

Leczenie podtrzymujące ketaminą pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji w depresji

Michael M. Messer, MD, Irina V. Haller, PhD, MS

- Lekooporność występuje u około 15% chorych na dużą depresję, w przypadku niepowodzenia terapii elektrowstrząsowej nie ma wielu alternatywnych możliwości postępowania w takich sytuacjach.
- Ketamina może być stosowana w warunkach ambulatoryjnych pod nadzorem personelu pielęgniarskiego.
- Działania niepożądane związane z iniekcjami z ketaminy występują rzadko i można ich uniknąć, obliczając dawkę według idealnej masy ciała.
- Wielokrotne iniekcje z ketaminy pozwalają na wydłużenie remisji. Do ustalenia optymalnej dawki leku, częstości iniekcji i przerw między nimi konieczne są dalsze badania.

Streszczenie

U chorych niereagujących na konwencjonalną terapię depresji rozpoznaje się depresję lekooporną (TRD). Elektrowstrząsy są skuteczne u około 50% chorych z rozpoznaną TRD. Na podstawie niedawnych doniesień o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym pojedynczej dawki ketaminy sugerowano potencjalne korzyści dla chorych z TRD. Nie przeprowadzono jednak badań pozwalających na ustalenie optymalnych parametrów dawkowania leku (np. częstości iniekcji i przerw między nimi). Opisany przypadek ukazuje efekty działania dwóch metod dawkowania ketaminy u chorej od 15 lat cierpiącej na depresję.

Wprowadzenie

Mimo istotnych postępów w terapii dużej depresji (major depressive disorder, MDD) depresja lekooporna (treatment-resistant depression, TRD) nadal stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Ocenia się, że około 15% chorych na MDD nie reaguje na konwencjonalne leczenie i w ich przypadku depresję można uznać za lekooporną.¹ Kolejne próby farmakoterapii podejmowane w celu znalezienia skutecznej metody leczenia zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i stanowią istotne obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne.²

Coraz więcej danych przemawia za tym, że substancje o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora N-metylo-D-asparginianowego (NMDA) pozwalają na istotne i szybkie zmniejszenie nasilenia objawów u chorych na MDD. W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych – w jednym z nich brały udział także osoby z TRD – wykazano, że pojedyncza iniekcja ketaminy cechuje się szybkim działaniem przeciwdepresyjnym u chorych z MDD.^{3,4} Nie ma jednak dostępnych danych lub ogólnych wytycznych, które dotyczyłyby optymalnego dawkowania ketaminy, częstości jej podawania lub długości przerw w dawkowaniu leku, gdyby chciało się uzyskać trwałą remisję. Opisany przypadek wskazuje na odpowiedni

sposób dawkowania i może służyć jako wskazówka w celu uzyskania trwałej remisji u osób z TRD.

Opis przypadku

W styczniu 2008 roku 46-letnia kobieta z MDD została przyjęta do szpitala w celu wykonania terapii elektrowstrząsowej (EW). W ciągu 15 lat choroby u chorej zastosowano łącznie 24 leki psychotropowe i wykonano 273 zabiegi EW (w tym 251 obustronnych). Żadna z tych interwencji nie przyniosła trwałej remisji, obserwowano jedynie krótkotrwałe reakcje na leczenie. U pacjentki nie rozpoznawano żadnego osi II, nie stwierdzano także uzależnienia od substancji psychoaktywnych ani żadnej poważnej choroby somatycznej.

Podczas opisywanej hospitalizacji u pacjentki stosowano EW, wykorzystując do znieczulenia ketaminę w dawce 2 mg/kg podaną w ciągu 60 sekund. Trzydzieści sekund po zakończeniu iniekcji uzyskiwano znieczulenie, które trwało około 10 minut. Nie obserwowano istotnej zmiany w zakresie objawów depresji podczas stosowania ketaminy jako anestetyku w trakcie EW. Lekarze zastanawiali się nad możliwą alternatywą terapeutyczną. Długotrwałe stosowanie EW nie pozwalało na uzyskanie remisji, a ponadto

Dr Messer, physician, Behavioral Health, SMDC Medical Center, Duluth, Minnesota. Dr Haller, senior research scientist, Education and Research, SMDC Health System.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Autorzy dziękują Johnowi Grabowskiemu, PhD, za krytyczne uwagi i pomocne sugestie dotyczące tego artykułu.

