

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/311582174>

[Ketamine administration in case of severe, therapy resistant depressed patient] Ketamin alkalmazása súlyos, terápiarezisztens depressziós beteg esetében

Article in *Ideggyógyászati Szemle* · December 2016

DOI: 10.18071/isz.69.0421

CITATIONS

0

6 authors, including:



Szabolcs Morvai

University of Debrecen

2 PUBLICATIONS 5 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

READS

631



Ede Frecska

University of Debrecen

198 PUBLICATIONS 3,567 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

KETAMIN ALKALMAZÁSA SÚLYOS, TERÁPIAREZISZTENS DEPRESSZIÓS BETEG ESETÉBEN

MORVAI Szabolcs¹, NAGY Attila István², BÁLINT-SZÖLLŐSI Adrienn¹, MÓRÉ E Csaba³, BERECS Roland³, FRECSKA Ede³

¹Kenézy Gyula Kórház Rendelőintézet, Felnőtt Pszichiátriai Osztály, Debrecen

²Kátai Gábor Kórház, Pszichiátriai Osztály, Karcag

³Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Pszichiátriai Klinika, Debrecen



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0421>

www.elitmed.hu

KETAMINE ADMINISTRATION IN CASE OF SEVERE, THERAPY RESISTANT DEPRESSED PATIENT, CASE REPORT

Morvai Sz, MD; Nagy AI, MD; Bálint-Szöllősi A; Móri ECs MD; Berecz R, MD, PhD; Frecska E, MD, PhD
Ideggyogy Sz 2016;69(11-12):421-425.

Célkitűzés – Esettanulmányunkban egy terápiarezisztens depresszióban szenvedő nőbeteg kezelését mutatjuk be. Magyarországon az eljárás jelenleg nincs alkalmazásban, vizsgálatunk célja, hogy a nemzetközi eredményeket hazai viszonylatokban reprodukáljuk.

Kérdésfelvetés – A major depresszió gyakori, krónikus és súlyos pszichés zavar, melynek élettartam-prevalenciája 16,2%. Több nemzetközi randomizált, placebokontrollált vizsgálat eredményesnek találta a ketamininfúzió adását depressziós betegek esetében.

A vizsgálat módszere – A gyógyszer anesztetikum, a beadást kórházunk központi műtőjében az ébredőhelyiségben végeztük, aneszteziológus szakorvos felügyelete mellett. A korábban publikált adatoknak megfelelően 0,5 mg/ttkg került intravénásan beadásra 40 perc alatt, perfúzor segítségével. A gyógyszer beadását két alkalommal végeztük el, 15 napos időközzel.

A vizsgálat alanya – A beteg súlyos depresszió miatt került felvételre osztályunkra, állapota két hónapos kombinált antidepresszáns terápia mellett sem javult érdemben. A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézettől indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését kérvényeztük, sürgősséggel.

Eredmények – A két kezelés során a kiindulási értékkel összevetve a 21 elemű Hamilton Depresszió Skála pontszámai 27-ről 8-ra, a Hamilton Szorongás Skála 25-ről 6-ra, a Beck Depresszió Kérdőív értékei 20-ról 9-re csökkentek. A gyógyszer beadása során nem észleltünk súlyos nemkívánatos eseményt, a ketamin beadásához kapcsolódó enyhe fokú disszociatív állapot rövid időn belül megszűnt.

Objective – In our case report we present the treatment of a female patient suffering from therapy resistant depression. This procedure is not in practice in Hungary at present, the aim of our work to reproduce the findings of international studies in domestic circumstances.

Matter – Major depression is a common, chronic and severe mental disorder, with 16.2% lifetime prevalence. Many international randomized, placebo controlled trials found administration of ketamine infusion effective in depressed patients.

Methods – Since ketamine is an anesthetic agent, its administration was performed in the post-operative monitoring room of our hospital operating-room, supervised by an anesthesiologist. According to formerly published data, a dose of 0.5 mg/kg of body weight was administered intravenously in 40 minutes by perfusor. The drug was administered in a same manner fifteen days later.

Subject – The patient was admitted to our inpatient ward with severe depression. During two months of combined antidepressant therapy her condition has not improved significantly. Approval for off label drug indication was granted with urgency by the National Institute of Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines.

