk of suicide. Instability of antidepressant effect of ketamine from a few hours to several weeks is demonstrated. It is also proved the effectiveness of ketamine in obsessive-compulsive and posttraumatic frustration. Intramuscular, oral and intranasal routes of applications are researched. Ketamin can probably serve as a therapeutic alternative in some patients with pharmacotherapy resistant depression except patients with substance abuse or a history of psychosis.

KEY WORDS: ketamine; glutamatergic transmission; pharmacotherapy resistant depression; obsessive-compulsive disorder; post-traumatic stress disorder.

CONTACT: ig.dorovskih@yandex.ru

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Бланк бесплатной подписки на журнал					
«Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край область			
город		улица			
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ Психиатрии, проф. Мосолову С.Н или по e-mail: 13oe@mail.ru					

