

З.Ш. Ашуров, Н.Ф. Ядгарова, А.А. Таджибаев, И.И. Хайрединова, Е.М. Лян

## Применение кетамина в качестве антисуицидального средства

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<b>Аннотация</b>	В научном обзоре с целью анализа теоретических и практических вопросов антисуицидального действия кетамина рассматриваются проведенные исследования на данную тему. Они показывают, что внутривенное введение кетамина приводит к существенному снижению суицидальности у пациентов с уни- и биполярной депрессией. Тем не менее исследования, опубликованные к настоящему времени, оставляют без ответа множество критических и клинически значимых вопросов, которые пока не позволяют внедрить кетамин в лечебную практику. Необходимо проведение дальнейших исследований нейробиологических, поведенческих, когнитивных механизмов антисуицидального действия кетамина, его специфичности, продолжительности и стойкости. Однако уже накопленные данные вселяют надежду на то, что в ближайшем будущем пациенты с высоким риском самоубийства смогут получить доступ к быстрой, надежной, безопасной и эффективной помощи.
<b>Ключевые слова</b>	кетамин, суицидальное поведение, нейромедиаторы, депрессия, лечение депрессии
<b>Рекомендуемая ссылка</b>	Ашуров З.Ш., Ядгарова Н.Ф., Таджибаев А.А. и др. Применение кетамина в качестве антисуицидального средства // Вопросы охраны психического здоровья. 2022. Т. 1, № 1. С. 22–30.

**Н**ачиная с 1960-х годов кетамин, являющийся неконкурентным антагонистом глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), использовался в медицине и ветеринарии в основном как средство для наркоза. Однако результаты многих исследований, проведенных за последние два десятилетия, указывают на то, что кетамин также может оказаться новым эффективным средством лечения уни- и биполярной депрессии [1, 2]. Главным преимуществом данного препарата (в сравнении с традиционными антидепрессантами) является относительная быстрота наступления терапевтического эффекта [3, 4]. Уменьшение депрессивных симптомов обычно начинается уже в течение первых 2 ч после внутривенного введения кетамина и достигает пика через 24 ч. Такая высокая скорость развития антидепрессивного эффекта может оказаться особенно полезной в случаях, когда необходимо оказать помощь в экстренном порядке, например пациентам с высоким риском совершения суицида. В данной статье мы рассмотрим возможность использования кетамина в качестве антисуицидального средства.

Самоубийство является одной из ведущих причин смертности во всем мире. Ежегодно примерно 1 млн жизней заканчивается самоубийством. Несмотря на все усилия, предпринимаемые для снижения этого показателя, число суицидов продолжает расти [5, 6].

На сегодняшний день в лечении пациентов с высоким суицидальным риском используются традиционные антидепрессанты, электросудорожная терапия (ЭСТ), психотерапия (например, когнитивная или диалектическая), литий и клозапин. Хотя каждый из этих методов лечения имеет определенную степень доказанной эффективности в снижении маркеров суицидального риска [7], значительная часть пациентов (примерно 50–70%) все же остаются резистентными к любому существующему подходу [8]. Более того, назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) часто сопровождается парадоксальным повышением риска суицида, что еще больше усложняет процесс принятия решений о тактике лечения.

Кроме резистентности к терапии, существенным недостатком каждого перечисленного метода лечения является относительно большой промежуток времени, требующийся для появления сколько-нибудь значимого терапевтического эффекта. Такой отсроченный эффект оставляет «окно» опасности, во время которого могут совершаться суицидальные действия. Например, хорошо известно, что традиционным антидепрессантам требуется несколько недель, чтобы улучшить симптомы депрессии, одним из них является наличие суицидальных мыслей. В этом отношении ЭСТ считается более быстройдей-

ствующим методом, однако в исследовании, проведенном Fink et al. (2014), пациентам с высоким суицидальным риском потребовалось как минимум 6 сеансов ЭСТ (в течение 2 нед), прежде чем суицидальные наклонности уменьшились бы, по крайней мере у половины пациентов [9]. Наконец, наличие суицидальных идей является показанием для неотложной госпитализации в психиатрический стационар для обеспечения немедленной безопасности пациентов, однако суициды часто происходят даже в условиях стационара [10]. Более того, риск совершения самоубийства значительно повышается сразу же после выписки из психиатрического учреждения, что отчасти связано со стигматизацией обществом психических расстройств и реакцией пациентов на статус психически больного человека, что приводит к усилению суицидальных намерений [11]. В этой связи крайне желательно иметь более безопасные, эффективные и менее стигматизирующие средства для снижения риска самоубийства.