Results – During the two treatments the Hamilton Depression Rating Scale 21 items rating scale score was reduced to 8 from the baseline 28, the Hamilton Anxiety Rating Scale score was reduced to 6 from 25, Beck Depression Inventory was reduced to 9 from 20. Upon administration of the drug no severe adverse event was detected, the mild dissociative state related to ketamine was ceased in a short period of time.

Levelező szerző (correspondent): Dr. MORVAI Szabolcs, Kenézy Gyula Kórház Rendelőintézet, Felnőtt Pszichiátriai Osztály; 4031 Debrecen, Bartók Béla út 2-26. Telefon: (06-20) 313-6446, fax: (06-52) 511-852, e-mail: morvaisz@mailbox.unideb.hu
<http://orcid.org/0000-0001-5125-0438>

Érkezett: 2016. június 22. Elfogadva: 2016. szeptember 25.

Következtetések – 0,5 mg/ttkg ketamin beadása mellett súlyos fokú, terápiarezisztens, depressziós beteg esetében gyors javulást tudunk elérni gyakorlatilag tartós mellékhatások nélkül. A jövő feladata, hogy a gyógyszer használatát megismételjük, valamint egy kettős vak, kontrollált vizsgálattal hazai viszonyok között is bizonyítsuk egyértelmű hatékonyságát.

Kulcsszavak: ketamin, depresszió, biológiai terápiák

Discussion – With administration of 0.5 mg/kg ketamine the authors managed to achieve rapid improvement in a therapy resistant depressed patient, without permanent side effects. Our future plan is to repeat the use of the drug within a double-blind, placebo controlled trial in order to prove its efficacy in hospital settings.

Keywords: ketamine, depression, biological treatments

A major depresszió gyakori, krónikus és súlyos pszichés zavar, melynek élettartam-prevalenciája 16,2%¹. A WHO adatlapja szerint a depresszió több mint 350 millió embert érint minden korcsoportban és a rokkantság vezető oka világszerte². Emellett fontos megjegyezni, hogy a rendelkezésre álló antidepresszív farmakoterápia alkalmazása mellett gyakran tapasztalhat a gyakorló pszichiáter részleges hatásosságot. A megfelelő dózisban és időtartamban alkalmazott farmakoterápia alkalmazásával a betegek akár 46%-ában elmarad a teljes mértékű terápiás válasz³. A STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) vizsgálat során, amikor több antidepresszívumot alkalmaznak egymást váltva, egy előre meghatározott elrendezésben, akkor is 67%-os kumulatív remissziós ráta volt elérhető⁴.

A ketamin magas affinitású NMDA (N-metil-D-aszpartát) -receptor-antagonista⁵. 2 mg/ttkg dózisban 1970 óta alkalmazzák rövid hatású anesztézia kivitelezésére elsősorban gyermekgyógyászatban, sürgősségi betegellátásban, valamint fájdalommal járó diagnosztikus beavatkozások esetében⁶. A ketamin hatásmechanizmusa egyedülálló az anesztetikumok viszonylatában, ideiglenesen „szétkapcsolja” a funkcionális összeköttetést a thalamoneocorticalis és limbicus rendszer között⁷.

A kilencvenes években preklinikai kutatások azt mutatták, hogy az NMDA-típusú glutamát-receptoroknak szerepük van mind a depresszió patofiziológiájában, mind az antidepresszívumok hatásmechanizmusában⁸. A depresszió állatkísérletes modelljeiben NMDA-receptor-antagonista vegyületek (például a dizocilpin) antidepresszív hatást fejtettek ki rácsálókban⁹. 2000-ben publikálták Berman és munkatársai az első, kis esetszámot alkalmazó, kettős vak, placebokontrollált tanulmányukat, melynek során 0,5 mg/ttkg ketamin intravénás beadását követően 72 órán belül szignifikáns javulást értek el major depressziós betegek esetében¹⁰. Vizsgálatukat több nagyobb esetszámot feldolgozó tanulmány követte, 2011-ben ECT- (electroconvulsive therapy, elektrokonvulzív terápia) kezelésre nem rea-

gáló, terápiarezisztens, major depressziós betegek esetében írtak le szignifikáns javulást ($p < 0,001$, $d = 0,50$, 95% CI 0,21–0,80) 230 perccel az infúzió beadását követően¹¹. Murrough és munkatársai 73 beteget vizsgáltak kettős vak, aktív placebokontrollált vizsgálattal. A kontrollcsoport midazolamot kapott, melynek nincsen specifikus antidepresszív hatása, ugyanakkor jól ismert anesztetikus hatása nagyban hasonlít a ketaminéra. MADRS-sal (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, Montgomery–Åsberg Depresszió Pontozó Skála) vizsgálva 24 órával a hatóanyag beadása után a midazolammal kezelt csoportban a betegek 24%-a, a ketaminnal kezelt csoportban 64%-a ért el terápiás választ. A *number needed to treat* szám 2,8 volt¹².