Adres do korespondencji: Irina V. Haller, PhD, MS, Senior Research Scientist, Division of Research, SMDC Health System, 503 E. Third Street, Duluth, MN 55805, Stany Zjednoczone; e-mail: ihaller@smdc.org.

wywoływało u chorej problemy z pamięcią i zaburzenia koncentracji uwagi. Pacjentka nie pamiętała bardzo wielu faktów z ostatnich 15 lat. Próby ponownego przekazania jej tych informacji były nieskuteczne, ponieważ po każdym kolejnym zabiegu EW pacjentka znów zapominała to, czego zdołała się na nowo nauczyć.

Ze względu na opublikowane ostatnio dane dotyczące szybkiego działania przeciwdepresyjnego pojedynczej dawki ketaminy u pacjentów z MDD^{3,4} autorzy tego opracowania przedstawili pacjentce dostępne informacje na ten temat oraz uzyskali jej zgodę na terapię. Omówiono możliwe działania niepożądane mogące wystąpić podczas terapii, takie jak: pojawienie się objawów psychotycznych podczas leczenia lub po jego zakończeniu, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze, plamiste zmiany na skórze, a także złośliwa hipertermia. W mniejszych dawkach stosowanych według piśmiennictwa w terapii depresji⁴ stwierdza-

no objawy niepożądane, takie jak: zaburzenia percepcji, zaburzenia świadomości, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, euforia, zawroty głowy, zwiększenie libido, dyskomfort w jamie brzusznej, zwiększenie pragnienia, bóle głowy, metaliczny posmak w ustach i zaparcia. Objawy te ustępują zazwyczaj w ciągu 80 minut po zakończeniu iniekcji. Pacjentce podano ketaminę w dawce 0,5 mg/kg idealnej masy ciała (IBW) 28 lutego 2008 roku. Iniekcja trwała 40 minut.

Pierwsza iniekcja z ketaminy spowodowała bardzo wyraźne zmniejszenie nasilenia depresji – liczba punktów w skali depresji Becka (BDI) zmniejszyła się z 22 do 6 (rycina). Trzy kolejne iniekcje, podawane co drugi dzień przez kolejnych 5 dni, pozwoliły na uzyskanie remisji, która trwała 17 dni od chwili zakończenia tego etapu leczenia. W ciągu następnych 16 tygodni wykonano trzy kolejne serie po sześć iniekcji z ketaminy każda. Zastrzyki wykonywano co drugi dzień z pominięciem weekendów (rycina).

Po każdej serii występowała remisja. Remisje trwały odpowiednio 16, 28 i 16 dni, po czym następował nawrót objawów. Po trzech cyklach remisja/nawrót, zanim wystąpił nawrót po czwartej serii zastrzyków, rozpoczęto, od 27 sierpnia 2008 roku, leczenie podtrzymujące polegające na podawaniu ketaminy w dawce 0,5 mg/kg IBW w odstępach trzytygodniowych. Autorzy, kierując się dotychczasowymi doświadczeniami płynącymi z leczenia tej pacjentki, uznali, że będzie to właściwa przerwa. Nawrotom depresji zapobiegano, wykonując iniekcję, zanim mogłyby one nastąpić.

Jak wynika z ryciny, leczenie podtrzymujące pozwoliło na uzyskanie remisji trwającej ponad 15 miesięcy. Przez cały ten czas nie stosowano żadnego innego leku, nie zaszła też potrzeba dodatkowej farmakoterapii. Nie obserwowano działań niepożądanych, nie występowały także zaburzenia poznawcze typowe dla EW, polifarmakoterapii czy wynikające z samej choroby.

Wydaje się, że obliczanie dawki na podstawie masy ciała jest właściwą strategią. Dane i doświadczenia dotyczące innego, opisanego wcześniej pacjenta, u którego występowała znaczna nadwaga,⁵ wykazały, że oprócz wyraźnej reakcji przeciwdepresyjnej wystąpiły także zaburzenia percepcji. Po konsultacji z anestezyjologami autorzy opracowania zdecydowali się więc na wybór IBW w celu ustalenia właściwej dawki. Aby wyliczyć właściwe IBW dla danej płci, wieku, wzrostu i budowy ciała można się posłużyć odpowiednimi tabelami.⁶

