

# Ketamine in the treatment of major depressive disorder



**Milena Pandova<sup>1</sup>,  
Maria Stoyanova<sup>1, 2</sup>,  
Rossitza Iakimova<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup>University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry "Sveti Naum", Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Medical University-Sofia, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Sofia, Bulgaria

**keywords:**

glutamate, ketamine, depression, suicide

The wide distribution of major depressive disorder along with its great personal and public importance have driven the scientists towards elucidation of the underlying mechanism and its modification for decades. The medications currently used in the treatment of depression – the monoaminergic antidepressants, achieve only limited success in that direction. That is why in recent years the efforts are directed towards other mediator systems. At present most promising is the glutamate system in the face of ketamine. By NMDA receptor blockade ketamine initiates a series of intracellular cascades that lead to increased neuroplasticity which translates clinically into swift improvement in depression. And despite being still at an early phase of research the results seem encouraging – regardless of the route of administration a reduction in the depressive symptoms and suicidality is achieved in the matter of hours and the effects of a single intravenous infusion extends to up to a week. In accord with that an intranasal form of S(+)-ketamine is officially granted permission since 2019. The most effective dose, the most convenient routes of administration, and the most suitable intake regimens are yet to be definitively specified, and some of the potential side effects require cautious selection of the patients, to whom it will be administered and careful monitoring. Regardless all that ketamine represents a promising opportunity for treatment of this debilitating condition and gives a new hope for those suffering from it.

# КЕТАМИН В ЛЕЧЕНИЕТО НА ГОЛЯМО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО



**Милена Пандова<sup>1</sup>;  
Мария Стоянова<sup>1,2</sup>  
Росица Якимова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>МБАЛНП "Свети Наум", гр. София

<sup>2</sup>МУ-София, Катедра Психиатрия и медицинска психология, гр. София

**Ключови думи:**

глутамат, кетамин, депресия, суицид

Широката разпространеност на депресивното разстройство, наред с огромната му лична и обществена значимост, десетилетия наред тласкат изследователите към изясняване на подлежащите механизми и повлияването им. Настоящите медикаменти за лечение на депресия (моноаминергичните антидепресанти) постигат само ограничен успех в тази насока. Ето защо последните години усилията са насочени към проучване на ролята на други медиаторни системи. Най-обещаваща до момента е глутаматната в лицето на кетамин. Посредством блокиране на NMDA рецептора той инициира поредица от вълнелетъчни каскади, които водят до повишаване на невропластичността, а това се транслира клинично в бързо подобряване на депресията. И макар на все още ранен етап от проучването резултатите да изглеждат обнадеждаващи, независимо от пътя на въвеждане, се постига понижаване на депресивните симптоми и суицидалитета в рамките на часове, а ефектът на еднократна интравенозна доза продължава до седмица. В съответствие с това от 2019 г. интраназална форма на S(+)-кетамин е официално разрешена за употреба. Най-ефективните дозови режими, най-подходящите пътища на ад-

министрация и най-удобните схеми на приложение предстои да бъдат категорично уточнени, а някои от потенциалните странични ефекти налагат предпазлив подбор на пациентите, на които се прилага и внимателното им наблюдение. Независимо от това кетамин представлява една перспективна възможност за повлияване на това инвалидизиращо заболяване и дава нова надежда на страдащите от него.

## Въведение

Депресията е хронично, тежко, инвалидизиращо заболяване, което засяга милиони хора по цял свят и променя живота им до неузнаваемост<sup>[1]</sup>. Въпреки постигнатия огромен напредък в диагностицирането и лечението ѝ, значителен дял от случаите остават неповлияни (напълно или частично) и не достигат до състояние на ремисия<sup>[2]</sup>. Одобрените и препоръчвани от ръководства и експерти намеси включват психотерапия и медикаменти<sup>[3,4]</sup>, от които златен стандарт са селективните инхибитори на серотониновия транспорт (СИСТ)<sup>[5]</sup>. Техният механизъм на действие, както и този на всички известни и използвани в практиката към момента антидепресанти, включва модуляция на моноаминергичните системи в ЦНС – серотонин, норадреналин и допамин<sup>[6]</sup>. На фона на стриктното им приложение в достатъчна доза за достатъчен период от време (минимум 2 месеца) и дори след поне два терапевтични курса – пациентите остават симптоматични и не достигат ремисия<sup>[7]</sup>. Тази т.нар. терапевтично резистентна депресия (ТРД)<sup>[8]</sup> според проучванията носи още по-сериозни последици за страдащите и обществото под формата на лични и икономически щети<sup>[9]</sup> и е свързана с повишен риск от опити и реализирани суициди<sup>[10]</sup>. Всичко това води до изместване на фокуса на усилията за лечение към