Módszer, betegbemutató, anyagok, eszközök, a gyógyszer beadása

A beteg 61 éves nőbeteg, távolabbi szomatikus anamnézisében tonsillectomia, hypertonia, spondylosis cervicalis, ureterszűkület szerepel. Felvételét megelőzően két és fél éven keresztül a területileg illetékes pszichiátriai szakrendelés gondozta közepes depressziós epizód, majd rekurrens depresszió, jelenleg súlyos depressziós epizód, pszichotikus tünetek nélkül kórjelzéssel. Fekvőbeteg-osztályos kezelését megelőzően két évig napi 20 mg citalopramot szedett, melyet állapotrosszabbodás miatt felvétele előtt fél évvel 40 mg-ra emeltek. Felvételét három hónappal megelőzően a dózist 60 mg-ra emelte a gondozó pszichiáter, a depressziós tünetek további romlása miatt. Az antidepresszívumot felerősödött szorongás miatt 3×100 mg tiapridal és 0,25 mg alprazolammal egészítették ki. Fekvőbeteg-osztályos felvételére két hónappal a ketaminkezelést megelőzően került sor tétova, gátolt viselkedés, beszűkült figyelmi funkciók, alacsony iniciatíva, súlyosan deprimált hangulat, excesszív anxiétás, kilátástalanságérzés, étvágytalanság, fogyás, meglassult pszichomotilitás és gondolkodás,

anhedonia miatt, önkéntes felvételi kérelem alapján. A vizsgálatot a debreceni Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Felnőtt Pszichiátriai Osztályának nyílt részlegén végeztük el, a beteg területi ellátási kötelezettség alapján került felvételre. A beteg kezelése megfelelt a vonatkozó intézményi előírásoknak, a szakma szabályainak, valamint a Pszichiátriai Szakmai Kollégium által meghatározott protokollnak¹³. A felvételi vizsgálat során a beteg spontán nem beszélt, exploráció során gyógyíthatatlan betegséggel kapcsolatos félelmek kerültek felszínre. Felvételét követően alprazolam és eszitalopram került beállításra. Az eszitalopram dózist rövid időn belül napi 20 mg-ra emeltük, ugyanakkor a beteg állapota három hét alatt érdemi javulást nem mutatott. Antidepresszív terápiáját napi 300 mg elnyújtott felszívódású bupropionnal egészítettük ki, majd napi 9 mg folsavval augmentáltuk. A beteg állapota érdemi javulást a felvételt követő két hónapban nem mutatott. Pajzsmirigyfunkciókban eltérést nem találtunk, kontrasztanyag agykoponya-CT jobb oldalon a capsula externa területében 7 mm-es lacunaris laesiót, valamint az a. carotis interna intracranialis szakaszán atherosclerosist írt le. A kezelést átmenetileg napi 300 mg kvetiapinnal egészítettük ki, melyet a kezelést megelőzően fokozatosan leépítettünk, tekintettel arra, hogy a neuroleptikus kezelés kontraindikációját képezi a ketamin beadásának. 60 napos kezelést követően döntöttünk a ketamin kipróbálása mellett, elsősorban a megjelenő és később fokozódó étkezési negativizmus miatt. A hosszú távon alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel-gátló és noradrenalin-dopamin visszavételgátló típusú hangulatjavítók kombinációjának eredménytelensége vezetett arra feltevésre, hogy betegünk esetében a látott klinikai kép mögött nem kizárólag a monoaminerg rendszerben fellépő eltérések állhatnak. Emiatt döntöttünk amellett, hogy más hatásmechanizmusú antidepresszív kezelést kezdünk alkalmazni. Az engedélyek birtokában a 70. napon kezdtük meg az aktív ketaminos kezelést, ekkor történt az első gyógyszerbeadás.