Учитывая вышеперечисленные недостатки существующих методов лечения суицидального поведения, несколько групп исследователей изучили возможности применения кетамина в терапии данной категории больных. Далее мы рассмотрим опубликованные на сегодняшний день данные об антисуицидальных свойствах кетамина и обсудим несколько вопросов, на которые необходимо будет ответить прежде, чем этот метод можно будет с уверенностью внедрить в клиническую практику.

### **Исследования антисуицидальных свойств кетамина. Неконтролируемые клинические исследования**

Первое исследование антисуицидального действия кетамина было проведено Price et al. в 2009 г. на выборке из 26 пациентов с резистентной формой депрессии [12]. Через 24 ч после однократного внутривенного введения кетамина (0,5 мг/кг в течение 40 мин) авторами наблюдалось значительное уменьшение (коэффициент Коэна  $d=1,4$ ) суицидальных идей по шкале оценки депрессии MADRS Монтгомери–Асберга [13]. При этом у 81% пациентов уровень суицидальности снизился до 0 или 1 балла по 6-балльной шкале. После этого первоначального наблюдения 10 дополнительных пациентов были исследованы для того, чтобы выяснить, как долго сохраняется антисуицидальное действие кетамина при повторных введениях (3 раза в неделю). У 9 из 10 пациентов уровень суицидальности по шкале MADRS снизился более чем на 50% уже после первого введения, а затем держался на уровне 0 или 1 балла на протяжении 2 нед, в течение которых пациенты получили 5 дополнительных внутривенных инфузий.

Аналогичные результаты были получены Diazgranados et al. после однократного введения кетамина (0,5 мг/кг в течение 40 мин) 33 пациентам с резистентной депрессией [14]. В данном исследовании

уровень суицидальности был оценен с помощью Шкалы суицидальных идей (ШСИ) и нескольких других опросников депрессии. Значительное снижение суицидальности было зафиксировано уже через 40 мин после начала введения кетамина, и этот показатель продолжал снижаться в течение 230 мин после введения (в последующем уровень суицидальности не изучался). У всех пациентов, набравших до лечения >4 баллов по ШСИ, уровень суицидальности упал ниже порогового значения через 80 мин после введения кетамина, причем 60% пациентов достигли показателя ШСИ, равного 0. Такое же быстрое и значительное снижение уровня суицидальности через 40 и 230 мин после начала введения было позже воспроизведено в исследовании Thakurta et al. на 27 пациентах с резистентной депрессией [15]. В исследовании Rasmussen et al. группа из 10 пациентов с депрессией получала кетамин (0,5 мг/кг в течение 100 мин) 2 раза в неделю либо до значительного снижения общих симптомов депрессии, либо до достижения максимума в 4 дозы. Уровень суицидальности, оцененный через 24 ч после последней инфузии, стал значительно более низким по сравнению с исходным уровнем [16].

Стоит отметить, что все вышеперечисленные научные исследования были проведены на пациентах в амбулаторных условиях, что может указывать на то, что риск совершения суицида у таких больных не был очень высок изначально. Однако имеются сведения об эффективности кетамина и у пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар именно в связи с очень высоким риском суицида. В исследовании на группе из 14 пациентов с униполярной депрессией, поступивших в психиатрическое отделение с острыми суицидальными идеями, однократное внутривенное болюсное введение 0,20 мг/кг кетамина в течение 1–2 мин привело к значительному снижению показателя суицидальности MADRS через 40 мин после введения. При этом антисуицидальное действие сохранялось на протяжении 10 последующих дней [17]. В другом исследовании, проведенном также в стационарных условиях на 28 пациентах с резистентной депрессией, больные получали либо 3 дозы ( $n=15$ ), либо 6 доз ( $n=13$ ) кетамина (0,5 мг/кг в течение 40 мин) в течение 3 нед, продолжая принимать другие психотропные препараты [18]. В результате показатели пункта суицидальности Шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) значительно снизились в течение 6 ч уже после первой инфузии. У пациентов с 50%-ным уменьшением общих симптомов депрессии ( $n=8$ ) снижение суицидальности сохранялось и через 4–7 дней после последнего введения кетамина. Наконец, две научные работы, проведенные в стационарных условиях на пациентах со стойкими, не поддающимися коррекции суицидальными идеями, тоже свидетельствовали об эффективности как перорального [19], так и внутривенного [20] введения кетамина.

### Рандомизированные контролируемые исследования

Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с двойным слепым и перекрестным дизайном, проведенное Zarate et al. в 2012 г., позволило проанализировать антисуицидальное действие кетамина у 15 пациентов с биполярной депрессией (БД). Пациентам однократно вводили либо кетамин (0,5 мг/кг в течение 40 мин), либо физиологический раствор [21]. Результаты исследования показали, что именно кетамин (а не физиологический раствор) снижал баллы по пункту самоубийства MADRS уже через 40 мин после инфузии. Низкий уровень суицидальности сохранялся в течение 72 ч со значительной разницей между группами ( $d=2,09$ ). Однако группы больше не различались между собой при повторной оценке на 7-й день, что говорит о том, что у этой группы больных противосуицидальный эффект от однократного введения кетамина сохранялся в течение 7 дней.