W opisywanym przypadku iniekcje ketaminy wykonywano pod nadzorem pielęgniarki jako zwykłą procedurę leczniczą. Terapia była dobrze tolerowana. Podczas iniekcji kontrolowano objawy istotne życiowo. Ani w czasie iniekcji, ani po ich zakończeniu nie zaobserwowano objawów psychotycznych lub dysocjacyjnych. Nie stwierdzono także żadnych innych działań niepożądanych. Ketamina okazała się lekiem bezpiecznym do stosowania w warunkach ambulatoryjnych, nie stwierdzono zaburzeń poznawczych ani upośledzenia ruchowego po upływie czasu potrzebnego do metabolizowania leku (zazwyczaj 2 godziny po iniekcji). Kolejne iniekcje nie wywoływały zjawiska tachyfilaksji ani zwiększenia tolerancji.

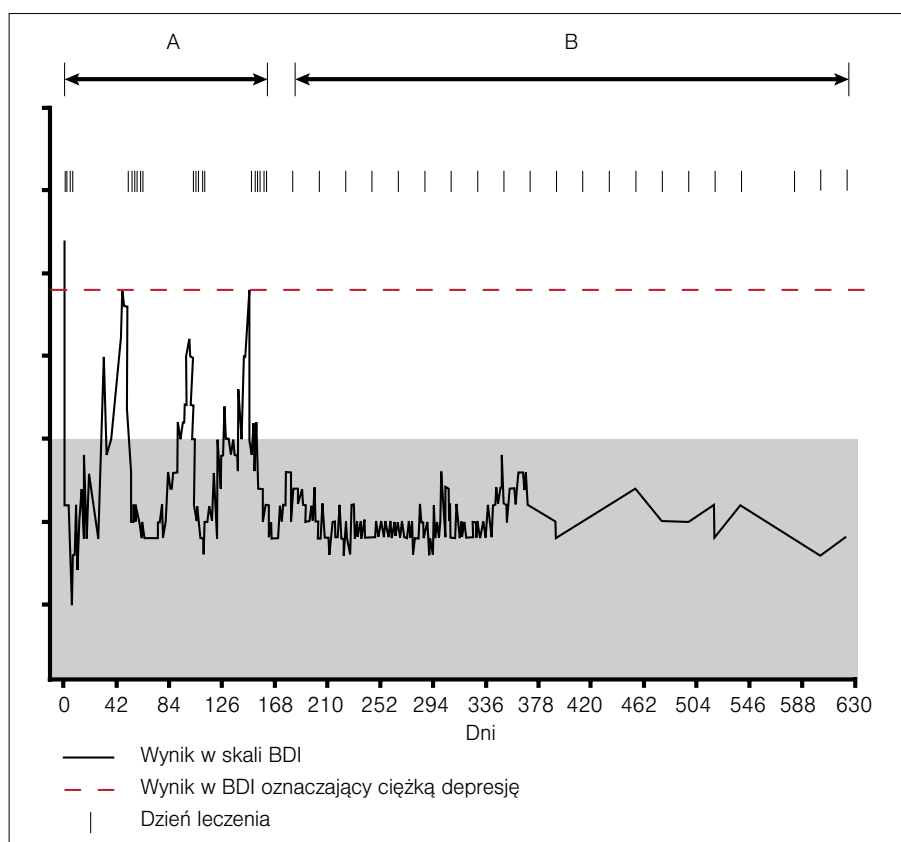
Podtrzymujące leczenie ketaminą pozwoliło na uzyskanie długotrwałej remisji depresji. U tej pacjentki leczenie podtrzymujące okazało się ponadto skuteczniejsze niż wcześniej stosowane serie zastrzyków.

Podsumowanie

Choć nie ma jednolitego stanowiska w kwestii definicji TRD,^{2,7} na ogół przyjmuje się, że z opornością na leczenie mamy do czy-

RYCINA

Prospektywna obserwacja nasilenia objawów depresji (BDI) podczas leczenia ketaminą (28.02.08-11.11.09) u pacjentki z depresją lekooporną.



Obszar zaznaczony na szaro odpowiada stanowi, w którym nie stwierdza się depresji. Przerwana pozioma linia oznacza poziom ciężkiej depresji zgodnie z punktacją w BDI. Pionowe kreski oznaczają dni iniekcji z ketaminą. Okres A: seria iniekcji z ketaminy zakończona remisją i nawrotem objawów. Okres B: leczenie podtrzymujące ketaminą i utrzymująca się remisja.