Magyarországon jelenleg ketamintartalmú gyógyszer (Calypsol 50 mg/ml oldatos injekció, gyártó: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.) pszichiátriai indikációban nincs forgalomban, emiatt a beadáshoz az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendelkezéséről és kiadásáról szóló 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet 2/A. §-ában foglaltaknak megfelelően a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézetől (GYEMSZI) indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését kellett kérvényeznünk, sürgősséggel. A kérelmezés során a fenti rendelet 6.

mellékletét szükséges kitölteni. Az indikáción túli gyógyszerrendelés a javallatra vonatkozott. A beteget és hozzátartozóit az eljárásról részletesen felvilágosítottuk, a kérvényezés részét képező „Nyilatkozattételre jogosult személy beleegyező nyilatkozatát” a beteg közvetlen hozzátartozója írta alá. A beteg írásbeli beleegyezését adta, hogy név és egyéb azonosítást lehetővé tevő adatok nélkül, a kezelése során keletkezett adatokat tudományos publikációk céljára felhasználjuk.

Tekintettel az étkezési negativizmus fennállására, az indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezését sürgősséggel kértük. Ilyen esetekben a GYEMSZI-nek három héten belül állást kell foglalnia és írásban választ kell adnia. Az engedély birtokában aneszteziológiai konzíliumot kértünk, hogy kizárjuk a gyógyszer beadásának kontraindikációit. A gyógyszer anesztetikum, a beadást kórházunk központi műtőjében az ébredőhelyiségben végeztük, folyamatos pulzoximetria, vérnyomás és EKG-monitorozás, resuscitációs készenlét, valamint aneszteziológus szakorvos felügyelete mellett. A korábban publikált szakirodalmi adatoknak megfelelően 0,5 mg/ttkg került beadásra 40 perc alatt, perfúzor segítségével¹⁴.

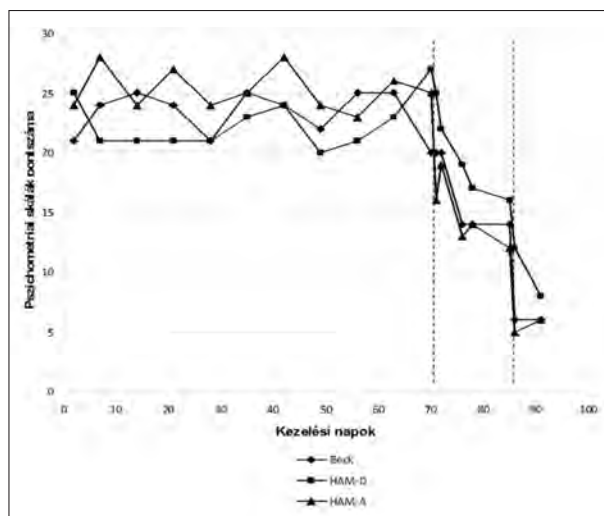
A ketamin adagolásának megkezdését követően egy perccel a beteg álmoságot jelzett, majd somnolens tudatállapotba került. A gyógyszer beadás során verbális felszólításra szemét nyitotta, tekintete réveteg volt. Egyszerűbb kérdésekre válaszolt, kérdésekre elmondta, hogy „rosszul és furcsán érzi magát”, szemét lecsukva alagútszerű látványt élt meg, a környezetében lévő beszélgetést hallotta, értette. A beadás során a beteg EKG-ja, pulzusa, oxigénszaturációja körlevegőn változatlan maradt. Vérnyomása a beadás kezdetén 130/80 Hgmm volt, ez a gyógyszer beadása során 145/90 Hgmm-re emelkedett. A kismértékű vérnyomás-emelkedés a ketamin gyakori mellékhatása, a beadást követően a beteg tenziója spontán rendeződött. A gyógyszer beadásának befejeztével fél órán belül fokozatosan éberre vált, részletesen be tudott számolni élményeiről. Számára szokatlan „lebegő” érzést élt meg, ha szemét kinyitotta, akkor a körülötte álló orvosokat, nővéreket, valamint saját végtagjait nagyobb-nak látta. Szédülést tapasztalt, úgy érezte „forog vele a világ”. A ketamin beadásának befejezése után fél órával pszichiátriai osztályunkra szállítottuk vissza, hat órán át a beteg nem evett, Ringer infúziót kapott, ágyában pihent. Az első beadást követően 15 nappal az ismételt kezelés elvégzése mellett döntöttünk, tekintettel arra, hogy a beteg HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála) pontszámcsökkentése megfelelt a reszponder állapot-

nak, ugyanakkor nem érte el a remisszió kritériumát. Érdeemes megjegyezni, hogy a beteg maga is kérte a második kezelés elvégzését, mielőtt tudattuk volna, hogy ezt tervezzük.