В другом РКИ кетамин сравнивали с мидазоламом – психоактивным веществом, выбранным для имитации седативных и анестезирующих свойств кетамина [22]. 57 пациентов с резистентной депрессией были рандомизированы для приема либо кетамина, либо мидазолама в соотношении 2:1. Через 24 ч после введения именно кетамин (а не мидазолам) снижал баллы по суицидальности в трех оценочных шкалах (Шкала суицидальных мыслей Бека, пункты суицидальности шкалы Монтгомери–Асберга и Быстрой шкалы оценки симптомов депрессии) с большим межгрупповым эффектом ( $d=0,82$ ), причем у 54% пациентов, получавших кетамин, суицидальные мысли исчезли полностью. Для сравнения: суицидальные мысли исчезли только у 24% пациентов в группе, получавшей мидазолам. Кроме уменьшения выраженности явных суицидальных тенденций, прием кетамина также способствовал снижению латентных суицидальных мыслей.

Схожие результаты показало недавнее РКИ Grunebaum et al. [46], в котором антисуицидальный эффект от однократного введения кетамина сравнивался с эффектом от введения мидазолама у депрессивных пациентов с высоким уровнем суицидальности ( $>4$  баллов по ШСИ). Через 24 ч после введения уровень суицидальности снизился в  $\geq 2$  раза у 55% пациентов в группе, получавшей кетамин, и у 30% – в группе мидазолама. Уровень депрессии также снизился больше в группе кетамина, причем антидепрессивное действие кетамина опосредовало только 33% антисуицидального эффекта, что говорит о частичной независимости антидепрессивных и антисуицидальных свойств кетамина. Низкий уровень суицидальности у пациентов, получавших кетамин, сохранялся на протяжении 6 нед (табл. 1) [46].

Представленные результаты свидетельствуют о том, что субанестетическая доза кетамина действительно может обеспечить быстрое снижение суици-

дальности. Однако остается множество вопросов, на которые необходимо обратить внимание в будущих исследованиях.

### Направления для дальнейших исследований. Определение специфичности антисуицидальных свойств кетамина

Риск совершения самоубийства повышен не только при депрессии, но и при многих других заболеваниях, например при шизофрении, наркоманиях, расстройствах личности, тревожных и других психических расстройствах [23]. Также риск совершения самоубийства может быть унаследован отдельно от риска развития расстройств настроения [24]. Следовательно, суицидальность следует рассматривать не как симптом исключительно депрессивного расстройства, но в качестве трансдиагностического фактора. Однако на сегодняшний день антисуицидальное действие кетамина в основном изучалось в контексте исследований уни- и биполярных депрессий. В этой связи остается неясным, обладает ли кетамин специфическим противосуицидальным действием или же снижение риска самоубийства является следствием уменьшения депрессии. В литературе имеются противоречивые данные по этому вопросу. Например, в двух исследованиях, проведенных Price et al. [12, 22], снижение суицидальных мыслей через 24 ч после введения кетамина было статистически опосредовано уменьшением депрессии (уровень которой измерялся через 4 ч после инфузии и затем через 24 ч). Таким образом, авторам не удалось установить специфическое влияние кетамина именно на суицидальные мысли. Напротив, результаты свидетельствовали о том, что снижение суицидальности, возможно, происходило вместе с общим улучшением депрессии.

С другой стороны, Ballard et al. изучили взаимосвязь между снижением уровня суицидальности и более общим снижением уровней тревоги и депрессии, используя данные четырех ранее опубликованных РКИ, проведенных на пациентах с резистентной депрессией и биполярным расстройством [25]. В подгруппе пациентов ( $n=57$ ), у которых был особенно высокий изначальный уровень суицидальности, введение кетамина сопровождалось значительным уменьшением суицидальных мыслей, меньшим желанием умереть и большим желанием жить, начиная от 40-й минуты после инфузии и до 3 дней после однократного применения. Этот антисуицидальный эффект сохранялся даже после статистического контроля симптомов депрессии и тревоги в каждый момент времени оценки суицидальности. Несмотря на то что формальный анализ медиации не проводился, авторы пришли к выводу что снижение уровней тревоги и депрессии не может полностью объяснить антисуицидальные эффекты кетамина у таких пациентов. В отличие от Price et al. [12, 22], в работе Ballard et al. было исследовано значительно большее количе-