други трансмитерни системи, сред които се откроява глутаматната<sup>[11]</sup>.

## Кетамин

Глутамат е основният възбуден медиатор в ЦНС, действието на който се осъществява посредством два вида рецептори – метаботропни и йонотропни, които от своя страна се подгледват на подвидове – AMPA, NMDA и каинатни<sup>[12]</sup>.

Един от медикаментите, въздействащи на глутаматната система в мозъка, е кетамин. Той е некомпетитивен високоафинитетен антагонист на NMDA рецепторите, който възпрепятства свръхмерен калциев инфлукс и клетъчна увреда посредством блокиране на рецептора в областта на йонен канал<sup>[13]</sup>. Въведен е в практиката през 1970 г. като анестетик<sup>[14]</sup>. Едва през 2000 г. става ясно, че той има отношение към повлияването на симптомите на депресия<sup>[15]</sup>. Това първопроходническо проучване демонстрира сред малък брой участници бърз и отявлен ефект върху симптомите на депресия, който се задържа до 3 дни след еднократна субанестетична интравенозна (и.в.) доза. То е последвано от голям брой репликиращи серии от случаи, незаслепени и двойно-слепи рандомизирани проучвания, сравняващи при различни условия ефикасността на кетамин сред пациенти с ТРД спрямо плацебо



или активни субстанции в това число и при биполарна депресия. Вече са налице и систематични прегледи и мета-анализи на свързаната литература и всички те, въпреки относително краткия период, като че ли демонстрират ефикасността на медикамента<sup>[16-24]</sup>.

## Механизъм на действие

Приложението на кетамин, на този ранен етап от неговото проучване, е съпътствано от редица неясноти като се започне от точния механизъм на действието му. Предполага се, че отношение има подобряване на мозъчната пластичност посредством стимулиране на продукцията на BDNF и модулация на експресията на определени гени<sup>[25]</sup>. Блокирането на NMDA рецептора от кетамин след поредица от реакции води до ангажиране и на втория вид йонотропен рецептор (AMPA), което, последвано от вътреклетъчни каскади, резултира в повишаване на производството на BDNF<sup>[26]</sup>. До допълнителното му натрупване се стига и чрез активирането на гена mTOR (ангажиран в процесите на клетъчния растеж, делене и преживяване с отношение към мозъчния растеж и развитие), като в крайна сметка се достига усилен гендритен растеж и подобряване в синаптичното предаване<sup>[27,28]</sup>. Описаният ефект върху производството на BDNF, предизвикан от кетамин, е изглежда по-бърз от този на използваните понастоящем антидепресанти, с което се обяснява и бързото му начало на действие<sup>[29]</sup>. То именно е една от най-важните характеристики на действието на кетамин, наред с демонстрирания светкавичен (в рамките на часове след апли-

кацията) антисуициден ефект<sup>[30,31]</sup>. Предвид факта, че при стандартно ползваните моноаминергични антидепресанти повлияването на симптомите се очаква в порядъка на седмици – период рисков за възникване или обостряне на налични суицидни мисли<sup>[32]</sup>, това бързо начало на действието е от огромно значение.