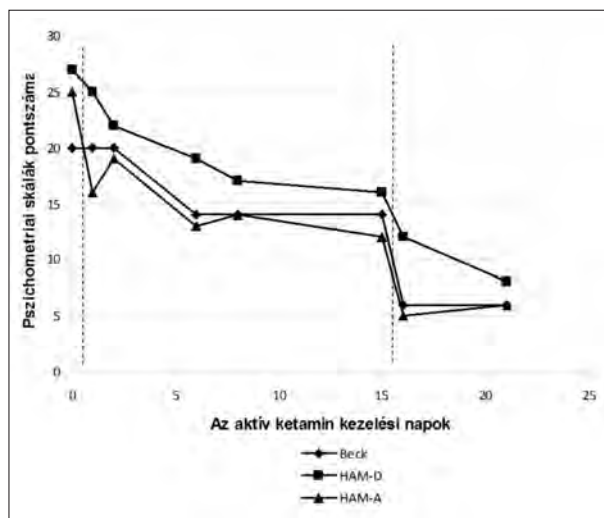
Eredmények

A vizsgálat során a pszichiátriai státusz monitorozása céljából rendszeres időközönként történt HAM-D-21 és HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála) felvétele, Beck Depresszió Kérdőív (1. ábra) kitöltése. Az ábrákon vastag szaggatott vonallal ábrázoltuk a gyógyszer beadásának napjait. A 2. ábrán kinagyítottuk az aktív ketaminkezelés, azaz az első ketaminbeadás és az exmisszió közötti időszak során észlelt változásokat a pszichometriai becslőskálákon. A kezelés előtt egy héttel baseline CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Cambridge Automatizált Neuropszichológiai Tesztcsoomag) vizsgálatot, valamint a második kezelést követően egy héttel ismételt CANTAB vizsgálatot végeztünk a kognitív funkciók javulásának megítélésé céljából¹⁵. Javulás elsősorban a Térbeli Felismerő Memória (SRM, Spatial Recognition Memory) részfeladatban jelentkezett, a helyes válaszok százalékaránya 70-ről 85-re növekedett. Késleltetett Minta Felismerés (DMS, Delayed Matching to Sample) feladatban a helyes válaszok százalékaránya 60-ról 73,3-ra nőtt. Ez a két érték elsősorban a vizuális memóriába ad betekintést. Javuló értékeket találtunk továbbá a Stockings of Cambridge részfeladatnál (SOC), mely „Tower of London” teszttel analóg vizsgálat. A minimális számú lépésből megoldott feladatok száma négyről nyolcra növekedett. Ez a vizsgálat végrehajtó funkciók állapotát tükrözi.

A depresszió becslőskálákat a kezelés előtti napon és a kezelés napján a gyógyszer beadását követően nyolc órával is felvettük, azzal a céllal, hogy képet nyerjünk a ketamin gyors hatáskezdetéről. A kezelést megelőző hetekben, a fix dózisú antidepresszívum adás mellett becslőskálákon érdemi javulás nem történt. A gyógyszer beadását követően két nappal a beteg HAM-D-21 skáláján a pontszám a beadás előtti 27-ről 22-re csökkent, a HAM-A skálán 25-ről 19-re. A Beck-skálán az első két napon nem ábrázolódott javulás, ugyanakkor a pontszám 20-ról 14-re csökkent a beadást követő hat napon. A második gyógyszerbeadást követően tovább csökkentek a becslőskálák pontszámai a kiindulási értékkel összevetve: a HAM-D-21 27-ről 8-ra, a HAM-A 25-ről 6-ra, a Beck-skála 20-ról 9-re csökkent az exmisszió idejében elvégzett vizsgálatok szerint.