ство пациентов с относительно высоким начальным уровнем суицидальности, что, вероятно, и позволило установить независимость противосуицидального действия кетамина от антидепрессивного и противотревожного эффектов. Учитывая эти противоречивые результаты, необходимо проведение дополнитель-

**Таблица 1.** Результаты опубликованных исследований, посвященных изучению антисуицидальных свойств кетамина

Авторы	Число пациентов	Диагноз	Протокол	Время наступления и продолжительность антисуицидального эффекта	Максимальная величина эффекта (коэффициент Коэна <i>d</i> )
<b>Тематические исследования</b>					
Zigman and Blier [20]	1	Резистентная депрессия	Однократная инфузия (0,5 мг/кг) + Li 600 мг	Через 40 мин после введения с сохранением эффекта до 1 мес	
De Gioannis and De Leo [19]	2	Биполярное расстройство	1,5–3,0 мг/кг перорально каждые 2–4 нед	Через 24 ч с сохранением эффекта на протяжении приема препарата	
<b>Неконтролируемые исследования</b>					
Price et al. [12]	26	Резистентная депрессия	Однократная инфузия (0,5 мг/кг)	Через 24 ч	<i>d</i> =1,4
Price et al. [12]	9	Резистентная депрессия	6 повторных инфузий (0,5 мг/кг) 3 раза в неделю	Эффект сохранялся больше 2 нед после последней инфузии	<i>d</i> =2,4
Diazgranados et al. [14]	33	Резистентная депрессия	Однократная инфузия (0,5 мг/кг)	Через 40 мин с сохранением эффекта на протяжении 230 мин	<i>d</i> =1,1
Larkin and Beautrais [17]	14	Большое депрессивное расстройство с суицидальными идеями	Однократное болюсное введение 0,2 мг/кг в течение 1–2 мин	Через 40 мин с сохранением эффекта на протяжении 10 дней	<i>d</i> =3,0
Thakurta et al. [15]	27	Резистентная депрессия	Однократная инфузия (0,5 мг/кг)	Через 40 мин с сохранением эффекта на протяжении 230 мин	<i>d</i> =1,0
Rasmussen et al. [16]	10	Резистентная депрессия	4 инфузии (0,5 мг/кг) 2 раза в неделю	Через 24 ч после последней инфузии	<i>d</i> =1,2
Diamond et al. [18]	28	Резистентная депрессия	3 ( <i>n</i> =15) или 6 ( <i>n</i> =13) инфузии (0,5 мг/кг) на протяжении 3 нед	Через 6 ч после первой инфузии и на протяжении 21 дня после последней инфузии	<i>d</i> =1,3
<b>Рандомизированные контролируемые исследования</b>					
Zarate et al. [21]	15	Биполярное расстройство	Однократная инфузия (0,5 мг/кг) или физиологический раствор	Через 40 мин и на протяжении 72 ч	<i>d</i> =2,1
Price et al. [22]	57	Резистентная депрессия	Однократная инфузия (0,5 мг/кг) или мидазолам (0,045 мг/кг)	Через 24 ч	<i>d</i> =0,8
Grunebaum et al. [46]	80	Большое депрессивное расстройство с суицидальными идеями (>4 баллов по ШСИ)	Однократная инфузия (0,5 мг/кг) или мидазолам (0,02 мг/кг)	Через 24 ч	<i>d</i> =0,75

ных исследований по данной проблеме. В будущих научных работах следует использовать формальный медиационный анализ для определения специфичности на достаточно большой выборке пациентов с высокой степенью вариабельности показателей суицидальности, депрессии и тревоги.

Важно отметить, что во всех исследованиях, проведенных на сегодняшний день, в качестве главного инструмента оценки влияния кетамина на риск совершения самоубийства использовался такой показатель, как наличие суицидальных мыслей. Однако наличие суицидальных мыслей является относительно неточным прогностическим фактором [26]. Необходимо дополнительно изучить влияние кетамина на другие факторы, например уровень ажитации, ангедонии, импульсивности, которые также играют важную роль в суицидальном поведении [27].

### **Продолжительность антисуицидального эффекта**

Результаты метаанализа, проведенного Witt et al. в 2019 г., показали, что антисуицидальное действие после однократного введения кетамина в дозе 0,5 мг/кг может сохраняться до 72 ч. Имеются также сведения о том, что повторное применение кетамина позволяет стабильно удерживать суицидальные наклонности на низком уровне в течение нескольких недель [12, 16, 18]. Несколько исследований показали, что антидепрессивный эффект при повторных введениях может держаться 1–3 мес после последней инфузии [20, 28, 29], что согласуется с данными, полученными в доклинических исследованиях на крысах [30]. Однако долгосрочные эффекты многократных введений, как желательные (например, длительная ремиссия), так и нежелательные (например, нейрокогнитивные нарушения, злоупотребление и зависимость), остаются недостаточно изученными. Критически важным является вопрос о возможности закрепления краткосрочных эффектов без необходимости повторных введений на постоянной основе.

