

КЕТАМИН В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЙ
(обзор современных данных)*Михаил Леонидович Зобин**Центр трансформационной терапии, Доброта, 85330, г. Котор, Черногория
e-mail: dr.zobin@yandex.ru*

Реферат. В литературном обзоре представлены различные аспекты клинического применения кетамина для терапии депрессий, включая механизмы его фармакологического и психоделического воздействия, часто используемые протоколы и характеристики переносимости. Целью обзора является расширение доказательной базы для принятия обоснованных клинических решений и улучшения результатов лечения депрессивных расстройств.

Ключевые слова: кетамин, депрессии, эффективность терапии.

KETAMINE IN DEPRESSION THERAPY
(overview of modern data)

Mikhail L. Zobin

Transformation therapy Centre Kindness,
85330 city of Kotor, Montenegro,
e-mail: dr.zobin@yandex.ru

Various aspects of the clinical use of ketamine for the treatment of depression, including mechanisms of its pharmacological and psychedelic effects, frequently used protocols and tolerability characteristics are presented in the brief literature overview. The purpose of the review is to expand the evidence base for making informed clinical decisions and improving the response to the treatment of depressive disorders.

Key words: ketamine, depression, treatment efficacy

Антидепрессивные свойства анестетика кетамина известны с 70-х годов прошлого века [54, 92]. Однако страхи и предубеждения в отношении психоделических эффектов галлюциногенов долгое время оставались препятствием для терапевтического использования этой группы психоактивных веществ [18]. С начала нашего века после снятия запрета на исследования психофармакологических свойств кетамина отмечается значительный рост числа публикаций посвященных использованию препарата для терапии депрессивных расстройств [20, 125, 151, 170, 198]. В то же время многочисленные исследования в этой области до сих пор не дают четких и обоснованных рекомендаций, отвечающих практическим запросам клинической практики.

Систематический обзор результатов исследований эффективности кетамина в терапии депрессий затруднен не только ограниченным количеством

имеющихся данных, но и уровнем их достоверности [126]. Между тем надежность выводов такого исследования зависит от объема доказательств пригодных для анализа.

Для составления данного обзора, посвященного клиническому применению кетамина в терапии депрессий, были использованы материалы, опубликованные преимущественно на PubMed.gov и cochranelibrary.com до апреля 2018 года, а также коллективные сборники статей авторов, имеющих многолетний опыт психоделической терапии. Поскольку представленный материал является не мета-анализом, а литературным обзором, кроме результатов рандомизированных контролируемых исследований, в нем использовались данные открытых испытаний, а также публикации посвященные серии случаев и несколько отчетов об отдельных наблюдениях. Библиография, собранная практически целиком из иностранных публикаций отражает отсутствие российских исследований по изучению антидепрессивных свойств кетамина¹.

Возможности традиционных антидепрессантов. Появление в середине прошлого века антидепрессантов значительно расширило возможности лечения депрессивных расстройств. В попытках терапевтического противодействия нарушениям аффективной сферы было синтезировано значительное количество лекарственных средств основным механизмом действия которых являлось повышение концентрации моноаминов (главным образом серотонина и норадреналина) в синаптической щели [114].

Возможности современных антидепрессантов достаточно хорошо изучены. Даже при положительном отклике на терапию, улучшение наступает обычно через 2-3 недели регулярного приема препаратов [60]. Такие отсроченные эффекты заметно ухудшают приверженность лечению. При этом в течение первой недели терапии возможно повышение суицидальных рисков в связи с оживлением поведенческой активности из-за неравномерной редукции отдельных компонентов депрессивного синдрома, особенно в случае смешанных состояний [21, 83].

¹Отечественные исследования профессора Крупицкого Е.М. с коллегами относятся к области наркологии, но и они после 1998 года были заморожены (прим. автора).

Поскольку молекулярное лекарственное воздействие антидепрессантов происходит незамедлительно механизм значительного запаздывания ожидаемого эффекта остается не в полной мере выявленным. Обычно эта задержка объясняется временем необходимым для формирования устойчивых нейроадаптационных сдвигов в межклеточных сигнальных каскадах, возникающих после многократного ингибирования обратного захвата моноаминов и повышения их синаптической доступности [122, 201].

Результативность использования антидепрессантов при большом депрессивном расстройстве у взрослых в целом выглядит достаточно умеренной [29]. При этом во многих случаях терапия антидепрессантами оказывается вовсе неэффективной. По данным STAR*D² лишь у 1/3 пациентов удалось получить ремиссию после 12 недель лечения антидепрессантом первой линии; 1/3 не достигала ремиссии, даже после четырех последовательных попыток разноуровневого лечения [56]. В качестве причин недостаточной эффективности антидепрессантов приводятся различные гипотезы, в частности предполагается, что фармакодинамические характеристики используемых препаратов не конгруэнтны нейрохимическим механизмам наблюдаемой депрессии или проблема в том, что достижение «антидепрессивного порога» блокируется нарастающими побочными эффектами [161].

Рефрактерность депрессий к воздействию антидепрессантов часто рассматривается как доказательство ограниченной ценности моноаминергической теории, лежащей в основе механизма действия подавляющего большинства препаратов этой группы. При этом в качестве конкурирующей предлагается теория глутаматергической патофизиологии депрессивного расстройства, сфокусированная на характеристиках активности NMDA и AMPA рецепции [63, 90, 117, 137, 167, 192, 201]². Высказывалось также предположение, что существуют различные подтипы депрессий, обусловленные нарушениями преимущественно моноаминергической или глутаматергической медиации [70, 176, 177].

Кетамин в качестве антидепрессанта. Результатом сдвига парадигматических представлений относительно моноаминового происхождения депрессии стал активный поиск препаратов, способных приводить к изменениям в системе глутаматергической активации [47, 65, 66, 147, 149, 165, 167, 176]. Целевые исследования показали, что одним из наиболее перспективных фармакологических агентов в этой области является кетамин [2, 93, 111, 119, 198].

По физико-химическим свойствам кетамин представляет собой рацемическую смесь энантиомеров R-кетамин и S-кетамин, при этом второй обладает большим анестезирующим эффектом чем R-кетамин и быстрее элиминируется. Данные по соотношению их диссоциативных характеристик носят противоречивый характер, прямых сравнений между S-кетамином и

R-кетамином или рацемическим кетамином в клинических условиях не проводилось, поэтому невозможно сделать обоснованный выбор в пользу одного из энантиомеров или рацемата для терапии депрессии [14].

Фармакологические механизмы воздействия. Кетамин напрямую обеспечивает изменение пропускной способности глутаматергических рецепторов в то время как моноаминергические антидепрессанты действуют в этом отношении значительно менее активно и опосредованно, что также может являться причиной отсроченности их терапевтического эффекта [159].

Сохраняются представления о том, что различная продолжительность терапевтических эффектов кетамин обусловлена неравномерным сохранением активности метаболитов NMDA-рецепторов из-за индивидуальных генетических и ситуационных различий в скорости их инактивации, как это бывает при других видах психофармакологического лечения [79].

Известно, что пероральный способ введения кетамин по сравнению с парентеральным сопровождается более высоким соотношением норкетамин и кетамин вследствие пресистемного метаболизма. Исследования последних лет связывают быстрые антидепрессивные эффекты кетамин с его метаболитом гидроксиноркетамином, который активирует один из типов глутаматного рецептора AMPA и характеризуется более длительным периодом полувыведения, чем сам кетамин [7, 205]. В то же время P. Sos с коллегами, не обнаружили корреляции между уровнями норкетамин/кетамин в плазме и ожидаемыми антидепрессивными эффектами терапии [181].

Преклинические и клинические исследования показывают, что эффекты кетамин опосредуются избытком глутамата, который приводит к каскаду событий, связанных с синаптогенезом, что ведет к ослаблению проявлений дистресса [3, 89, 106, 130]. В частности установлено, что кетамин быстро увеличивает количество синаптических образований в префронтальной кортексе, временно снижая их дефицит, вызванный хроническим стрессом [46]. Возможно этим можно объяснить так называемый «кумулятивный терапевтический эффект», ведущий к относительно устойчивым трансформациям в течение нескольких сеансов за короткий период (например, за две недели). Таким

²Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) – последовательное альтернативное лечение депрессий; многоцентровое исследование более 4000 пациентов у которых первый назначенный антидепрессант оказался неэффективным. Ключевой особенностью исследования было стремление к достижению максимального соответствия реальной клинической ситуации (минимизация критериев исключения и комбинированная терапия).

³Терапевтические эффекты моноаминергических антидепрессантов также могут быть частично связаны с активацией глутамата, в частности с увеличением пропускной способности AMPA-рецепторов по отношению к NMDA-рецепторам в значимых нейронных цепях [148, 154].

образом нейрофизиологическое ремоделирование мозга посредством дендритных преобразований оптимизирует церебральную нейродинамику, обеспечивая позитивные сдвиги психической деятельности при аффективных и поведенческих расстройствах [6, 73, 145]. В то же время быстрота действия кетамина указывает на то, что основные симптомы депрессии могут нивелироваться без существенной структурной перестройки нейрональных сетей [88, 129].

На молекулярном уровне кетамин можно рассматривать как своеобразный пластификатор эффектов глутаматных рецепторов, участвующих в эмоциональном научении [138]. При этом, не меняя церебрального метаболизма в целом, кетамин влияет на активность молекулярных процессов в отдельных участках мозга [146], в частности активизирует метаболизм глюкозы [100, 101, 146].