1. ábra. A HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála), a HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála), a Beck Depresszió Kérdőív változásai a kezelés során. Szaggatott vonallal jelöltük a ketamin beadását



2. ábra. A HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale 21 items, 21 elemű Hamilton Depresszió Skála), a HAM-A (Hamilton Anxiety Scale, Hamilton Szorongás Skála), a Beck Depresszió Kérdőív változásai az aktív ketaminkezelés során. Szaggatott vonallal jelöltük a ketamin beadását

Diszkusszió

A gyógyszer beadását követően tapasztalt pontszámcsökkenés a becslőskálákon meggyőző mértékű volt, tekintetbe véve a tényt, hogy a beteg állapotát érdemben nem tudtuk javítani két hónapos kombinált antidepresszív terápia mellett. A grafikonokról leolvasható, hogy az állapotjavulás már a

beadás napján jelentkezik. A vizsgálatban pontozóként részt vevő pszichológus meglátása szerint elsősorban a szorongás, a meglassultság mérséklődése, valamint a gátolt, réveteg viselkedés oldódása volt a leginkább szembetűnő változás. Jelen vizsgálatunk fontossága abban rejlik, hogy hazai viszonyok között tudtuk reprodukálni a ketamin gyors antidepresszív hatását. Érdekes megjegyezni, hogy az eljárást egy olyan terápiarezisztens depressziós beteg esetében alkalmaztuk eredményesen, ahol a következő logikus kezelési megoldás az ECT lett volna. A gyógyszer beadása során nem észleltünk nemkívánatos eseményt, a ketamin beadásához kapcsolódó enyhe fokú disszociatív állapot rövid időn belül megszűnt.

A ketamin beadása összevetve az ECT-vel kisebb fiziológiai tehernek teszi ki a beteget, mert nem valósul meg a szó szoros értelmében vett narokízis, és ritkábban kell alkalmazni a kezelést, ez által idősebb betegekben is könnyebben hozza meg a kezelő pszichiáter a döntést a ketaminkezelés javára. Megállapítható, hogy a 0,5 mg/ttkg ketamin beadása mellett súlyos fokú, terápiarezisztens, depressziós beteg esetében gyors javulást tudunk elér-

ni, biztonságos eljárással, gyakorlatilag tartós melléhatások nélkül. Nemzetközi publikációk több alkalommal, nagyobb esetszámmal vizsgálták a ketamin hatását depresszióban, emiatt jelen munkák limitáló tényezőjeként értelmezhető, hogy egy beteg esetét dolgoztuk föl. A jövő feladata, hogy a gyógyszer használatát megismételjük, valamint egy kettős vak, kontrollált vizsgálattal hazai viszonyok között is bizonyítsuk egyértelmű hatékonyságát. Ezáltal lehetőséget teremthetünk, hogy az eljárást az egészségügyi döntéshozók érdemesnek lássák arra, hogy szerves része legyen a magyar pszichiátriai ellátás eszköztárának.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak dr. Szentkereszty Zoltán főorvos úrnak, valamint a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztálya orvosainak, akik segítő közreműködése nélkül ez a tanulmány nem valósulhatott volna meg.

Ezen tanulmány a Nemzeti Agykutatói Projekt (KTIA_NAP_13-1-2013-0001) támogatásával valósult meg.

IRODALOM

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003;289:3095-105. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.23.3095>
2. World Health Organization. Fact sheet N°369 October 2012.
3. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996;19:179-200. [http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70283-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70283-5)
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, 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. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
5. Harrison NL, Simmonds MA. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. Br J Pharmacol 1985;84:381-91. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb12922.x>
6. Green SM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation in children. Ann Emerg Med 2004;44:460-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.06.006>
7. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. Ann Emerg Med 2011;57:449-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.11.030>
8. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: Implications for the pharmacotherapy of depression. Pharmacopsychiatry 1996;29:23-6. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979537>
9. Papp M, Moryl E. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. Eur J Pharmacol 1994;263:1-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)90516-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(94)90516-9)
10. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 2000;47:351-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
11. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG, et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:1155-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.03.019>
12. Murrugh JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2013;170:1134-42. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
13. Pszichiátriai Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Unipoláris depressziók, 2008.
14. Price RB, Iosifescu DV, Murrugh JW, Chang LC, AL Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2014;31:335-43. <http://dx.doi.org/10.1002/da.22253>
15. Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Számítógépes neurológiai vizsgálati programcsomag (CANTAB) magyarországi validálása. Psychiatr Hung 2001;16:121-30.