BDI – skala depresji Becka.

Messer MM, Haller IV. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 4. 2010.

nienia wtedy, gdy u chorego nie udaje się uzyskać przynajmniej 50% redukcji nasilenia objawów depresyjnych po przeprowadzeniu przynajmniej 2 terapii właściwym lekiem przeciwdepresyjnym podawanym w adekwatnej dawce przez wystarczający czas.

Jak wskazuje sama nazwa TRD, nie ma w jej przypadku ustalonych skutecznych metod interwencji. Można stosować leki z różnych grup – mogą to być wyłącznie leki przeciwdepresyjne lub też leki przeciwdepresyjne w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi albo EW stosowane w monoterapii bądź w skojarzeniu z wieloma różnymi lekami. Zabiegi EW wykonuje się w seriach, a w przypadku TRD możliwe jest także stosowanie podtrzymującego leczenia EW. W większości stosowanych obecnie metod leczenia TRD potrzeba kilku tygodni, by uzyskać pełny efekt kliniczny. W przeciwieństwie do tych kuracji początek działania ketaminy w opisywanym tu przypadku był szybki.

W rozważaniach nad stosowaniem EW jako podstawowej metody leczenia należy brać pod uwagę koszty. Podawanie ketaminy wymaga możliwości wykonania iniekcji i nadzoru pielęgniarskiego. Koszty i wymagania dotyczące personelu są w przypadku leczenia ketaminą znacznie mniejsze niż w przypadku EW, ponieważ nie jest konieczna obecność anestezjologa, nie potrzeba również specjalnie przygotowanego pomieszczenia. Dane z naszej instytucji wskazują, że koszt jednej iniekcji z ketaminy wynosi około 33% kosztów jednego zabiegu EW.

W piśmiennictwie niewiele uwagi poświęcono skojarzonej terapii ketaminą i EW. Choć odnotowano potencjalne korzyści związane ze stosowaniem ketaminy w czasie zabiegów EW – czy to jako leku indukującego,⁸ czy anestetyku⁹ to autorzy tych doniesień nie obserwowali jednak żadnych zmian nastroju w związku ze stosowaniem ketaminy. Ten brak reakcji można wytłumaczyć działaniem EW. Być może również nieko-

rzystny wpływ EW na pamięć lub stosowane dawki ketaminy maskują jej działanie przeciwdepresyjne.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że układ glutaminergiczny wpływający na plastyczność neuronów i elastyczność komórek ma również znaczenie w patofizjologii oraz leczeniu dużej depresji.¹⁰⁻¹² Ketamina, antagonistka NMDA o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym, może okazać się dobrym środkiem w terapii zaburzeń nastroju,^{3,4} a zwłaszcza TRD. Zarate i wsp.¹² opisali prawdopodobny mechanizm działania antagonistów receptora NMDA. Uważa się, że kompleks NMDA może sygnalizować morfologiczne zmiany powodujące utratę komórek bądź atrofię. Ketamina, związek antagonistyczny o silnym powinowactwie do NMDA, powoduje uwalnianie mózgowego czynnika neurotrofowego (BDNF). Obecność BDNF powoduje zwiększenie rozmiarów komórek i korzystnie wpływa na rozgałęzianie dendrytów – oba te procesy ulegają zahamowaniu pod wpływem stresu w zwierzęcych modelach depresji. Przypuszcza się, że działanie BDNF może mieć znaczenie w przypadku przeciwdepresyjnego działania terapii elektrowstrząsowej, leków przeciwdepresyjnych oraz ketaminy.

Nie określono dokładnych zasad stosowania ketaminy, które powinny być przestrzegane w celu utrzymania remisji. Autorzy tego artykułu stosowali w przeszłości serię iniekcji z ketaminy u dwóch chorych z TRD⁵ przez 12 dni. U jednego pacjenta, u którego zastosowano dwie iniekcje z przerwą 6-dniową, okres remisji wyniósł 18 dni, u drugiego, u którego zastosowano sześć iniekcji (co drugi dzień przez 12 dni), remisja trwała 29 dni.⁵ Jak już stwierdzili inni autorzy, po okresie wolnym od objawów następował nawrót depresji.