Продление противосуицидального действия кетамина возможно либо за счет разработки альтернативных методов лечения, нацеленных на те же механизмы, либо за счет использования синергетических комбинаций. Например, гипотеза о том, что эффект однократного введения кетамина может быть продлен путем назначения аналогичного глутаматергического препарата (рилузол), уже была проверена в нескольких исследованиях на пациентах с резистентной депрессией. К сожалению, рилузол не показал достаточной эффективности [31, 32]. Возможно, другие альтернативные синергетические комбинации с использованием широкого спектра существующих методов лечения (например, когнитивно-поведенческая терапия, типичные антидепрессанты, электросудорожная терапия) окажутся более эффективными. Тем не менее, необходимо более глубокое понима-

ние нейробиологических механизмов антисуицидального действия кетамина для разработки новых терапевтических средств, способных воспроизвести эти ключевые механизмы.

### **Возможные механизмы антисуицидального эффекта кетамина. Нейровоспаление**

В настоящее время в центре внимания многих исследовательских групп находятся нейробиологические механизмы антидепрессивного действия кетамина. Предполагаемые механизмы включают изменения в глутаматергической и дофаминергической трансмиссии, а также изменения нейропластичности (например, увеличение синтеза мозгового нейротрофического фактора) [33]. Как отмечалось выше, влияние кетамина на суицидальность, судя по всему, является неотъемлемой частью его общего антидепрессивного действия, а это означает, что результаты проводимых исследований позволят нам лучше понять механизмы антисуицидального действия [34].

Кроме этого, перспективным направлением также является изучение роли нейровоспаления в патогенезе суицида. Одним из главных потенциальных механизмов антисуицидального эффекта кетамина может быть его способность влиять на воспалительные процессы в центральной нервной системе. Аминокислота триптофан является предшественником многих нейрохимических веществ, при этом большая часть триптофана метаболизируется до кинуренина. В условиях воспаления образование кинуренина значительно увеличивается [35]. Кинуренин, в свою очередь, метаболизируется двумя отдельными путями, превращаясь либо в хинолиновую кислоту, являющуюся агонистом NMDA-рецепторов, либо в кинуреновую кислоту – антагониста NMDA-рецепторов. Биохимические исследования образцов спинномозговой жидкости, взятых у лиц, совершивших суицидальную попытку, показали повышение в ней общего количества хинолиновой кислоты и уменьшение кинуреновой кислоты в сравнении с образцами, взятыми у здоровых людей, что указывает на изменение нейрохимического баланса в сторону стимуляции NMDA-рецепторов у лиц с суицидальными тенденциями [36]. Хинолиновая кислота была особенно повышена у лиц с очень высокими баллами по шкале суицидальных намерений и у тех, кто использовал наиболее жесткие методы самоубийства. Увеличение содержания хинолиновой кислоты согласуется с результатами многочисленных исследований, указывающих на повышение уровня провоспалительных и воспалительных цитокинов у лиц с высоким риском совершения суицида [37]. Таким образом, одна из наиболее убедительных гипотез, объясняющих антисуицидальные свойства кетамина, заключается в том, что кетамин, являясь антагонистом NMDA-рецепторов, способен выровнять дисбаланс, вызванный гиперстимуляцией NMDA-рецепторов хинолиновой кислотой. Однако данную гипотезу еще

предстоит проверить на суицидальных пациентах, получающих кетамин.

### Когнитивные и поведенческие механизмы

Воздействуя на нейрохимические процессы в центральной нервной системе, кетамин также оказывает существенное влияние на восприятие, мышление и поведение [4, 31]. Вполне вероятно, что даже кратковременные изменения в этих процессах, вызванные приемом кетамина, могут влиять на пациента таким образом, что станут защищать его от совершения самоубийства. Более подробно возможные когнитивные механизмы антисуицидального эффекта кетамина будут рассмотрены ниже.

Чувство безнадежности является одним из ключевых факторов в когнитивных моделях суицида, способным наиболее точно спрогнозировать суицидальное поведение в будущем [26, 39]. В двух исследованиях было доказано, что уровень безнадежности значительно снижается под воздействием кетамина [14, 22]. В рандомизированном контролируемом исследовании Price et al., изучавших эффекты от применения кетамина в сравнении с мидазоламом [22], наблюдалась тенденция к большему снижению показателя безнадежности именно после приема кетамина. В свою очередь, снижение безнадежности было тесно связано с уменьшением суицидальных мыслей.

Была также установлена связь между уменьшением суицидальных мыслей и эйфорией. Пациенты, у которых наблюдалась наиболее сильная эйфория во время внутривенного введения, с большей долей вероятности сообщали о значительном снижении суицидальных мыслей через 24 ч (спустя долгое время после того, как эйфория исчезала). Такая взаимосвязь может быть объяснена высокой степенью вовлечения глутаматергических рецепторов во время введения, что, с одной стороны, приводит к такому побочному эффекту, как эйфория, а с другой стороны, к большему антисуицидальному эффекту. Напротив, диссоциативные расстройства (чувство дереализации, деперсонализации), тоже часто возникающие во время введения кетамина и являющиеся еще одним побочным эффектом глутаматергических механизмов кетамина, не были существенно связаны со снижением суицидальных мыслей. При этом развитие диссоциативных симптомов положительно коррелировало с антидепрессивным действием кетамина [40], что указывает на возможную дихотомию между антидепрессивным и антисуицидальным эффектами. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения роли острого эйфорического

эффекта кетамина, а также его влияния на диссоциативные и другие когнитивные процессы (например, расширение мистического мировоззрения [41]) при возникновении как антидепрессивных, так и антисуицидальных эффектов. Примечательно то, что другие психоактивные агенты со схожими эйфорическими, диссоциативными действиями (например, стимуляторы, опиаты) имеют ограниченное клиническое воздействие на суицидальность [42].

Еще одним важным поведенческим аспектом депрессии, связанным с непосредственным риском совершения самоубийства, является ангедония [27]. В исследовании Lally et al. на выборке из 36 пациентов с биполярным аффективным расстройством однократное введение кетамина (но не физиологического раствора) сопровождалось значительным снижением уровня ангедонии на срок до 14 дней, даже после статистического контроля уровня депрессии [43]. Снижение ангедонии сопровождалось повышением метаболизма глюкозы в областях мозга, отвечающих за вознаграждение (в дорсальной передней части поясной извилины, базальных ядрах). Такие результаты указывают на сильный положительный эффект кетамина в отношении ангедонии, помимо его влияния на другие симптомы депрессии. Уменьшение ангедонии может способствовать большему вовлечению защитных механизмов, например получению положительных эмоций от социальной и других видов активности.

### Заключение

Проведенные на сегодняшний день исследования показывают, что внутривенное введение кетамина приводит к существенному снижению суицидальности у пациентов с уни- и биполярной депрессиями. Значительное снижение суицидальных мыслей наблюдается уже через 40 мин после введения, при этом улучшения могут сохраняться до нескольких недель после однократной внутривенной инфузии. Тем не менее, исследования, опубликованные на сегодняшний день, оставляют без ответа множество критических и клинически значимых вопросов, которые пока что не позволяют внедрить кетамин в лечебную практику. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения нейробиологических, поведенческих, когнитивных механизмов антисуицидального действия кетамина, его специфичности, продолжительности и стойкости. Однако уже накопленные данные вселяют надежду на то, что в скором времени пациенты с высоким риском самоубийства смогут получить доступ к быстрой, надежной, безопасной и эффективной помощи.

## Сведения об авторах

*Ашуров Зарифжон Шарифович* – доктор медицинских наук, доцент, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра наркологии Узбекистана, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Индекс: ORCID: 0000-0002-8322-3482

E-mail: zarifjon.ashurov@gmail.com

*Ядгарова Наргиза Фахритдиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Индекс: ORCID: 0000-0002-9640-141X

E-mail: nargiza.yadgorova@gmail.com

*Таджибаев Арман Абдувахитович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Индекс: ORCID: 0000-0002-0128-6720

E-mail: tadjibayev.aa@gmail.com

*Хайрединова Инара Ильгизовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

E-mail: inara.khayredinova@gmail.com

*Лян Екатерина Михайловна\** – ассистент кафедры психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Индекс: ORCID: 0000-0001-8425-9404

E-mail: yekaterina.lyan@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку.

## Информация о конфликте интересов и источнике финансирования

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Научная работа инициативная, не финансируемая.

## Литература

1. Aan Het Rot M., Zarate C.A., Charney D.S., Mathew S.J. Ketamine for depression: where do we go from here? // *Biol Psychiatry*. 2012. Vol. 72. P. 537–547. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.003.
2. Mathew S.J., Shah A., Lapidus K. et al. Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence // *CNS Drugs*. 2012. Vol. 26, N 3. P. 189–204. doi: 10.2165/11599770-000000000-00000.
3. Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // *Arch Gen Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P. 856–64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856. 63/8/856 [pii]
4. Murrough J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A Two-site randomized controlled trial // *Am J Psychiatry*. 2013. Vol. 170, N 10. P. 1134–42. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
5. Nock M.K., Borges G., Bromet E.J. et al. Suicide and suicidal behavior // *Epidemiol Rev*. 2008. Vol. 30. P. 133–54. doi: 10.1093/epirev/mxn002.
6. Kessler R.C., Berglund P., Borges G. et al. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990–1992 to 2001–2003. 2005. Vol. 293, N 20. P. 2487–95. doi: 10.1001/jama.293.20.2487. 293/20/2487 [pii]
7. Al Jurdi R.K., Swann A., Mathew S.J. Psychopharmacological agents and suicide risk reduction: ketamine and other approaches. In press.
8. Rush 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. 1905–17. doi: 10.1176/appi.ajp.163.11.1905.
9. Fink M., Kellner C.H., McCall W.V. The role of ECT in suicide prevention // *J ECT*. 2014. Vol. 30, N 1. P. 5–9. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a6ad0d.
10. Watts B.V., Young-Xu Y., Mills P.D. et al. Examination of the effectiveness of the Mental Health Environment of Care Checklist in reducing suicide on inpatient mental health units. 2012. Vol. 69. P. 588–92. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1514.
11. Qin P., Nordentoft M. Suicide risk in relation to psychiatric hospitalization: evidence based on longitudinal registers // *Arch Gen Psychiatry*. 2005. Vol. 62, N 4. P. 427–32. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.427. 62/4/427 [pii]
12. Price R.B., Nock M.K., Charney D.S., Mathew S.J. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression // *Biol Psychiatry*. 2009. Vol. 66, N 5. P. 522–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.029. S0006-3223(09)00519-8 [pii]
13. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. 1979. Vol. 134. P. 382–9.
14. Diazgranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E. et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder // *J Clin Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 1605–11. doi: 10.4088/JCP.09m05327blu.Rapid.

15. Thakurta R.G., Das R., Bhattacharya A.K. et al. Rapid response with ketamine on suicidal cognition in resistant depression // *Indian J Psychol Med.* 2012. Vol. 34, N 2. P. 170–5.
16. Rasmussen K.G., Lineberry T.W., Galardy C.W. et al. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression // *J Psychopharmacol.* 2013. Vol. 27. P. 444–50.
17. Larkin G.L., Beautrais A.L. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 14. P. 1127–31.
18. 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 // *J Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28, N 6. P. 536–44.
19. De Gioannis A., De Leo D.. Oral ketamine augmentation for chronic suicidality in treatment-resistant depression // *Aust N Z J Psychiatry.* 2014. Vol. 48, N 7. P. 686.
20. Zigman D., Blier P. Urgent ketamine infusion rapidly eliminated suicidal ideation for a patient with major depressive disorder: a case report // *J Clin Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33, N 2. P. 270–2. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182856865.
21. Zarate Ca., Brutsche N.E., Ibrahim L. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial // *Biol Psychiatry.* 2012. Vol. 71. P. 939–46. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010.
22. 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. Vol. 31, N 4. P. 335–43. doi: 10.1002/da.22253.
23. Nock M.K., Kessler R.C. Prevalence of and risk factors for suicide attempts versus suicide gestures: analysis of the National Comorbidity Survey // *J Abnorm Psychol.* 2006. Vol. 115, N 3. P. 616–23. doi: 10.1037/0021-843x.115.3.616.
24. Brent D.A., Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior // *Psychiatr Clin North Am.* 2008. Vol. 31, N 2. P. 157–77. doi: 10.1016/j.psc.2008.02.001.
25. Ballard E.D., Ionescu D.F., Vande Voort J.L. et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety // *J Psychiatr Res.* 2014. Vol. 58. P. 161–6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.07.027.
26. Beck A.T., Brown G.K., Steer R.A., Dahlsgaard K.K., Grisham J.R. Suicide ideation at its worst point: a predictor of eventual suicide in psychiatric outpatients // *Suicide Life Threat Behav.* 1999. Vol. 29, N 1. P. 1–9.
27. Fawcett J., Scheftner W.A., Fogg L. et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder // *Am J Psychiatry.* 1990. Vol. 147, N 9. P. 1189–94.
28. Aan Het Rot M., Collins K.A., Murrrough J.W. et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression // *Biol Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 2. P. 139–45.
29. Murrrough J.W., Perez A.M., Pillemer S. et al. Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. 2012. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.06.022.
30. Parise E.M., Alcantara .LF., Warren B.L. et al. Repeated ketamine exposure induces an enduring resilient phenotype in adolescent and adult rats // *Biol Psychiatry.* 2013. Vol. 74. P. 750–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.027.
31. Mathew S.J., Murrrough J.W., aan het Rot M. et al. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. P. 71–82. doi: 10.1017/S1461145709000169.
32. Ibrahim L., Diazgranados N., Franco-Chaves J. et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37, N 6. P. 1526–33. doi: 10.1038/npp.2011.338.
33. Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S., Krystal J.H. Ketamine and Rapid-Acting Antidepressants: A Window into a New Neurobiology for Mood Disorder Therapeutics // *Annu Rev Med.* 2014. doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
34. Zarate C.A. Jr, Mathews D.C., Furey M.L. Human biomarkers of rapid antidepressant effects // *Biol Psychiatry.* 2013. Vol. 73, N 12. P. 1142–55. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.031.
35. Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S. et al. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease // *Brain.* 1992. Vol. 115, Pt 5. P. 1249–73.
36. Erhardt S., Lim C.K., Linderholm K.R. et al. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology.* 2012.
37. Janelidze S., Mattei D., Westrin A. et al. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients // *Brain Behav Immun.* 2011. Vol. 25, N 2. P. 335–9. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.010.
38. Mathew S.J., Charney D.S. Publication bias and the efficacy of antidepressants. 2009. Vol. 166. P. 140.
39. Beck A.T., Brown G., Berchick R.J. et al. Relationship between hopelessness and ultimate suicide: a replication with psychiatric outpatients // *Am J Psychiatry.* 1990. Vol. 147, N 2. P. 190–5.
40. Luckenbaugh D.A., Niciu M.J., Ionescu D.F. et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? // *J Affect Disord.* 2014. Vol. 159. P. 56–61. doi: 10.1016/j.jad.2014.02.017.
41. Dakwar E., Anerella C., Hart C.L. et al. Therapeutic infusions of ketamine: do the psychoactive effects matter? // *Drug Alcohol Depend.* 2014. Vol. 136. P. 153–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019.
42. Schatzberg A.F. A word to the wise about ketamine // *Am J Psychiatry.* 2014. Vol. 171, N 3. P. 262–4. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13101434.
43. 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. Vol. 4. P. e469. doi: 10.1038/tp.2014.105.
44. Nock M.K., Park J.M., Finn C.T. et al. Measuring the suicidal mind: implicit cognition predicts suicidal behavior // *Psychol Sci.* 2010. Vol. 21. P. 511–7. doi: 10.1177/0956797610364762.
45. Harmer C.J., Goodwin G.M., Cowen P.J. Why do antidepressants take so long to work? // A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. 2009. Vol. 195. P. 102–8. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051193.
46. Grunebaum M.F., Galfalvy H.C., Choo T.H. et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial // *Am. J. Psychiatry.* 2018. Vol. 175. P. 327–335. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647



*Review*

**Z.Sh. Ashurov, N.F. Yadgarova, A.A. Tadzhibaev, I.I. Khairedinova, Y.M. Lyan**

## **Use of Ketamine as an Anti-suicide Agent**

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

In this review relevant studies are considered in order to analyze theoretical and practical issues of anti-suicide effect of ketamine. The studies show that intravenous administration of ketamine results in reduced suicidality in patients with unipolar and bipolar depression significantly. However research published to date leaves many crucial and clinically important questions unanswered that have not yet permitted to introduce ketamine in medical practice. It is necessary to investigate neurobiological, behavioral, cognitive mechanisms of ketamine anti-suicide effect as well as its specificity, duration and persistence of action. Although the accumulated data justify the hope that in the near future patients with high-risk of suicide will be able to access rapid, reliable, safe and effective assistance.

**Key words:** ketamine, suicidal behavior, neurotransmitters, depression, depression medication

### **About authors**

---

*Zarifzhon Sharifovich Ashurov* – Doctor of Medicine, Associate Professor, Director of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Narcology, President of Uzbekistan Psychiatric Association, Head of the Department of Psychiatry and Narcology at Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

*Indices:* ORCID: 0000-0002-8322-3482

*E-mail:* zarifjon.ashurov@gmail.com

*Nargiza Fahritdinovna Yadgarova* – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology at Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

*Indices:* ORCID: 0000-0002-9640-141X

*E-mail:* nargiza.yadgarova@gmail.com

*Arman Abduvahitovich Tadzhibaev* – PhD in Medicine, Assistant of the Department of Psychiatry and Narcology at Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

*Indices:* ORCID: 0000-0002-0128-6720

*E-mail:* tadjibayev.aa@gmail.com

*Inara Ilgizovna Khairedinova* – PhD in Medicine, Assistant of the Department of Psychiatry and Narcology at Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

*E-mail:* inara.khayredinova@gmail.com

*Yekaterina Mikhailovna Lyan\** – Assistant of the Department of Psychiatry and Narcology at Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

*Indices:* ORCID: 0000-0001-8425-9404

*E-mail:* yekaterina.lyan@gmail.com

\* *Corresponding author.*