## Ефективност, ход на повлияването, приложение – еднократни/многократни апликации

Ходът на този бърз ефект, измерван чрез подобрене на депресивните симптоми, изява на клиничен отговор (дефиниран като редукция с 50% от оценъчна скала на депресивни симптоми след лечението) и постигане на клинична ремисия след еднократно приложение, е с начало 40 мин, максимален ефект 24 часа и продължителност на действието около 7 дни след апликацията и релапс на симптомите между 1 и 2 седмици след нея<sup>[18,20,23]</sup>. В опит да се удължи действието на медикамента, много усилия се насочват към изследване на ефектите на многократно дозиране. Мета-анализите като цяло са единодушни за по-високата му ефективност, но според единия, докато антидепресивният ефект на единична инфузия се изчерпва след максимум 14 дни, то при многократното дозиране медианата на времето до релапс е от порядъка на 18-19 дни след последната инфузия – период само малко по-продължителен от този при еднократното дозиране<sup>[18]</sup>. Най-новият мета-анализ<sup>[24]</sup> е насочен

специално към сравняване ефективността на еднократно срещу многократно приложение на кетамин и демонстрира, че въпреки отличния първоначален клиничен ефект, той се изчерпва около седмица след престановяване на приложението.

## Доза

Отворен остава и въпросът за ефективната доза. Тя гравитира около еднократна 40-минутна интравенозна инфузия на 0.5 mg/kg, която е и най-често използваната и респ. демонстрирана като ефективна доза<sup>[17]</sup>. Проверявана е и ефективността на 0.2 mg/kg, но резултатите са по-скоро конфликтни<sup>[23]</sup>.

## Странични ефекти

Подобно на всеки медикамент, приложението на кетамин е свързано с определен профил на странични ефекти. Той е възприеман като благоприятен и медикаментът се счита за безопасен, прилаган в анестетични дози (в съотв. дози 1-3 mg/kg). Предвид това субанестетичните дози, използвани за лечението на депресия (0.1-0.75 mg/kg не би следвало да представляват сериозно препятствие за употребата му<sup>[33]</sup>. И все пак някои от тях налагат повишено внимание и наблюдение при употреба. Поради антагонизма на NMDA-рецепторите дори в субанестетични дози едни от най-често наблюдаваните странични ефекти са дисоциативни състояния и възприятни разстройства<sup>[34]</sup>. Има съобщения за дозозависимото им усиление, но при сравнително бърза инфузия (2 до 5 min спрямо стандартните 40 min)<sup>[13]</sup>. Често наблюдаваните дисоциации, психозомиметични ефек-

ми и манични симптоми обикновено изчезват от 80 min до 4 часа след апликацията. При многократно дозиране те се запазват на относително еднакво ниво (без прогресивно влошаване). Известни са и хемодинамичните странични ефекти на кетамин. В контролираните проучвания най-често съобщаваните от тях са тахикардия и повишено артериално налягане. Рядко са наблюдавани случаи на рефрактерна на бета-блокери хипертензия. Тези ефекти са обичайно леко изразени и отминават до 4 часа след инфузията и подобно на дисоциативните не кумулират при многократно приложение<sup>[17]</sup>. Често докладвани са и влошаване на когнитивното функциониране<sup>[35]</sup>. Съобщавани са още обърканост, еуфория, замайване, повишено либидо, сухота в устата, всички леко изразени и отзвучаващи в рамките на 80 min след инфузията<sup>[22]</sup>.

Предвид сравнително скорошното начало на проучване ефектите на кетамин в тези дози и при тези показания, сравнително по-слабо проучен остава въпросът за ефектите при дългосрочно прилагане. Наблюденията при пациенти със зависимости показват висока честота на проява на уринарни смущения (основно от страна на долния уринарен тракт, в това число интерстициален цистит) и когнитивни нарушения<sup>[33]</sup>. В тази връзка внимание изисква и потенциалът на кетамин за формиране на зависимост и злоупотреба.

## Път на приложение

Макар, както бе посочено по-горе, в огромната си част да са леко изразени и бързопреходни, тези странични ефекти в съчетание с инвазивния метод на приложение затрудняват свободното прилагане на кетамин

в извънклинични условия. Това фокусира усилията на изследователите към проучване на други пътища на въвеждане.

Обект на проучвания са били както мускулният, така и сублингвалният (с.л.), субкутанният (с.к.), пероралният (п.о.) и интраназалният (и.н.) път на приложение. Те са доста по-ограничени както по брой, така и по качество – голяма част от наличните данни са от описания на клинични случаи, а там, където са налични контролирани проучвания, броят изследвани лица обикновено е малък; някои не са използвали плацебо контрола; при огромната част от пациентите изследванията са провеждани на фона на приеманото до момента лечение. Всичко това изисква предпазливо интерпретиране на резултатите, но като цяло данните са обнадеждаващи както по отношение на ефективността, така и по отношение на поносимостта. Трябва да се отбележи и че за разлика от огромната част от изследванията, при които кетамин се прилага интравенозно, проучванията с мускулно, подкожно, перорално, сублингвално и интраназално приложение са по-често с многократни апликации.

При интрамускулния път (и.м.) на въвеждане е регистрирана добра ефективност. Демонстриран е дори сравним ефект на доза 0.25 mg/kg с този на стандартно използваната при и.в. приложение 0.5 mg/kg<sup>[17]</sup>. Според листовката с продуктова информация на Кеталар<sup>[36]</sup> изявата на психозомиметични странични ефекти при този път на въвеждане е по-рядка в сравнение с интравенозния. Той обаче остава инвазивен метод, свързан при това с интензивна болка на мястото на приложение.

По-малко инвазивните сублингвално,

интраназално и особено перорално приложение като цяло са свързани с по-малко странични ефекти спрямо и.в., което се обяснява с по-бавното повишаване на кръвните нива на кетамин<sup>[17]</sup>.

Ефективност е демонстрирана при използване на сублингвални и подкожни формулировки при това при доста ниски дози и отличен профил на странични ефекти (специално хемодинамични; при с.л. практически се съобщават само леко замайване, тахикардия и изтръпване на устата<sup>[17]</sup>), но резултатите са от по-едноединствено проучване<sup>[37,38]</sup>.

Малко повече на брой изследвания са налични за перорален и интраназален кетамин. Пероралното приложение заради екстензивен портален метаболизъм е свързано с ниска бионаличност (между 17% и 20%) на кетамин<sup>[22]</sup> и за сметка на по-високи нива на норкетамин спрямо нивата при и.в. приложение. Норкетамин е активният метаболит на кетамин и по-високите му нива са асоциирани с по-голяма продължителност на действие<sup>[35]</sup>. За сметка на това обаче наблюдаваният ефект при перорална администрация изглежда настъпва след доста по-дълъг период (до 14 дни)<sup>[17]</sup>. Отношение към този факт се отдава на значително по-ниската ефективност на норкетамин, която се равнява на едва 1/3 от тази на родителското съединение<sup>[36]</sup>. При този път на въвеждане обаче не се откриват странични ефекти, вкл. такива, свързани с виталните показатели<sup>[17]</sup>.

Интраназалните форми на кетамин също са демонстрирали добра ефективност, по-малко странични ефекти в сравнение с и.в. (докладвани са само умора, паметови затруднения и съобщаваното от пациентите “странно

чувство”, всички леко изразени и отзвучаващи в рамките на 4 часа от интервенцията<sup>[22]</sup> и равнотилна на него мощност<sup>[35,39]</sup>. Тези първоначални данни са последвани от няколко контролирани проучвания, въз основа на резултатите от които през месец март 2019 г. в САЩ интраназалната формулировка на S(+) кетамин е официално разрешен за употреба<sup>[40]</sup>.

### I.N. S(+) **КЕТАМИН**

Кетамин съществува под формата на два енантиомера – S(+) и R(-) кетамин. Наличният на пазара кетамин съдържа равни количества и от двата. Тези енантиомери се различават по редица параметри, сред които и възможните странични реакции<sup>[14]</sup>. Повечето изследвания върху антидепресивния ефект на кетамин използват рацемичната смес<sup>[17]</sup>, но активният енантиомер S(+) кетамин е два пъти по-силен от рацемата и четири пъти по-силен от R(-) кетамин<sup>[13]</sup>. При това, макар все още некатегорично потвърдени, съществуват известни данни, че той има по-слаб потенциал за предизвикване на психозиметични ефекти<sup>[17,34]</sup>.