W opisywanym w tym artykule przypadku stwierdzono, że leczenie podtrzymujące jest skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotowi depresji niż powtarzane serie iniekcji z ke-

taminy. Tego typu terapia ma też pewną przewagę nad EW zarówno ze względu na jakość życia pacjenta, jak i koszty leczenia. Ponieważ działanie receptora NMDA w TRD zostało już zbadane, obecnie dalszych badań wymaga opracowanie odpowiedniego protokołu leczenia pozwalającego na utrzymanie stanu remisji.

Piśmiennictwo

- Burrows GD, Norman TR, Judd FK. Definition and differential diagnosis of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994; 9 (suppl 2): 5-10.
- Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 (suppl 16):26-31.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47(4):351-354.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):856-864.
- Messer MM, Haller IV, Larson P, Pattison-Crisostomo J, Gessert CE. The use of a series of ketamine infusions in two patients with treatment resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* In press.
- Metropolitan Life Insurance Company. Weight Charts. Available at: www.coping.org/weightmgmt/strategies/Weight%20Charts.doc. Accessed February 23, 2010.
- Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(11):696-707.
- Ostroff R, Gonzalis M, Sanacora G. Antidepressant effect of ketamine during ECT. *Am J Psychiatry.* 2005;162(7):1385-1386.
- Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: Comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT.* November 19, 2009 [Epub ahead of print].
- Paul IA, Skolnick P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1003:250-272.
- Rot M, Chaney D, Mathew S. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Primary Psychiatry.* 2008;15(4):39-47.
- Zarate CA 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; 1003:273-291.

Komentarz



Dr hab. n. med.
Łukasz Świącicki

Truizmem będzie stwierdzenie raz jeszcze, że lekooporność to jeden z najpoważniejszych problemów z zakresu chorób afektywnych, nie da się jednak ukryć, że tak po prostu jest. Myślę, że autorzy artykułu, pisząc o 15% oporności na leki, są i tak niezwykle łaskawi dla współczesnej psychiatrii – w wielu innych źródłach wspomina się raczej o 30%. Taką częstość występowania depresji lekoopornych – prawda, że dość różnie definiowanych – potwierdza także codzienna praktyka kliniczna. Co gorsza niektórzy klinicyści sądzą, choć nie ma na to dobrych dowodów, że problem lekooporności narasta i jest przynajmniej częściowo związany z długotrwałymi kuracjami lekami przeciwdepresyjnymi. Z kolei długotrwałość tych kuracji jest zwykle związana z tym, że odstawienie leków zwiększa ryzyko nawrotu choroby. W tej naprawdę trudnej sytuacji każdy pomysł na wyjście z impasu należy traktować jako bardzo cenny.

Dotychczas główną metodą postępowania terapeutycznego w depresji lekoopornej pozostaje terapia elektrowstrząsowa. Terapia EW jest od wielu lat złotym standardem w leczeniu wszystkich „trudnych” depresji. Choć bardzo bezpieczna i skuteczna, nie jest jednak wolna od wad. Po pierwsze, jest to metoda dość skomplikowana w użyciu. Prowadząc leczenie tego typu, trzeba koniecznie mieć dostęp do odpowiedniej aparatury oraz sali, w której można bezpiecznie prowadzić znieczulenie ogólne. Konieczny jest także udział anestesjologa, który takie znieczulenie poprowadzi. Dla wielu ośrodków w Polsce okazuje się to progiem trudnym do pokonania.

Z pewnego punktu widzenia równie ważnym problemem jest, po drugie, zły odbiór społeczny EW. Mam wrażenie, że specjaliści mogą do znudzenia przekonywać opinię publiczną, że obraz EW pokazany w filmie „Lot nad kukułczym gniazdem” czy opisa-

ny w książce Kerouaca ma niewiele wspólnego z prawdą.¹ Żeby nie powiedzieć – po prostu nic wspólnego. Co z tego, że my wiemy o tym lepiej, skoro znani pisarze potrafili lepiej od nas pisać – przegrywamy bez walki, i chyba tak już zostanie. Krótko mówiąc – nie ma szans, aby EW stały się ulubieńcem publiczności, co oznacza, że trzeba będzie wciąż od nowa przekonywać pacjentów i ich rodziny, że metoda jest bezpieczna i skuteczna, że to nie średniowieczna tortura itd., itp.