Вместе с тем глутаматергические механизмы антидепрессивного действия кетамина все еще ставятся под сомнение, поскольку многие другие антагонисты NMDA не оказывают тимолептического воздействия [81, 124] или проявляют эффективность лишь в части случаев [65, 85, 140, 200]. Возможно это объясняется тем, что терапевтические эффекты кетамина связаны не столько с ингибированием NMDA рецепторов сколько с ранней активацией AMPA рецепторов его метаболитом гидроксиноркетаминном [9, 118, 197].

Психоделические компоненты воздействия.

Невосприимчивость значительной части больных к рутинной фармакотерапии послужило основанием для предположения о том, что ориентация исключительно на химико биологическое воздействие не соответствует природе и клиническому разнообразию депрессивного расстройства. При этом терапевтические свойства кетамина стали связывать преимущественно с его психоделическими эффектами [44, 116]. Сама возможность терапевтического воздействия психической диссоциации представляется тем более вероятной, что психоделические эффекты сопровождаются сдвигами церебрального метаболизма [101, 146].

Указанная диссоциация отражает уникальный механизм действия кетамина, отсутствующий у обычных антидепрессантов. При этом естественным кажется вопрос о том каков механизм взаимосвязи между диссоциативными и антидепрессивными эффектами? Измененное восприятие собственной аутентичности под воздействием кетамина может сопровождаться качественно новым самовосприятием после прояснения сознания. Возможно этим объясняется то, что антагонисты NMDA лишены психоактивных эффектов не проявляют антидепрессивного действия. Так, например, в обзоре Т. McCloud и соавторов не отмечено антидепрессивных свойств мемантина и цитидина – антагонистов NMDA-рецепторов не обнаруживающих диссоциативных эффектов [126]. При этом важно избегать отождествления духовно-тематических трансперсональных переживаний, возника-

ющих под диссоциативным воздействием кетамина и психотомиметических эффектов, лишенных духовного содержания [123]. На неправомочность подобного лингвистического редукционизма указывает, в частности, J. Becker [19].

Опыт клинического применения показывает возможность некоторого повышения толерантности при повторных введениях кетамина в отношении диссоциативных эффектов, однако к антидепрессивным эффектам нарастания толерантности не отмечено [105].

Предполагается, что выраженность интрапсихического воздействия психоделической диссоциации при курсовом лечении обеспечивает относительную устойчивость результата посредством новых нейропластических характеристик церебральных процессов [144]. Подобные трансформации, по-видимому, позволяют менять глубинную концептуализацию переживаний. То что прежде в личностном контексте воспринималось «внутренним адом» преобразовывается в иные содержания. Новый опыт ослабляет патогенные психические конструкты и они утрачивают свою актуальность в качестве неизбежных и неотъемлемых компонентов самовосприятия. Вместо этого они могут ощущаться как непостоянные и менее значимые [193]. Это кажется вполне вероятным, даже при том, что аффективные сдвиги имеют химически опосредованные механизмы формирования, поскольку нейробиологические процессы не снижают значимость психогенных и личностных аспектов возникновения депрессии.

В индивидуальном опыте кетамин становится дверью в область иного мировосприятия и бытия в целом. В одних случаях трансформационная способность кетамина концептуализируется в рамках долгосрочного и управляемого психодуховного процесса выздоровления, в других – применение кетамина в повторных сеансах рассматривается как результат непосредственного фармакологического воздействия без дополнительного медитативного психологического компонента [120]. При этом сопутствующая психотерапевтическая поддержка улучшает результаты лечения и способствует их стабилизации при любой концепции кетаминового воздействия [189].

Клинические аспекты применения. На первом этапе антидепрессивные эффекты кетамина связывались с остаточным постпсиходелическим свечением («*psychedelic afterglow*»), которое описывалось как ощущение внутреннего благополучия, дополнительной уверенности в себе, умиротворенности и глубинного просветления [91, 92, 196]. Само «послесвечение» сохранялось обычно несколько дней (иногда несколько недель) и приписывалось нейрохимическим характеристикам препарата⁴. Представления стали меняться после появления работ, указывающих

⁴В настоящее время принято разделять роль «послесвечения» и пиковых психоделических переживаний, как отдельных феноменов опосредующих антидепрессивные эффекты галлюциногенов [121].

на эффективность субанестетических доз кетамина, способных вызывать глубинные личностные и трансперсональные переживания [20, 96, 97]. Радикальное и разностороннее переосмысление произошло уже в этом веке, после прицельных исследований возможностей кетамина в терапии фармакорезистентных депрессий [1, 40, 135, 187, 198, 199].

В целом клинические данные для различных способов введения указывают на то, что 70% ответов и 30–40% ремиссий достижимы для пациентов, которые не отвечали на целый ряд современных методов лечения, включая психотерапию, а в некоторых случаях и ЭСТ [2, 70, 198]. Было установлено, что пациенты с тяжелой терапевтически устойчивой депрессией примерно в 70% обнаруживают положительный отклик после однократной инфузии кетамина. Однако эффект этот ограничен во времени и через две недели симптоматики рецидивирует также примерно в 70% случаев [94].

В то же время польские авторы не обнаружили преимуществ кетаминотерапии перед мультимодальной терапией депрессий, допуская, однако, что на результат могли повлиять высокая степень соматизации расстройств и гетерогенность исследуемой группы в целом [59].

Уникальность основных свойств кетамина определяется его механизмом действия – функциональной диссоциацией устойчивых связей таламо-кортикальных и лимбических структур мозга. Именно этим обстоятельством объясняется отсутствие последовательного дозозависимого эффекта препарата. Диссоциативные эффекты, предшествующие глубокой специфической седации, проявляются в достаточно узкой переходной зоне, примерно 1–1,5 мг/кг в/м или 0,5–0,75 мг/кг в/в [12, 95]. В пределах этих доз состояние может сопровождаться сенсорной изоляцией, когда пациент не реагирует на обращения и болевые раздражители. Более низкие дозы препарата характеризуются преобладанием поверхностных анестетических и анксиолитических эффектов [82].

При повторном введении кетамина наблюдается некоторое снижение интенсивности диссоциативных переживаний без заметного прогрессирующего их снижения в ходе последующих инфузий [175]. При этом увеличение дозы на 50% [0,75 мг/кг против 0,5 мг/кг] не приводит к заметному увеличению диссоциативных эффектов [35]. Однако в другом исследовании было отмечено дозозависимое увеличение диссоциативных симптомов при последовательном [в течение 2–5 минут] в/венном введении 0,1-0,2-0,3-0,4 мг/кг кетамина [99].

Несмотря на то что дозозависимый эффект кетамина в психоделическом диапазоне не имеет линейных корреляций с массой тела, терапевтические дозы препарата рассчитываются на килограмм веса, поскольку масса тела все же имеет значение. Кроме фармакокинетических характеристик, связанных с действующей

концентрацией лекарственного вещества, диссоциативные эффекты часто являются результатом предшествующего опыта и могут не совпадать у разных пациентами с одинаковой дозой препарата на килограмм веса. Другими словами важнейшей составляющей выраженности психоделических эффектов являются фармакодинамические характеристики кетамина. Это характерно для многих психоактивных веществ. К тому же на особенности психоделических переживаний и конечный антидепрессивный эффект влияют дополнительные условия, называемые установкой и окружением («*set and setting*»), то есть психологическая готовность к позитивным ощущениям и сами условия проведения сеанса [84]. Например, процедуры проводимые в неблагоприятных условиях (большие помещения с посторонними людьми или воздействие иных отвлекающих факторов) характеризовались наименее удовлетворительными результатами [39].

Ценным свойством кетамина является его способность благотворно воздействовать на суицидальную направленность мышления и редуцировать суицидальную активность в целом [13, 17, 41, 113, 207]. При этом нет единого мнения относительно того являются ли эти эффекты результатом прицельного воздействия на суицидальные когниции или отражают общее снижение интенсивности депрессивных переживаний [75, 103, 136, 155, 188].

Кроме того, удалось показать, что антиангедонические эффекты проявляются вне зависимости от ослабления депрессивных симптомов [100], то есть кетамин обладает собственным антиангедоническим потенциалом отдельно от свойств антидепрессанта [101].

Известно, что антидепрессивные эффекты кетамина хоть и проявляются очень быстро (часто уже после первой процедуры) при однократном введении сохраняются непродолжительное время, обычно сутки-двое, реже несколько дней [126]. Повторные введения, как правило, увеличивают продолжительность антидепрессивного действия, кумулируя терапевтический эффект без соответствующей кумуляции самого препарата в организме [35, 163, 172, 175, 187]. Однако именно повторное использование кетамина представляется некоторым авторам наиболее проблематичным, поскольку злоупотребление психоактивными веществами часто сопутствует депрессивным расстройствам [141, 203].

В протоколах клинических испытаний эффективности кетамина для терапии депрессий сопутствующее злоупотребление алкоголем или наркотиками, как правило, относится к критериям исключения. При этом в качестве обоснования обычно высказываются опасения, связанные с риском возникновения пристрастия к препарату [22, 23, 107, 168, 195]. Кроме того что предопределенность подобного сценария опровергается данными специальных исследований [96], исключение таких пациентов из исследователь-

ских программ снижает их ценность для реальной клинической практики, поскольку депрессивные и аддиктивные расстройства характеризуются высоким уровнем коморбидности [5, 152, 184].

Более того, наличие алкоголизма среди членов семьи депрессивного пациента оказалось положительным предиктором терапевтических эффектов кетамина [153]. Эти наблюдения нашли подтверждение и в других исследованиях [41, 115, 143].

Наличие тревожного компонента депрессии также предполагает дополнительную пользу от назначения кетамина, поскольку такие пациенты часто обнаруживают более длительные периоды ослабления симптоматики [74, 76]. Это не удивительно, поскольку сами тревожные расстройства, такие как ПТСР и ОКР, демонстрируют хороший отклик на кетамин [50, 160].

Показания к назначению кетамина также могут распространяться и на психотические депрессии. В частности, da Frola Ribiero с соавторами приводит два случая клинического улучшения при депрессивно-бредовом и шизоаффективном расстройствах, рефрактерных к обычному фармакологическому воздействию [36]. Кроме того, по некоторым данным, кетамин проявляет активность в отношении поведенческих компульсий в сфере пищевого поведения [128], а также в отношении расстройств аутистического спектра [190]. Терапевтические возможности кетамина, наряду с другими глутаматергическими агентами, рассматриваются также при когнитивных расстройствах, включая болезнь Альцгеймера [110].

Еще одним примером успешного применения кетамина, в дополнение к его анальгетическим свойствам, в условиях паллиативной помощи пациентам находящимся в терминальной стадии онкологического заболевания, является умиротворяющее воздействие на тягостные переживания, связанные с приближающейся смертью [72, 76, 77, 156].

Важной для дальнейшего изучения представляется также возможность акселерации терапевтических эффектов при назначении традиционных антидепрессантов после разового введения кетамина [68].

Неясным остается вопрос оптимальной длительности воздействия препарата в процессе самой терапии. Несмотря на то что обычная продолжительность сеанса внутривенного введения составляет не более 40 минут, в ряде случаев делались попытки пролонгировать сеанс от нескольких часов [128] до нескольких дней [32]. По данным двухмесячного катамнеза, сравнительная эффективность пролонгированного (96 часов) внутривенного введения кетамина не выявила преимуществ перед 40-минутным терапевтическим сеансом [104].

Отдельные наблюдения указывают на возможность стойких эффектов после однократного введения [16, 55]. По совокупным данным примерно у трети пациентов с депрессивными расстройствами однократная инфузия субанестетической дозы кетамина поддержи-

вает редукцию симптоматики не более 24 часов, в то время как две трети испытуемых сохраняют ремиссию от двух дней до двух недель [150, 198].

Продолжительность терапевтического воздействия кетамина, после проведенного сеанса, существенно варьирует не только от одного пациента к другому, но и при последующих курсах лечения у одного и того же пациента. В то время как в одном случае терапевтический эффект сохраняется один-два дня, в другой раз редукция симптомов наблюдается в течение одной-двух недель и даже месяца [15, 87].

Отдельные исследования показывают, что продолжительность антидепрессивного эффекта однократных инфузий кетамина в значительной степени определяется первичным диагнозом – около суток при большом депрессивном расстройстве и до 7 дней при депрессиях в рамках биполярного расстройства [34]. По другим данным устойчивость терапевтических результатов обусловлена не столько формальной нозологической принадлежностью расстройства, сколько клиническими характеристиками состояния [150].

Кетамин чаще всего используется в дозе 0,5 мг/кг, но некоторые пациенты реагируют на дозы не превышающие 0,1 мг/кг, в то время как для других может потребоваться до 0,75 мг/кг. Дозу препарата обычно вводят в течение 30–40 минут, однако, достаточные безопасность и эффективность были продемонстрированы на сессиях различной продолжительности от 20 до 100 минут. Пациенты участвуют в однократной сессии или проходят курс лечения, который, для поддержания устойчивых результатов, может растягиваться на несколько недель и даже лет. При таком подходе оптимальная частота индивидуализируется таким образом, чтобы кетамин вводился в преддверии угасания эффекта предыдущей сессии [193].

Даже в случаях несомненного эффекта терапии остается неясным какова оптимальная доза, частота, продолжительность и количество инфузий, а также каким образом протокол может быть индивидуализирован. Необходимо признать, что наиболее часто используемая доза 0,5 мг/кг для внутривенного введения является довольно произвольной, поскольку эффективными часто оказываются и более низкие дозы. Также остаются неустановленными минимальная эффективная доза и наличие связи частота и выраженности побочных эффектов от дозы. Кроме того не следует забывать, что часть пациентов вовсе не реагирует на кетаминотерапию [183], а в других случаях указывается на возможность развития толерантности [23]. С другой стороны, отмечены случаи клинически выраженного улучшения после повторного лечения, когда первоначальный курс оказывался неэффективным [64].

Несмотря на то, что у части пациентов редукция симптомов депрессии сохраняется достаточно долго, для улучшения результатов рекомендуется проводить курс кетаминотерапии, обычно из 6 сессий в

течение 2-3 недель [35, 175]. Повторные инфузии кетамина показали, что существует кумулятивный эффект дозы подобный ЭСТ, когда для получения максимального эффекта и достижения полноценной ремиссии необходимо проведение серии воздействий [135, 175]. Таким образом, многократные терапевтические сессии демонстрируют заметное увеличение длительности антидепрессивного эффекта кетамина, в том числе при фармакорезистентных состояниях [1, 12, 39, 158].

Для оценки продолжительности последующей ремиссии терапию часто начинают с внутривенного введения. Если пациент демонстрирует, к примеру, неделю стабильной ремиссии рекомендуется поддерживать лечение с повторным внутримышечным введением малых доз препарата (0,5 мг/кг) раз в две недели [86].

Дискуссионным остается вопрос о необходимости присутствия анестезиолога при внутривенном введении субанестетических доз кетамина. По мнению K. Rasmussen с коллегами введения 50 мг препарата в течение 100 минут (30 мг/час) позволяет проводить процедуру без участия анестезиолога [158]. Особенно если психиатр имеет дополнительную подготовку в области оказания неотложной помощи (Basic Life Support Training) и возможность вызова реанимационной бригады [209].

Альтернативным способом преодоления фармакорезистентных депрессий, как известно, является ЭСТ, которая имеет свои ограничения и противопоказания. При этом пациенты не получившие ожидаемого эффекта от ЭСТ могут положительно реагировать на кетаминотерапию [71]. В целом кетамин оказался более эффективным средством при лечении большого депрессивного расстройства, чем ЭСТ, как по выраженности так и по скорости наступления антидепрессивного эффекта [57]. Одновременно использование кетамина в качестве анестезии при ЭСТ в ряде исследований улучшало результаты лечения [52, 185]. Хотя в других исследованиях преимуществ ЭСТ в присутствии кетамина подтвердить не удалось [4, 11, 202].

Для того чтобы катализатор трансформационных психических изменений имел широкое клиническое применение, необходимо учитывать его экономическую эффективность. Другими словами кетаминотерапия должна находиться в пределах финансовой доступности нуждающихся в этом лечении. Также имеют значение и временные затраты, связанные с работой медперсонала. Например, применение МДМА и псилоцибина требуют от четырех до восьми часов специализированной помощи. В этом смысле кетамин является недорогим и удобным для применения препаратом, а расширение терапевтической практики (в том числе в домашних условиях без участия медицинских работников), предполагает уменьшение расходов [69, 95].

Побочные эффекты кетаминотерапии. Возникающие после кетаминотерапии реакции

возбуждения с дезориентировкой и отдельными перцептивными нарушениями, затруднениями в осмыслении окружающей обстановки, неустойчивостью внимания, неясностью восприятия, непоследовательностью высказываний, эмоциональной лабильностью и неосознаваемым поведением в отношении окружающих, принято называть «делирием пробуждения» или «постнаркозным делирием» [61]. Состояния эти проходят самостоятельно в течение 10–15 минут, более нейтральное их название – «феномены пробуждения» [42].

Фиксируемые психометрическими инструментами, непсихотические диссоциативные эффекты кетамина полностью редуцируются после терапевтического сеанса в течение 1,5–4 часов и, при правильной психологической подготовке пациента, редко оставляют тягостный след в сознании [162].

Наиболее частыми побочными проявлениями внутривенного введения кетамина являются транзиторные тахикардия и артериальная гипертензия, реже тошнота и рвота [173]. Некоторые авторы не рассматривают сопутствующие гемодинамические сдвиги в качестве побочных (считая их ожидаемой физиологической реакцией), но для их смягчения (в частности артериальной гипертензии) рекомендуют использовать клонидин, который оказывается эффективным даже при длительном применении значительных доз кетамина [104]. Риски возникновение тошноты и рвоты могут быть сведены к минимуму путем воздержания от приема пищи за четыре–шесть часов до сеанса или предшествующим приемом ондансетрона [48]. Эти побочные эффекты обычно хорошо переносятся и редко ведут к прекращению лечения [12].

Дизурических проявлений (т.н. симптомов нижнего отдела мочевыводящих путей), часто отмечаемых у лиц систематически злоупотребляющих кетаминотерапией [141, 171, 191, 196], даже при курсовом лечении большинством исследователей не наблюдалось [1, 158, 175].

Безопасность кетаминотерапии. За многолетнюю историю применения кетамина в анестезиологии опубликовано более 10 тысяч исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность в широком диапазоне доз у пациентов разного возраста [10, 37, 82]. Даже в хирургической практике, когда дозы в 10 раз превышают используемые для лечения депрессии, кетамин остается безопасным препаратом. В обзоре более 70 000 отчетов по кетаминотерапии анестезии сообщается только об одном смертельном случае у пациента с серьезными соматическими проблемами [181].

Вместе с тем предполагается, что краткосрочное применение кетамина по своим последствиям может значительно отличаться от его длительного и многократного использования, а с учетом относительно кратковременных антидепрессивных эффектов препарата, необходимость его использования на регулярной основе выглядит вполне вероятной. В этой связи часто

приводится аналогия с эпизодическим употреблением алкоголя и хронической алкоголизацией. Подобно кетамину алкоголь является антагонистом NMDA рецепторов нейропластическая роль которых в когнитивных (в том числе мнестических) процессах является доказанной [51].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что долгосрочное употребление кетамина, по крайней мере у части потребителей, может вызывать нейродегенеративные изменения в мозге. Лабораторные исследования, проведенные на приматах, показали, что кетамин при хроническом использовании способен индуцировать, как апоптотическую, так и некротическую гибель нейронов [178, 182]. В клинических исследованиях с использованием методов нейровизуализации, микроструктурная основа когнитивных нарушений в виде распространенной деструкции белого вещества в различных участках мозга также нашла подтверждение [49, 108].

Несмотря на то, что когнитивные нарушения, вероятно, являются обратимыми, поскольку у бывших потребителей кетамина они не обнаруживаются, специальное эпидемиологическое исследование показало, что частое употребление кетамина коррелирует с нарушениями памяти, снижением функциональной активности и ухудшением психологического благополучия в целом [133].

На этом фоне сохраняется известный скепсис в отношении долгосрочных терапевтических эффектов кетамина и озабоченность по поводу возможности злоупотребления препаратом [23, 58, 79, 80, 131, 134]. В специальной литературе приводится перечень многочисленных социальных проблем, связанных с зависимостью от кетамина [78, 109, 132, 206].

Поэтому, для снижения риска злоупотребления, отдельными авторами предлагается не использовать кетамин для поддерживающего лечения чаще, чем раз в две недели и не выдавать препарат на дом для интраназального или перорального употребления [95].

С другой стороны опыт многолетнего использования кетамина при хронических болевых синдромах более чем у 200 пациентов не выявил симптомов болезненного пристрастия [77]. Точно также внутримышечное введение кетамина (0,5 мг/кг) у 120 пациентов с аффективными расстройствами в течение 8 лет (всего более тысячи инъекций) не выявили ни одного случая последующей зависимости или злоупотребления [48]. В одном из наблюдений южнокорейских исследователей пациентка, получавшая кетамин в течение 10 месяцев (в общей сложности 36 процедур), устойчиво сохраняла показатели 50% снижения тяжести состояния и не проявляла никаких признаков болезненного пристрастия к препарату [98].

Многолетний опыт терапевтического применения кетамина не выявил нейрокognитивных побочных эффектов, которые описываются в случаях злоупотребления препаратом [162]. Безопасность многократного

использования кетамина подтверждается и другими исследователями [1, 105]. Несмотря на то что кетамин, в связи с его психоактивными эффектами, потенциально способен провоцировать злоупотребление и вызывать привыкание, подобные случаи отражены лишь в единичных наблюдениях при самолечении [23].

Внутривенное введение является наиболее часто используемым, однако безопасностью и эффективностью его применения были установлены и для других способов введения, включая оральный [62, 169], сублингвальный [28, 77], трансмукозальный [142], интраназальный [102, 190], внутримышечный [27, 48], и подкожный [32, 55]. Несмотря на растущие доказательства перспективности альтернативных путей введения препарата, фактические данные, подтверждающая безопасность и эффективность их использования, по мнению некоторых исследователей, все еще недостаточно надежны [111].

В то же время большая группа английских экспертов, основываясь на текущих данных, приходит к выводу, что использование для преодоления фармакорезистентных депрессий субанестетических доз кетамина соответствует этическим нормам, является безопасной и эффективной терапией. Подчеркивается лишь, что в условиях отсутствия установленных протоколов, особую важность приобретает необходимость документирования терапевтических процедур и последующего наблюдения за пациентами [174].

Заключение. Существующая более полувек моноаминовая гипотеза депрессивных расстройств предполагает широкий спектр нейрональных изменений, которые опосредуют клинические характеристики расстройств настроения. Однако, несмотря на наличие нескольких классов лекарственных средств, воздействующих на механизм моноаминовой передачи, значительное количество пациентов не может достичь стойкой редукции симптомов депрессии [8, 30].

Широкая база экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что патофизиология депрессий в значительной степени обусловлена нарушениями в системе глутаматергической передачи с соответствующим дендритным ремодулированием в определенных областях мозга [167]. По этой причине глутаматергическая нейропластичность может выступать общим механизмом антидепрессивного действия различных лекарственных средств, включая кетамин.

В сочетании с предполагаемой ролью нейротрофических факторов выяснение фармакодинамических механизмов тимолептического действия кетамина важно не только для понимания патологической физиологии депрессии, но и для поиска новых эффективных средств терапии [47, 66, 81, 157].

Клинические преимущества кетамина, выступающего в качестве вводного агента новых подходов к исследованию нейробиологии депрессии, даже с учетом временного характера терапевтического эффекта, определяют интерес к этому препарату среди

клиницистов и исследователей [2, 35, 38, 87, 126, 151, 204].

Дискуссионной остается взаимосвязь диссоциативных и антидепрессивных эффектов кетамина. Несмотря на то что существование прямых и устойчивых корреляций между этими характеристиками все еще требует доказательств [200], сами психоделические переживания, по-видимому, обладают определенным терапевтическим потенциалом [73, 116, 179]. В частности, первичным психоделическим терапевтическим эффектом кетамина, вероятно, является его способность переносить новый уровень осознания из одного фиксированного психического состояния в другое. При этом радикальный сдвиг самовосприятия сам по себе может благотворно воздействовать на депрессивные переживания [193].

Похоже, некоторые вещества с диссоциативным действием обладают недооцененными терапевтическими эффектами, способными обеспечить позитивные трансформационные сдвиги психического состояния. Унификация теоретических представлений, преодолевающая конкурирующие гипотезы, представляется чрезвычайно важной, и тот факт, что фармакологические эффекты кетамина могут вызывать мощный сдвиг глубинного осознания объединяет современную биологическую психиатрию с юнгианской и трансперсональной психологией [19]. Консолидированным в настоящее время является представление о многофакторном антидепрессивном воздействии кетамина, хотя сам механизм терапевтического влияния остается недостаточно изученным [25, 166, 180, 186, 208].

Основной проблемой является пролонгирование антидепрессивных эффектов кетамина [38, 113]. При этом критика краткосрочности терапевтического эффекта однократной дозы представляется не вполне корректной. Ограниченные временные рамки воздействия кетамина не отличают его от других видов лечения депрессии, включая психотерапию и ЭСТ. Пациенты, которые не получают выгоду после первоначальной дозы, могут выиграть при серийном дозировании или при более высоких дозах препарата [12]. Для оценки эффективности терапии у конкретного пациента требуется более одной инфузии кетамина, возможно, не менее трех [39, 158].

Хотя использование кетамина остается в психиатрии экстраординарным терапевтическим выбором, соотношение рисков и преимуществ этого подхода определяет растущий к нему интерес, особенно в случаях, когда не удается добиться результата рутинными методами [203]. При этом долгосрочное использование кетамина для лечения депрессии нуждается в дополнительных доказательствах его эффективности, включая всестороннюю критическую оценку его переносимости.

При планировании исследований необходим более широкий перечень критериев эффективности, включающий воздействие на суицидальную активность,

влияние на познавательные процессы, оценку качества жизни, затраты на медицинские услуги и отсев в связи с отсутствием результатов [24]. Для подтверждения безопасности долгосрочной кетаминовой терапии необходимы рандомизированные контролируемые испытания, хотя психотомиметические эффекты препарата затрудняют обеспечение требований по ослеплению.

Одновременно важно решить, в какой степени использование кетамина необходимо контролировать и в каком виде он может использоваться психиатрами для лечения фармакорезистентных депрессий [164]. В последнем случае кетаминовая психоделическая терапия выглядит более привлекательной, чем применяемая в подобных обстоятельствах ЭСТ.

Таким образом, несмотря на множественные исследования подтверждающие эффективность и безопасность применения кетамина для терапии депрессивных расстройств, в том числе резистентных к лечению антидепрессантами [33, 43, 53, 94, 139] настоятельной признается необходимость проведения последующих систематических испытаний [24, 45, 125, 157, 170].

Концептуализация антидепрессивных свойств кетамина в качестве клинически обоснованной практики требует оценки эффективности альтернативных путей введения препарата (внутримышечного, орального, интраназального) и доказательств долгосрочной безопасности такого применения [67, 94]. При этом часто возникает вопрос – можно ли использовать кетамин в условиях амбулаторной помощи? Рандомизированные клинические испытания, доказавшие безопасность интраназального введения, привели к изменениям протокола, пациентов стали отпускать через четыре часа после приема лекарственных доз [102]. В нескольких отчетах о случаях использования внутримышечного и других, альтернативных внутривенному, путей введения, описывается успешное долгосрочное амбулаторное лечение [48, 95, 105]. В случае домашнего лечения, все же приходится учитывать риск злоупотребления [15, 23].

Вероятно, существуют сложные взаимодействия между дозой кетамина, продолжительностью сеанса, способом и частотой его введения. Для определения факторов, которые бы наилучшим образом способствовали выздоровлению, потребуются дополнительные исследования [13]. Пока не будет проведено тщательного сравнения различных протоколов кетаминовой терапии универсальные рекомендации вряд ли возможны.

Что касается диссоциативных эффектов препарата – они ограничены во времени, обычно хорошо переносятся и, по-видимому, ослабевают в интенсивности при повторных введениях. Субанестетические дозы, применяемые для лечения депрессии, могут сопровождаться значительными гемодинамическими сдвигами, которые не всегда требуют медикаментозной коррекции, но всегда требуют готовности к ее проведению.

Многочисленные исследования показали, что, несмотря на временные психотомиметические эффекты, применение кетамина не влечет за собой устойчивых психотических сдвигов или продолжительных аффективных нарушений [127], а также привыкания к препарату, даже при сопутствующей зависимости от алкоголя или наркотиков [96].

Сопутствующая зависимость от ПАВ (за исключением злоупотребления самим кетамином) не является противопоказанием к проведению психоделической терапии, однако использование психоделических технологий у этих пациентов должно иметь более строгое обоснование. При таком подходе нежелательные последствия вмешательства могут быть сведены к минимуму.

Наиболее часто упоминаемые осложнения, связанные с употреблением кетамина (нейрокогнитивные и уропатические), относятся к случаям злоупотребления, где доза и частота намного превышают используемые в клинических протоколах [26, 134, 141, 191, 194]. Однако распространенность этих расстройств среди уличных потребителей требует должного мониторинга в период проведения кетаминовой терапии. Принято считать, что альтернативные пути введения будут способствовать уменьшению побочных эффектов препарата [31, 112]. В целом опасения связанные с вопросами безопасности применения кетамина должны быть скорректированы с учетом фактических результатов его использования и настоятельной потребности в эффективном лечении [48, 111, 163, 173].

Исследования, проведенные к настоящему времени показывают, что кетамин способен оказывать быстрое антидепрессивное действие и в краткосрочной перспективе хорошо переносится, хотя оптимальный способ его доставки еще предстоит определить. Краткосрочные эффекты кетамина открывают потенциальные возможности стимулирующего воздействия на терапевтический результат, инициируя ускоренный ответ, который в последующем может поддерживаться традиционными антидепрессантами [121]. Другими словами кетамин может использоваться в качестве временной меры, предоставляя дополнительные возможности для поиска и осуществления альтернативных методов лечения.

Предполагается, что данные приведенного обзора будут способствовать расширению доказательной базы для принятия обоснованных клинических решений, направленных на улучшение результатов лечения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. van den Bree L.M., Collins K.A., Murrrough J.W. et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 139–145.
2. van den Bree L.M., Zarate C., Charney D.S., Mathew S.J. Ketamine for depression: Where do we go from here? // *Biological Psychiatry*. 2012. Vol. 72[7]. P. 537–547.

3. Abdallah C.G., Adams T.G., Kelmendi B. et al. Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants // *Depress Anxiety*. 2016 Aug. Vol. 33[8]. P. 689–697.
4. Abdallah C.G., Fasula M., Kelmendi B. et al. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting // *J ECT*. 2012 Sep. Vol. 28[3]. P. 157–161.
5. Adida M., Kaladjian A., Fakra E. et al. [Co-occurring mood and substance use disorders] // *Encephale*. 2014 Dec. Vol. 40, Suppl. 3. P. S8–S13.
6. Ahnaou A., Huysmans H., Biernans R. et al. Ketamine: differential neurophysiological dynamics in functional networks in the rat brain // *Transl Psychiatry*. 2017 Sep 19. Vol. 7[9]. P. e1237.
7. Akinfiresoye L., Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR // *Psychopharmacology [Berl]*. 2013 Nov. Vol. 230[2]. P. 291–298.
8. Al-Harbi K.S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges and future directions // *Patient Prefer Adherence*. 2012. Vol. 6. P. 369–388.
9. Aleksandrova L.R., Phillips A.G., Wang Y.T. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism // *J Psychiatry Neurosci*. 2017 Jan 31. Vol. 42[2]. P. 160–175.
10. Alonso-Serra H.M., Wesley K. Position paper for the National Association of EMS Physicians Standards and Clinical Practices Committee. Prehospital pain management // *Prehospital Emergency Care*. 2003. Vol. 7[4]. P. 482–488.
11. Anderson I.M., Blamire A., Branton T. et al. Randomised controlled trial of ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression [Ketamine-ECT study]. Southampton [UK]: NIHR Journals Library, 2017 Mar.
12. Andrade C. Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action // *J Clin Psychiatry*. 2017[a], Apr. Vol. 78[4]. P. e415–e419.
13. Andrade C. Ketamine for Depression, 2: Diagnostic and Contextual Indications // *J Clin Psychiatry*. 2017[b] May. Vol. 78[5]. P. e555–e558.
14. Andrade C. Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? // *J Clin Psychiatry*. 2017[c] Jun. Vol. 78[6]. P. e674–e677.
15. Andrade C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? // *J Clin Psychiatry*. 2017[d] Jul. Vol. 78[7]. P. e852–e857.
16. Atigari O.V., Healy D. Sustained antidepressant response to ketamine // *BMJ Case Reports*, 2013.
17. Ballard E.D., Luckenbaugh D.A., Richards E.M. et al. Assessing measures of suicidal ideation in clinical trials with a rapid-acting antidepressant // *J Psychiatr Res*. 2015 Sep. Vol. 68. P. 68–73.
18. Baumeister D., Barnes G., Giaroli G., Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2014. Vol. 4[4]. P. 156–169.
19. Becker J. Regarding the Transpersonal Nature of Ketamine Therapy: An Approach to the Work. In: *The Ketamine Papers: Science, Therapy, and Transformation*. [Ed. by P. Wolfson and G. Hartelius] 2016 MAPS. P. 323–338.
20. Berman R.M., Cappiello A., Anand A. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients // *Biol Psychiatry*. 2000. Vol. 47. P. 351–354.
21. Björkenstam C., Moller J., Ringback G. et al. An association between initiation of selective serotonin reuptake inhibitors and suicide: A nationwide register-based case-crossover study // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8[9]. P. 73973.
22. Bokor G., Anderson P.D. Ketamine: an update on its abuse // *J Pharm Pract*. 2014 Dec. Vol. 27[6]. P. 582–586.
23. Bonnet U. Long-term ketamine self-injections in major depressive disorder: Focus on tolerance in ketamine's antidepressant response and the development of ketamine addiction // *Journal of Psychoactive Drugs*. 2015. Vol. 47[4]. P. 276–285.

24. Caddy C., Amit B.H., McCloud T.L. et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep. 23. Vol. 9. CD011612.
25. Can A., Zanos P., Moaddel R. et al. Effects of ketamine and ketamine metabolites on evoked striatal dopamine release, dopamine receptors and monoamine transporters // *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Oct. Vol. 359[1]. P. 159–170.
26. Chan K.W., Lee T.M., Siu A.M. et al. Effects of chronic ketamine use on frontal and medial temporal cognition // *Addict Behav*. 2013 May. Vol. 38[5]. P. 2128–2132.
27. Chilukuri H., Reddy N., Pathapati R. et al. Acute Antidepressant Effects of Intramuscular Versus Intravenous Ketamine // *Indian Psychol Med*. 2014 Jan-Mar. Vol. 36[1]. P. 71–76.
28. Chong C., Schug S.A., Page-Sharp M. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain // *Clinical Drug Investigation*. 2009. Vol. 29[5]. P. 317–324.
29. Cipriani A., Furukawa T., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. 2018 Feb 20.
30. Conway C.R., Gebara M.A., Walker M.C. et al. Clinical characteristics and management of treatment-resistant depression // *J Clin Psychiatry*. 2015 Nov. Vol. 76[11]. P. 1569–1570.
31. Cooper M.D., Rosenblat J.D., Cha D. et al. Strategies to mitigate dissociative and psychotomimetic effects of ketamine in the treatment of major depressive episodes: A narrative review // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2017 Sep. Vol. 18[6]. P. 410–423.
32. Correll G.E., Futter G.E. Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose [subanesthetic] ketamine infusions // *Pain Medicine*. 2006. Vol. 7[1]. P. 92–95.
33. Covvey J.R., Crawford A.N., Lowe D.K. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder // *Ann Pharmacother*. 2012 Jan. Vol. 46[1]. P. 117–123.
34. Coyle C.M., Laws K.R. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis // *Hum Psychopharmacol*. 2015 May. Vol. 30[3]. P. 152–163.
35. Cusin C., Ionescu D.F., Pavone K.J. et al. Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: Preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation // *J Psychiatry*. 2017 Jan. Vol. 51[1]. P. 55–64.
36. da Frota Ribeiro C.M., Sanacora G., Hoffman R., Ostroff R. The use of ketamine for the treatment of depression in the context of psychotic symptoms: To the editor // *Biological Psychiatry*. 2016. Vol. 79[9]. P. e65–e66.
37. Dahmani S., Michelet D., Abback P.S. et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies // *Paediatr Anaesth*. 2011 Jun. Vol. 21[6]. P. 636–652.
38. De Maricourt P., Jay T., Goncalvs P. et al. Ketamine's antidepressant effect: literature review on clinical use // *Encephale*. 2014 Feb. Vol. 40[1]. P. 15–23.
39. Diamond P.R., Farmery A.D., Atkinson S. et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: A series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic // *Journal of Psychopharmacology*. 2014. Vol. 28[6]. P. 536–544.
40. Diaz-Granados N., Ibrahim L., Brutsche N.E. et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression // *Archives of General Psychiatry*. 2010 [a]. Vol. 67[8]. P. 793–802.
41. Diaz-Granados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E. 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 [b], Dec. Vol. 71[12]. P. 1605–1611.
42. Domino E. Taming the ketamine tiger // *Anesthesiology*. 2010. Vol. 113[3]. P. 678–684.
43. Dowben J.S., Grant J.S., Keltner N.L. Ketamine as an alternative treatment for treatment-resistant depression // *Perspect Psychiatr Care*. 2013 Jan. Vol. 49[1]. P. 2–4.
44. Drewniany E., Han J., Hancock C. et al. Rapid-onset antidepressant action of ketamine: potential revolution in understanding and future pharmacologic treatment of depression // *J Clin Pharm Ther*. 2015 Apr. Vol. 40[2]. P. 125–130.
45. du Jardin K.G., Müller H.K., Elfving B. et al. Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Nov 3. Vol. 71. P. 27–38.
46. Duman R.S. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections // *Dialogues Clin Neurosci*. 2014 Mar. Vol. 16[1]. P. 11–27.
47. Duman R.S., Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012. Vol. 367. P. 2475–2484.
48. Early T.S. Making ketamine work in the long run // *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014. Vol. 33[2]. P. 141–150.
49. Edward Roberts R., Curran H.V., Friston K.J., Morgan C.J. Abnormalities in white matter microstructure associated with chronic ketamine use // *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jan. Vol. 39[2]. P. 329–338.
50. Feder A., Parides M.K., Murrough J.W. et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71[6]. P. 681–688.
51. Finke C., Kopp U.A., Prüss H. et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb. Vol. 83[2]. P. 195–198.
52. Fond G., Boyer L. Ketamine vs other anesthetic agents for electroconvulsive therapy [ECT] in major depression // *J Psychiatr Res*. 2015 Sep. Vol. 68. P. 226–227.
53. Fond G., Loundou A., Rabu C. et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis // *Psychopharmacology [Berl]*. 2014 Sep. Vol. 231[18]. P. 3663–3676.
54. Fontana A. Terapia antidepressiva con Ci 581 [ketamine] // *Acta Psiquiatrica Y Psicologica de America Latina*. 1974. Vol. 4. P. 20–32.
55. Gálvez V., O'Keefe E., Cotiga L. et al. Long-lasting effects of a single subcutaneous dose of ketamine for treating melancholic depression: A case report // *Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 76[3]. P. e1–e2.
56. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H. et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression // *Psychiatr Serv*. 2009. Vol. 60. P. 1439–1445.
57. Ghasemi M., Kazemi M.H., Yoosefi A. et al. Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder // *Psychiatry Res*. 2014 Feb 28. Vol. 215[2]. P. 355–361.
58. Giorgetti R., Marcotulli D., Tagliabracci A., Schifano F. Effects of ketamine on psychomotor, sensory and cognitive functions relevant for driving ability // *Forensic Sci Int*. 2015 Jul. Vol. 252. P. 127–142.
59. Gosek P., Chojnacka M., Bienkowski P., Swiecicki Ł. [Effectiveness of ketamine in depressed patients resistant to ECT or rTMS therapy] // *Psychiatr Pol*. 2014 Jan-Feb. Vol. 48[1]. P. 49–58.
60. Gourion D. [Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and prognostical issue] // *Encephale*. 2008 Jan. Vol. 34[1]. P. 73–81.
61. Gutstein H.B. Potential physiologic mechanism for ketamine-induced emergence delirium // *Anesthesiology*. 1996 Feb. Vol. 84[2]. P. 474.
62. Hartberg J., Garrett-Walcott S., De Gioannis A. Impact of oral ketamine augmentation on hospital admissions in treatment-resistant depression and PTSD: a retrospective study // *Psychopharmacology [Berl]*. 2018 Feb. Vol. 235[2]. P. 393–398.

63. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder // *Brain Research Reviews*. 2009. Vol. 61. P. 105–123.
64. Hassamal S., Spivey M., Pandurangi A.K. Augmentation therapy with serial intravenous ketamine over 18 months in a patient with treatment resistant depression // *Clinical Neuropharmacology*. 2015. Vol. 38[5]. P. 212–216.
65. Henter I.D., de Sousa R.T., Zarate C.A.Jr. Glutamatergic Modulators in Depression // *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Feb 20.
66. Hillhouse T.M., Porter J.H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate // *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015 Feb. Vol. 23[1]. P. 1–21.
67. Howland R.H. Ketamine for the treatment of depression // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2013 Jan. P. 51[1]. P. 11–44.
68. Hu Y.D., Xiang Y.T., Fang J.X. et al. Single IV ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: Results from a randomized, placebo-controlled 4-week study // *Psychological Medicine*. 2016. Vol. 46[3]. P. 623–635.
69. Hyde S. Sustainable Ketamine Therapy: An Overview of Where We are and Where We May Go. In: *The Ketamine Papers: Science, Therapy, and Transformation*. [Ed. by P. Wolfson and G. Hartelius], 2016 MAPS. P. 275–290.
70. Ibrahim L., Diaz-Granados N., Jolkovsky L. et al. A randomized, placebo- controlled, crossover pilot trial of the oral selective NR2B antagonist MK-0657 in patients with treatment-resistant major depressive disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012. Vol. 32[4]. P. 551–557.
71. Ibrahim L., Diaz-Granados N., Luckenbaugh D.A. et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 35[4]. P. 1155–1159.
72. Iglewicz A., Morrison K., Nelesen R.A. et al. Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: A retrospective medical record review of thirty-one cases // *Psychosomatics*. 2015 Jul-Aug. Vol. 56[4]. P. 329–337.
73. Ionescu D.F., Felicione J.M., Gosai A. et al. Ketamine-Associated Brain Changes: A Review of the Neuroimaging Literature // *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Feb 20.
74. Ionescu D.F., Luckenbaugh D.A., Niciu M.J. et al. Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine // *J Clin Psychiatry*. 2014 Sep. Vol. 75[9]. P. e932–938.
75. Ionescu D.F., Swee M.B., Pavone K.J. et al. Rapid and Sustained Reductions in Current Suicidal Ideation Following Repeated Doses of Intravenous Ketamine: Secondary Analysis of an Open-Label Study // *J Clin Psychiatry*. 2016 Jun. Vol. 77[6]. P. e719–725.
76. Irwin S.A., Iglewicz A. Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care // *J Palliat Med*. 2010 Jul. Vol. 13[7]. P. 903–908.
77. Jaitly V. K. Sublingual ketamine in chronic pain: Service evaluation by examining more than 200 patient years of data // *Journal of Observational Pain Medicine*. 2013. Vol. 1[2].
78. Jansen K. A review of the non-medical use of ketamine: Use, users and consequences // *Journal of Psychoactive Drugs*. 2000. Vol. 32[4]. P. 419–433.
79. Jansen K. *Ketamine: Dreams and realities*. Sarasota, 2001 FL: MAPS.
80. Jansen K., Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence // *J Psychoactive Drugs*. 2001. Vol. 33[2]. P. 151–158.
81. Jaso B.A., Niciu M.J., Iadarola N.D. et al. Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder // *Curr Neuropharmacol*. 2017. Vol. 15[1]. P. 57–70.
82. Jennings P.A., Cameron P., Bernard S. Ketamine as an analgesic in the pre-hospital setting: A systematic review // *Acta Anaesthesia Scandinavia*. 2011. Vol. 55. P. 638–643.
83. Jick H., Kaye J.A., Jick S.S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors // *JAMA*. 2004 Jul 21. Vol. 292[3]. P. 338–343.
84. Johnson M.W., Richards W.A., Griffiths R.R. Human hallucinogen research: guidelines for safety // *Journal of Psychopharmacology*. 2008. Vol. 22[6]. P. 603–620.
85. Kantrowitz J.T., Halberstam B., Gangwisch J. Single-dose ketamine followed by daily D-Cycloserine in treatment-resistant bipolar depression // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015. Vol. 76[6]. P. 737–738.
86. Kaplan A. New claims and findings for ketamine in severe depression // *Psychiatric Times*. 2013. Vol. 1. P. 1-10.
87. Katalinic N., Lai R., Somogyi A. et al. Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects // *J Psychiatry*. 2013 Aug. Vol. 47[8]. P. 710–727.
88. Kavalali E.T., Monteggia L.M. How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? // *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Feb. Vol. 20. P. 35–39.
89. Kavalali E.T., Monteggia L.M. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine // *Am J Psychiatry*. 2012 Nov. Vol. 169[11]. P. 1150–1156.
90. Kendell S.F., Krystal J.H., Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders // *Expert Opin Ther Targets*. 2005 Feb. 9[1]. P. 153–168.
91. Khorramzadeh E., Loftly A. Personality predisposition and emergence phenomena with ketamine // *Psychosomatics*. 1976. Vol. 17[2]. P. 94–95.
92. Khorramzadeh E., Loftly A. The use of ketamine in psychiatry // *Psychosomatics*. 1973. Vol. 14[6]. P. 344–346.
93. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K. et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories // *Psychol Med*. 2016 May. Vol. 46[7]. P. 1459–1472.
94. Köhler S., Betzler F. [Ketamine – a new treatment option for therapy-resistant depression] // *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015 Feb. Vol. 83[2]. P. 91–97.
95. Kolp E., Friedman H.L., Krupitsky E. et al. Ketamine psychedelic psychotherapy: Focus on its pharmacology, phenomenology and clinical applications // *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014. Vol. 33[2]. P. 84–140.
96. Krupitsky E. Ketamine psychedelic therapy [KPT] of alcoholism and neurosis. Yearbook of the European College for the Study of Consciousness, 1993/1994. P. 113–122.
97. Kudoh A., Takahira Y., Katagai H., Takazawa T. Small dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients // *Anesthesia and Analgesia*. 2002. Vol. 95. P. 114–118.
98. Kwon J.H., Sim W.S., Hong J.P. et al. Intravenous ketamine infusion for a patient with treatment-resistant major depression: a 10-month follow-up // *J Clin Pharm Ther*. 2018 Jan 25.
99. Lai R., Katalinic N., Glue P. et al. Pilot dose-response trial of IV ketamine in treatment-resistant depression // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 15[7]. P. 579–584.
100. Lally N., Nugent A.C., Luckenbaugh D.A. et al. Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression // *Transl Psychiatry*. 2014 Oct 14. Vol. 4. P. e469.
101. 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 May. Vol. 29[5]. P. 596–607.
102. Lapidus K.A., Levitch C.F., Perez A.M. et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder // *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15. Vol. 76[12]. P. 970–976.
103. Lee Y., Syeda K., Maruschak N.A. et al. A New Perspective on the Anti-Suicide Effects With Ketamine Treatment: A Pro-cognitive Effect // *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb. Vol. 36[1]. P. 50–56.
104. Lenze E.J., Farber N.B., Kharasch E. et al. Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: A pilot randomised controlled trial // *World J Biol Psychiatry*. 2016 Apr. Vol. 17[3]. P. 230–238.

105. Levine S. Intravenous Ketamine. In: *The Ketamine Papers: Science, Therapy, and Transformation*. [Ed. by P. Wolfson and G. Hartelius], 2016 MAPS. P. 291–304.
106. Li C.T., Chen M.H., Lin W.C. et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study // *Hum Brain Mapp*. 2016 Mar. [3]. P. 1080–1090.
107. Li J.H., Vicknasingam B., Cheung Y.W. et al. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use // *Subst Abuse Rehabil*. 2011. Vol. 2. P. 11–20.
108. Liao Y., Tang J., Ma M. et al. Frontal white matter abnormalities following chronic ketamine use: a diffusion tensor imaging stud // *Brain*. 2010 Jul. Vol. 133[Pt 7]. P. 2115–2122.
109. Lim D. Ketamine associated psychedelic effects and dependence // *Singapore Medical Journal*. 2003. Vol. 44[1]. P. 31–34.
110. Lin C.H., Huang Y.J., Lin C.J. et al. NMDA neurotransmission dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Curr Pharm Des*. 2014. Vol. 20[32]. P. 5169–5179. Review.
111. Loo C. Can we confidently use ketamine as a clinical treatment for depression? // *Lancet Psychiatry*. 2018 Jan. Vol. 5[1]. P. 11–12.
112. Loo C.K., Gálvez V., O'Keefe E. et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016. Vol. 134[1]. P. 48–56.
113. López-Díaz Á., Fernández-González J.L., Luján-Jiménez J.E. et al. Use of repeated intravenous ketamine therapy in treatment-resistant bipolar depression with suicidal behaviour: a case report from Spain // *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017 Apr. Vol. 7[4]. P. 137–140.
114. López-Muñoz F., Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today // *Curr Pharm Des*. 2009. Vol. 15[14]. P. 1563–1586.
115. Luckenbaugh D.A., Ibrahim L., Brutsche N. et al. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression // *Bipolar Disorders*. 2012. Vol. 14[8]. P. 880–887.
116. Luckenbaugh D.A., Niciu M.J., Ionescu D.F. et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? // *Journal of Affective Disorders*, 2014. Vol. 159. P. 56–61.
117. Machado-Vieira R., Manji A., Zarate C. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders // *Neuroscientist*. 2009. Vol. 15. P. 525–539.
118. Maeng S., Zarate C.A.Jr., Du J. et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: Role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors // *Biological Psychiatry*. 2008. Vol. 63[4]. P. 349–352.
119. Maeng S., Zarate C.A.Jr. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects // *Current Psychiatry Reports*. 2007. Vol. 9[6]. P. 467–474.
120. Majić T., Schmidt T.T., Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? // *J Psychopharmacol*. 2015 Mar. Vol. 29[3]. P. 241–253.
121. Malhi G.S., Byrow Y., Cassidy F. et al. Ketamine: stimulating antidepressant treatment? // *BJPsych Open*. 2016 May 11. Vol. 2[3]. P. e5–e9.
122. Manji H.K., Quiroz J.A., Sporn J. et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression // *Biol Psychiatry*. 2003. Vol. 53. P. 707–742.
123. Mason O.J., Morgan C.J. M., Stefanovic A., Curran H.V. The Psychotomimetic States Inventory [PSI]: Measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis // *Schizophrenia Research*. 2008. Vol. 103. P. 138–142.
124. Mathew S., Murrrough J., aan het Rot M. et al. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: A pilot randomized, placebo-controlled continuation trial // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 13. P. 71–82.
125. Mathew S.J., Shah A., Lapidus K. et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence // *CNS Drugs*. 2012 Mar 1. Vol. 26[3]. P. 189–204.
126. McCloud T.L., Jardi C., Jochim J. et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29. [9]:CD011611.
127. McGirr A., Berlim M.T., Bond D.J. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes // *Psychol Med*. 2015 Mar. Vol. 45[4]. P. 693–704.
128. Mills I.H., Park G.R., Manara A.R., Merriman R.J. Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent ketamine infusions // *QJM: An International Journal of Medicine*. 1998. Vol. 91[7]. P. 493–503.
129. Monteggia L.M., Gideons E., Kavalali E.T. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine // *Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 73[12]. P. 1199–1203.
130. Monteggia L.M., Zarate C.Jr. Antidepressant actions of ketamine: from molecular mechanisms to clinical practice // *Curr Opin Neurobiol*. 2015 Feb. Vol. 30. P. 139–143.
131. Moore N., Bostwick J. Ketamine dependence in anesthesia providers // *Psychosomatics*. 1999. Vol. 40[4]. P. 356–359.
132. Morgan C., Curran H. Ketamine use: A review // *Addiction*. 2012. Vol. 107[1]. P. 27–38.
133. Morgan C., Muetzelfeldt L., Curran H. Ketamine use, cognition and psychological wellbeing: A comparison of frequent, infrequent and ex-users with polydrug and non-using controls // *Addiction*. 2009. Vol. 104[1]. P. 77–87.
134. Morgan C.J., Muetzelfeldt L., Curran H.V. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study // *Addiction*. 2010 Jan. Vol. 105[1]. P. 121–133.
135. Murrrough J., Perez A., Pillemer S. et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression // *Biological Psychiatry*. 2012. Vol. 74[4]. P. 250–256.
136. Murrrough J.W., Burdick K.E., Levitch C.F. et al. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: A randomized controlled trial // *Neuropsychopharmacology*. 2015. Vol. 40[5]. P. 1084–1090.
137. Musazzi L., Treccani G., Mallei A., Popoli M. The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors // *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15. Vol. 73[12]. P. 1180–1188.
138. Myers K.M., Carlezon W.A., Davis M. Glutamate receptors in extinction and extinction-based therapies for psychiatric illness // *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36. P. 274–293.
139. Naughton M., Clarke G., O'Leary O.F. et al. A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action // *J Affect Disord*. 2014 Mar. Vol. 156. P. 24–35.
140. Newport D.J., Carpenter L.L., McDonald W.M. et al. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression // *Am J Psychiatry*. 2015 Oct. Vol. 172[10]. P. 950–966.
141. Ng S.H., Tse M.L., Ng H.W., Lau F.L. Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases // *Hong Kong Med J*. 2010 Feb. Vol. 16[1]. P. 6–11.
142. Nguyen L., Marshalek P.J., Weaver C.B. et al. Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid acting antidepressant: A retrospective chart review // *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015. Vol. 11. P. 2667–2673.

143. Niciu M.J., Luckenbaugh D.A., Ionescu D.F. et al. 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 Oct 31. Vol. 18[1].
144. Niciu M.J., Shovestul B.J., Jaso B.A. et al. Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression // *J Affect Disord.* 2018 Feb 17. Vol. 232. P. 310–315.
145. Nikiforuk A., Popik P. Ketamine prevents stress-induced cognitive inflexibility in rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Feb. Vol. 40. P. 119–122.
146. Nugent A.C., Diazgranados N., Carlson P.J. et al. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2014 Mar. Vol. 16[2]. P. 119–128.
147. Pałucha-Poniewiera A., Pilc A. Glutamate-Based Drug Discovery for Novel Antidepressants // *Expert Opin Drug Discov.* 2016 Sep. Vol. 11[9]. P. 873–883.
148. Paslakis G., Gass P., Deuschle M. [The role of the glutamatergic system in pathophysiology and pharmacotherapy for depression: preclinical and clinical data] // *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011 Apr. Vol. 79[4]. P. 204–212.
149. Paul I.A., Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies // *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov. Vol. 1003. P. 250–272.
150. 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 Jan 15. Vol. 208. P. 560–566.
151. Pereira V.S., Hiroaki-Sato V.A. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine // *Acta Neuropsychiatr.* 2018 Feb 1. P.1–16.
152. Pettinati H.M., O'Brien C.P., Dundon W.D. Current status of co-occurring mood and substance use disorders: a new therapeutic target // *Am J Psychiatry.* 2013 Jan. Vol.170[1]. P. 23–30.
153. Phelps L.E., Brutsche N., Moral J.R. et al. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist // *Biological Psychiatry.* 2009. Vol. 65[2]. P. 181–184.
154. Pilc A., Wierońska J.M., Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology // *Biol Psychiatry.* 2013 Jun 15. Vol. 73[12]. P. 1125–1132.
155. Price R.B., Iosifescu D.V., Murrrough J.W. et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression // *Depress Anxiety.* 2014 Apr. Vol. 31[4]. P. 335–343.
156. Prommer E.E. Ketamine for pain: An update of uses in palliative care // *Journal of Palliative Medicine.* 2012. Vol. 15[4]. P. 474–483.
157. Raffa R.B., Pergolizzi J.V. Jr., Taylor R Jr.; NEMA Research Group. The rapid-onset antidepressant effect of ketamine: More surprises? // *J Clin Pharm Ther.* 2018 Apr. Vol. 43[2]. P. 308–311.
158. Rasmussen K., Lineberry T., Galardy C. et al. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression // *Journal of Psychopharmacology.* 2013. Vol. 27[5]. P. 444–450.
159. Reid I.C., Stewart C.A. How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder // *Br J Psychiatry.* 2001. Vol. 178. P. 299–303.
160. Rodriguez C.I., Kegeles L.S., Levinson A. et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: Proof-of-concept // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38[12]. P. 2475–2483.
161. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // *Am J Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 1905–1917.
162. Ryan W.C., Marta C.J., Koek R.J. Ketamine, Depression, and Current Research: A Review of the Literature. In: *The Ketamine Papers: Science, Therapy, and Transformation.* [Ed. by P. Wolfson and G. Hartelius], 2016 MAPS. P. 199–273.
163. Sanacora G., Frye M.A., McDonald W. et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. American Psychiatric Association [APA] Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments // *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1. Vol. 74[4]. P. 399–405.
164. Sanacora G., Heimer H., Hartman D. et al. Balancing the Promise and Risks of Ketamine Treatment for Mood Disorders // *Neuropsychopharmacology.* 2017 May. Vol. 42[6]. P. 1179–1181.
165. Sanacora G., Kendell S., Levin Y. et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms // *Biological Psychiatry.* 2007. Vol. 61[6]. P. 822–825.
166. Sanacora G., Schatzberg A. Ketamine: Promising Path or False Prophecy in the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders? // *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 40. P. 259–267.
167. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // *Neuropharmacology.* 2012 Jan. Vol. 62[1]. P. 63–77.
168. Sassano-Higgins S., Baron D., Juarez G. et al. A review of ketamine abuse and diversion // *Depress Anxiety.* 2016 Aug. Vol. 33[8]. P. 718–727.
169. Schoevers R.A., Chaves T.V., Balukova S.M. et al. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression // *Br J Psychiatry.* 2016 Feb. Vol. 208[2]. P. 108–113.
170. Serafini G., Howland R.H., Rovedi F. et al. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review // *Curr Neuropharmacol.* 2014 Sep. Vol. 12[5]. P. 444–461.
171. Shahani R., Streutker C., Dickson B., Stewart R.J. Ketamine-associated ulcerative cystitis: A new clinical entity // *Urology.* 2007. Vol. 69[5]. P. 810–812.
172. Shiroma P.R., Johns B., Kuskowski M. et al. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression // *J Affect Disord.* 2014 Feb. Vol. 155. P. 123–129.
173. Short B., Fong J., Galvez V. et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review // *Lancet Psychiatry.* 2018 Jan. Vol. 5[1]. P. 65–78.
174. Singh I., Morgan C., Curran V. et al. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight // *Lancet Psychiatry.* 2017 May. Vol. 4[5]. P. 419–426.
175. Singh J.B., Fedgchin M., Daly E.J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry.* 2016 Aug 1. Vol. 173[8]. P. 816–826.
176. Skolnick P. Modulation of glutamate receptors: strategies for the development of novel antidepressants // *Amino Acids.* 2002. Vol. 23. P. 153–159.
177. Skolnick P., Popik P., Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on // *Trends in Pharmacological Science.* 2009. Vol. 30. P. 563–569.
178. Slikker W., Zou X., Hotchkiss C. et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey // *Toxicological Sciences.* 2007. Vol. 98[1]. P. 145–158.
179. Sos P., Klirova M., Novak T. et al. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression // *Neuro Endocrinol Lett.* 2013. Vol. 34[4]. P. 287–293.
180. Strasburger S.E., Bhimani P.M., Kaabe J.H. et al. What is the mechanism of ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities // *J Clin Pharm Ther.* 2017 Apr. Vol. 42[2]. P. 147–154.
181. Strayer R.J., Nelson L.S. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults // *The American Journal of Emergency Medicine.* 2008. Vol. 26[9]. P. 985–1028.
182. Sun L., Li Q., Zhang Y., Liu D. et al. Chronic ketamine exposure induces permanent impairment of brain functions in adolescent cynomolgus monkeys // *Addiction Biology.* 2014. Vol. 19[2]. P. 185–194.

183. Szymkowicz S.M., Finnegan N., Dale R.M. Failed response to repeat intravenous ketamine infusions in geriatric patients with major depressive disorder // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2014. Vol. 34[2]. P. 285–286.
184. Tolliver B.K., Anton R.F. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse // *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Jun. Vol. 17[2]. P. 181–190.
185. Trevithick L., McAllister-Williams R.H. Blamire A. et al. Study protocol for the randomised controlled trial: Ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression [Ketamine-ECT study] // *BMC Psychiatry*. 2015 Oct 21. Vol. 15. P. 257
186. Valentine G., Mason G., Gomez R. et al. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by $[[1]H]$ -MRS // *Psychiatry Research Neuroimaging*. 2011. Vol. 191. P. 122–127.
187. Vande Voort J.L., Morgan R.J., Kung S. et al. Continuation phase intravenous ketamine in adults with treatment-resistant depression // *J Affect Disord*. 2016 Dec. Vol. 206. P. 300–304.
188. Wilkinson S.T., Ballard E.D., Bloch M.H. et al. 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 Feb 1. Vol. 175[2]. P. 150–158.
189. Wilkinson S.T., Wright D., Fasula M.K. et al. Cognitive Behavior Therapy May Sustain Antidepressant Effects of Intravenous Ketamine in Treatment-Resistant Depression // *Psychother Psychosom*. 2017. Vol. 86[3]. P. 162–167.
190. Wink L.K., O'Melia A.M., Shaffer R.C. et al. Intranasal ketamine treatment in an adult with autism spectrum disorder // *J Clin Psychiatry*. 2014 Aug. Vol. 75[8]. P. 835–836.
191. Winstock A. R., Mitcheson L., Gillatt D. A., Cottrell A. M. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users // *BJU International*. 2012. Vol. 110. P. 1762–1766.
192. Witkin J.M., Marek G.J., Johnson B.G., Schoepp D.D. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Apr. Vol. 6[2]. P. 87–100.
193. Wolfson P. Ketamine: Consciousness and Transformation. Multidisciplinary // In *The Ketamine Papers: Science, Therapy and Transformation*. /Ed. by P. Wolfson and G. Hartelius, 2016 MAPS, 390 p.
194. Wu P., Wang Q., Huang Z. et al., Clinical staging of ketamine-associated urinary dysfunction: A strategy for assessment and treatment // *World Journal of Urology*. 2016. Vol. 34. P. 1329–1336.
195. Xu J., Lei H. Ketamine-an update on its clinical uses and abuses // *CNS Neurosci Ther*. 2014 Dec. Vol. 20[12]. P. 1015–1020.
196. Yensen R. From mysteries to paradigms: Humanity's journey from sacred plants to psychedelic drugs // *ReVision*. 1985. Vol. 10[4]. P. 31–50.
197. Zanos P. Moaddel R., Morris P.J. et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites // *Nature*. 2016. Vol. 533. P. 481–486.
198. Zarate C., Singh J., Carlson P. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // *Archives of General Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P. 856–864.
199. Zarate C.A., Brutsche N.E., Ibrahim L. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: A randomized controlled add-on trial // *Biological Psychiatry*. 2012. Vol. 71. P. 939–946.
200. Zarate C.A., Mathews D., Ibrahim L. et al. A randomized trial of a low-trapping non-selective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression // *Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 74[4]. P. 257–264.
201. Zarate C.A. Jr., Du J., Quiroz J. et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system // *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov. Vol. 1003. P. 273–291.
202. Zhang M., Rosenheck R., Lin X. et al. A randomized clinical trial of adjunctive ketamine anesthesia in electro-convulsive therapy for depression // *J Affect Disord*. 2018 Feb. Vol. 227. P. 372–378.
203. Zhang M.W., Harris K.M., Ho R.C. Is off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns and legal implications // *BMC Med Ethics*. 2016 Jan 14. Vol. 17. P. 4.
204. Zhang M.W., Hong Y.X., Husain S.F. et al. Analysis of print news media framing of ketamine treatment in the United States and Canada from 2000 to 2015 // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12[3]. P. e0173202.
205. Zhou W., Wang N., Yang C. et al. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex // *Eur Psychiatry*. 2014 Sep. Vol. 29[7]. P. 419–423.
206. Zhu W., Ding Z., Zhang Y. et al. Risks Associated with Misuse of Ketamine as a Rapid-Acting Antidepressant // *Neurosci Bull*. 2016 Dec. Vol. 32[6]. P. 557–564.
207. Zigman D., Blier P. Urgent ketamine infusion rapidly eliminated suicidal ideation for a patient with major depressive disorder: A case report // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013. Vol. 33[2]. P. 270–272.
208. Zorumski C.F., Izumi Y., Mennerick S. Ketamine: NMDA Receptors and Beyond // *J Neurosci*. 2016 Nov 2. Vol. 36[44]. P. 11158–11164.

Поступила 11.05.18.