На базата на горните данни и вследствие на проведените пет рандомизирани проучвания за оценка на ефективността и поддържането на ремисия/отговор от лечението, S(+) кетамин е одобрен за лечение на ТРД (след неуспешен опит за повлияване с някои от наличните до момента антидепресанти) в комбинация с антидепресант. Въпреки това поради някои от възможните странични ефекти (седация, дисоциации, хипертензивни реакции, суицидни мисли у пациенти до 24 год.), както и поради потенциала за злоупотреба, разрешението за употреба е само

за приложение в рамките на специална програма в определени клиници и след обучение на персонала<sup>[40]</sup>. Същите тези странични ефекти са обикновено бързопреходни (изчезват до 4 часа) и леко изразени, но въпреки това налагат дзвучасово наблюдение след апликацията. Необходим е внимателен подбор на пациентите, подходящи за лечение с кетамин, поради потенциала за предизвикване на зависимост, който го прави неподходящо за пациенти с известна употреба на психоактивни вещества, както и поради вероятността за предизвикване на дисоциативни и възприятно-представни разстройства, която прелятства употребата му при пациенти с психотични симптоми. Предстои да бъдат уточнени дългосрочните странични ефекти, а и да бъдат проследени действието и поносимостта му в реалната клинична практика, където се наблюдава и психиатричен, и соматичен коморбидитет, и разнородни медикаментозни комбинации. Независимо от съпътстващите неясноти обаче кетамин и неговите форми дават нова надежда за пациентите с депресия.

## Заклучение

Кетамин предоставя нова, възможна възможност за лечение на пациентите с терапевтично резистентна депресия. Характеристиките на всички аспекти, свързани с употребата му, са необичайни в контекста на актуално използваните медикаменти, като се започне от механизма на действието, бързия антидепресивен (и антисуициден) ефект, отсъствието на някои характерни, но неприятни за пациента странични ефекти, като напълняване и

сексуална дисфункция. Проучванията върху действието му са все още на ранен етап и първата предстои по-дълбочено изясняване на точния механизъм на действието му, модела и продължителността на ефектите му, най-подходящите доза и път на приложение, както и пълен профил на краткосрочните и дългосрочни странични ефекти. Въпреки това наличните данни са многообещаващи и дават повод за оптимистичен поглед към бъдещето на лечението на депресия. ■

### Книгопис:

1. Raime BT, Adnan J, Jacobi F. Medical disorders affect health outcome and general functioning depending on comorbid major depression in the general population. *Journal of Psychosomatic Research* 2007;62(2):109-118. doi:10.1016/j.psychres.2006.09.014.
2. Bilezikin M, Cahill R, Sonay D, et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: a prospective European multi-center study. *J Affect Disord* 2016;189:24-32.
3. Gelenberg AJ. A review of the current guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):e15. doi:10.4388/ACP.9278a1c.
4. Chaim A, Pariente C, Young A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525. doi:10.1177/026988115581093.
5. Khatami G, Mansfield A. Management of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35(1):249-65. doi:10.1016/j.psc.2011.11.004.
6. Khushboo, Sharma B. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J Appl Biotechnol Bioeng* 2017;3(5):437-48. doi:10.15406/jabb.2017.03.00082.
7. Rush AJ, Trivedi MK, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
8. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:369-80. doi:10.2147/PPA.S239716.
9. Amos TB, Tandon N, Leshchew P, et al. Direct and indirect cost burden and change of employment status in treatment-resistant depression: a matched-cohort study using a US commercial claims database. *J Clin Psychiatry* 2016;79:24-32. doi:10.4088/JCP.17m11725.
10. Bernad D, Asazareh B, El-Hage W, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015;171:137-41. doi:10.1016/j.jad.2014.09.020.
11. Mathews D, Heitler I, Zarate C. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder: Rationale and progress to date. *Drugs* 2012;72(10):1313-33. doi:10.2165/000000000-00000-00000-00000-00000.
12. Nicou MJ, Kattimidi B, Saracosa G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(4):656-64. doi:10.1016/j.pbb.2011.08.008.
13. Mirmiran G, Wilensville T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacokinetics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013;19:370-80. doi:10.1111/cns.12099.
14. Reich DL, Silvey G. Ketamine: An update on the first twenty-five years of experience. *Can J Anaesth* 1989;36(2):186-97. doi:10.1007/BF03011442.
15. Bernad D, Casparis A, Gens DR, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):351-54. doi:10.1016/S0006-3223(99)00000-0.
16. Fond G, Lounhouar R, Rabu C, et al. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacol Clin Exp* 2015;201:524-43. doi:10.1002/hup.2475.
17. Ryan WC, Maris CJ, Koeck RJ. Ketamine and depression: a review. *International Journal of Transpersonal Studies* 2014;33(2):40-74. doi:10.24972/ijts.2014.33.2.40.
18. Coyne JM, Lasek RB. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2015;201:524-43. doi:10.1002/hup.2475.
19. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, et al. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37(2):178-84. doi:10.1016/j.genhosppsych.2015.01.003.
20. McGin A, Berlin MT, Bond DJ, et al. 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;45(4):693-704. doi:10.1017/S0033291714001603.
21. Alberich S, Martinez-Congelabangsa M, Lopez P, et al. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: a systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2017;10(2):104-12. doi:10.1016/j.rpsm.2016.05.005.
22. Grady SE, Marsh TA, Terhousa A, et al. Ketamine for the treatment of major depressive disorder and bipolar depression: A review of the literature. *Ment Health Clin* 2017;7(1):16-23. doi:10.9740/mhc.2017.01.016.
23. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3051-67. doi:10.1177/1744702219321437.
24. Koyl J, Kawale P, Misraji AM, et al. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials [published online ahead of print]. 2020 Apr 16]. *Pharmacol Rep* 2020;10.1007/s43440-020-00097-z. doi:10.1007/s43440-020-00097-z.
25. Satta V, Wilson J, Khan AM, et al. A review of the mechanism of antagonism of the mGluR1 receptor by ketamine in treatment-resistant depression. *Cureus* 2018;10(5):e2652. doi:10.7755/cureus.2652.
26. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioral antidepressant responses. *Nature* 2011;475(7354):91-5. doi:10.1038/nature10130.
27. Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. *Prog in Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:168-84. doi:10.1016/j.pnpb.2012.12.012.
28. Ignacio ZA, Rius GZ, Arnt CD, et al. New perspectives on the involvement of mTOR in depression as well as in the action of antidepressants. *Drugs* 2013;73(2):129-30. doi:10.1111/dpp.12946.
29. Moylan S, Maes M, Wray N, et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18(5):595-606. doi:10.1038/mp.2012.33.
30. Price RB, Nock MK, Chamey DS, et al. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;66(5):522-6. doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.029.
31. Price RB, Iosifescu DV, Murnighan JW, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2014;29(4):235-43. doi:10.1002/da.22253.
32. Bjorksten C, Muller J, Ringbaek G, et al. An association between initiation of selective serotonin reuptake inhibitors and suicide: a nationwide register-based case-crossover study. *PLoS One* 2013;8(9):73973. doi:10.1371/journal.pone.0073973.
33. Andrade C. Ketamine for depression, A: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *J Clin Psychiatry* 2017;78.7.
34. Gao M, Rajan D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica* 2016;1-8. doi:10.1038/aps.2016.5.
35. Mathew SJ, Shah A, Lapidus R, et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS Drugs* 2012;26(3):189-204. doi:10.2165/000000000-00000-00000.
36. JHP Pharmaceuticals, LLC. KetaStat® ketamine hydrochloride injection [package insert]. Rochester, MN: JHP Pharmaceuticals, LLC. 2009.
37. Lara DR, Bissi LW, Munier LR. Antidepressant, mood stabilizing and proconvulsive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(9):2111-7. doi:10.1017/S144677009000095.
38. George D, Galvez V, Martin D, et al. Pilot randomized controlled trial of intranasal ketamine in older patients with treatment-resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25(11):1199-209. doi:10.1016/j.jagp.2017.06.007.
39. Lapidus RA, Levitch OF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76(12):970-6. doi:10.1016/j.biopsych.2014.03.026.
40. SpravatoTM (ketastatin) prescribing information. Titusville, New Jersey, 08560. Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2019.