Po trzecie, choć bardzo skuteczne, nie są jednak EW metodą stuprocentowej skuteczności. Zawsze więc pozostaje wielu chorych, u których depresja utrzymuje się mimo zastosowania nie tylko adekwatnej farmakoterapii, ale także pełnego kursu EW. Każdy następny pomysł staje się już pomysłem na wagę złota, jeśli oczywiście spowoduje ustąpienie objawów depresji.

Czy stosowanie znanego anestetyku – ketaminy – może stać się takim pomysłem na wagę złota? Koncepcja udziału układu glutaminergicznego w patogenezie depresji (w domyśle także znaczenie tego układu w terapii zaburzeń afektywnych) jest rozpatrywana od wielu lat. Dotychczas bez większych praktycznych wyników. Doniesienia dotyczące ketaminy pojawiły się w ostatnich latach. Na podstawie obecnie dostępnych publikacji można chyba stwierdzić, że bezpośrednie szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy nie podlega dyskusji.^{2,3,4} Niewątpliwym problemem jest jednak utrwalenie tego działania. Warto przypomnieć, że także deprywacja snu pozwala na szybkie i wyraźne zmniejszenie nasilenia objawów depresji u około 60% chorych, w praktyce metoda jest jednak niezbyt użyteczna ze względu na zbyt małą trwałość efektu. Podstawową zaletą omawianego artykułu jest właśnie wskazanie możliwości podtrzymania terapeutycznego działania ketaminy i to przez względnie bardzo długi czas 15 miesięcy, co w depresji lekoopornej o tak ciężkim jak opisany przebiegu należy uznać po prostu za wielki sukces. Niestety na podstawie pojedynczego przypadku nie można wyciągać zbyt ogólnych wniosków, zwłaszcza że, jak wiadomo, publikowane są zwykle opisy sytuacji, w których lek okazał się skuteczny, natomiast opisy wskazujące na nieskuteczność ocenianej substancji trafiają do druku znacznie rzadziej (tzw. publication bias). Pewne wątpliwości budzić mogą także bezpieczeństwo i tolerancja terapii

ketaminą. Wprawdzie w opisywanej sytuacji autorzy nie stwierdzili żadnych problemów pod tym względem, jednak pytani przeze mnie anestesjolodzy zwracali uwagę na to, że wielu chorych źle znosi podawanie ketaminy. Lek często powoduje bardzo przykre odczucia i znaczne pobudzenie. Bardzo często konieczne jest zastosowanie benzodiazepin – np. midazolamu – w celu opanowania działań niepożądanych ketaminy. Z tych względów osoby, z którymi rozmawiałem, powątpiewały w możliwość stosowania ketaminy w warunkach ambulatoryjnych jedynie pod kontrolą pielęgniarki. Nawet jednak jeśli ketamina nie byłaby bezpiecznym lekiem do stosowania w warunkach ambulatoryjnych, to i tak warto prowadzić dalsze badania dotyczące jej potencjalnego wykorzystania w terapii depresji lekoopornej. Możliwości leczenia tego stanu jest po prostu tak mało, że nie możemy sobie pozwolić na rezygnację z którejkolwiek z nich. Wydaje się więc, że bardzo potrzebne byłyby dalsze badania pozwalające na ustalenie właściwego sposobu podawania ketaminy u osób z depresją lekooporną. Dalszych badań wymaga także zagadnienie potencjalnych mechanizmów przeciwdepresyjnego działania ketaminy. Na podstawie dotychczasowych badań⁵ wydaje się, że postulowany przez autorów mechanizm (wpływ na uwalnianie BDNF) nie ma istotnego znaczenia w przypadku ketaminy. Być może należałoby rozważyć badanie porównawcze ketaminy i innego znanego antagonisty NMDA memantyny.

Piśmiennictwo

1. Healy D, Charlton BG. Electroshock in „Zen and the art of motorcycle maintenance” – fictional not factual. *Med. Hypotheses*. 2009;72(5):485-486.
2. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-864.
3. Liebrez M, Stohler R, Borgeat A. Repeated intravenous ketamine therapy in a patient with treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4):640-643.
4. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;66 (5): 522-526.
5. Machado-Vieira R, Yuan P, Brutsche N, Diaz-Granados N, Luckenbaugh D, Manji HK, Zarate CA. Brain-derived neurotrophic factor and initial response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1662-1666.

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie