

Anja Tomašević¹, Rok Tavčar²

Ketamin kot možen način zdravljenja odpornih depresij

The Use of Ketamine Therapy in Treatment-Resistant Depression

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: depresija, odporna depresija, glutamat, ketamin, samomorilnost

Do sedaj so bile terapevtske možnosti zdravljenja depresije omejene večinoma na anti-depresive, ki vplivajo na delovanje biogenih aminov (serotonin, dopamin, noradrenalin). Kljub uspešnosti na področju zdravljenja depresij pa imajo trenutni antidepressivi nekaj pomanjkljivosti. Glavna problema takega zdravljenja sta počasen začetek delovanja terapije in omejitve uspešnosti zdravljenja pri določenih bolnikih s t. i. odpornimi oblikami depresije. Glutamatni sistem se pojavlja kot nova obetavna tarča v razvoju antidepressivne terapije. V tem preglednem članku obravnavamo nekaj že opravljenih študij, ki so poskušale dokazati potencial zdravljenja depresije s pomočjo antagonistov receptorjev za N-metil-D-aspartat – ketamina. Študije so se osredotočale na hitrost začetka antidepressivnega delovanja ketamina, dolžino trajanja, možne stranske učinke in predvsem uspešnost zdravljenja pri odpornih oblikah depresije.

ABSTRACT

KEY WORDS: depression, treatment-resistant depression, glutamate, ketamine, suicidal ideation

Current therapeutic options for treating depression are limited to use of antidepressants that target the monoamine system (serotonin, dopamine, epinephrine). Despite their effectiveness in treating depression, they have several downsides. The main problems are that they require weeks, sometimes months to reach their maximum efficacy and have limited effect in certain patients with treatment-resistant depression. Glutamate receptors are emerging as a new promising target for future antidepressant drugs. In this article we will discuss the potential of treating depression with an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist – ketamine. The studies we review have focused on ketamine's fast effect on treating depression symptoms, length of its effect, adverse effects, and efficacy of treating treatment-resistant depression.

¹ Anja Tomašević, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1000 Ljubljana; anja.tomasevic@gmail.com

² Prof. dr. Rok Tavčar, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Studenc 48, 1000 Ljubljana

UVOD

Depresija je motnja, ki se kaže z znižanim razpoloženjem, pomanjkanjem energije in aktivnosti, nezmožnostjo občutka ugodja ter izgubo zanimanja, interesov in koncentracije. Tem simptomom so lahko pridružene tudi motnje spanja in spremembe v apetitu ter spolnosti. Veliko bolnikov trpi za občutkom manjvrednosti in nizko samopodobo. Pojavnost depresije je visoka, na novo zbolijo 80–200/100.000 prebivalcev na leto pri moških, pri ženskah pa 250–7.800/100.000 prebivalk na leto (1). Prav zato v zahodnem svetu depresija velja za glavni vzrok nezmožnosti za delo med mladim prebivalstvom, starim 15–44 let (2).

Farmakoterapija depresij se je do zdaj osredotočala skoraj izključno na delovanje biogenih aminov (serotonin, noradrenalin in dopamin). Triciklični antidepresivi in zaviralci monoaminoooksidaze so bili prvi izmed teh antidepresivov, kasneje pa se je razvoj antidepresivov odvijal v smeri iskanja bolj receptorsko specifičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci serotonina in novejši atipični antidepresivi. Pri novejših antidepresivih se je zaradi večje specifičnosti uspešno zmanjšalo število stranskih učinkov, medtem ko se sama učinkovitost učinkovin ni dosti spremenila (3).

Še vedno ostaja okoli 30 % bolnikov z depresijo, ki se ne odziva na zdravljenje z zdravili (4). Pri teh bolnikih govorimo o na zdravljenje neodzivni depresiji (angl. *treatment-resistant depression*, TRD). TRD je vsaka depresija, pri kateri ni odziva na ustrezno zdravljenje z dvema ali več antidepresivi različnih razredov (1). TRD se zdravi z večkratno terapijo različnih vrst antidepresivov, s kombiniranjem antidepresivov z drugimi vrstami zdravil (npr. z litijem, antipsihotiki, s ščitničnimi hormoni) in z uporabo drugih vrst terapije, kot sta elektrokonvulzivna terapija (EKT) in draženje globokih možganskih struktur (angl. *deep brain stimulation*, DBS) (4).

Drugi problem antidepresivov, ki so trenutno na trgu, je v tem, da potrebujejo

nekaj tednov, da dosežejo svoj maksimalni terapevtski učinek. Pravzaprav je prvih 9 dni po uvedbi antidepresivne terapije tveganje za samomor višje kot pred uvedbo terapije (5).

Pri pregledovanju možganov bolnikov z veliko depresivno motnjo in bolnikov s TRD z magnetnoresonančno spektroskopijo so ugotovili specifične regionalne abnormalnosti v koncentracijah glutamata, glutamina in γ -aminomaslene kisline (GABA), ki pa so bile pri TRD toliko bolj izražene (6, 7).

FARMAKOLOGIJA KETAMINA

Ketamin je nekompetitivni antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA). Zavira izločanje ekscitatornega nevrottransmiterja glutamata, ki igra pomembno vlogo pri razvoju in plastičnosti živčevja. Oba ketaminova enantiomera S (+) in R (-) sta biološko aktivna, vendar imata različno afiniteto do NMDA receptorjev. S (+) ima večjo biološko potentnost, kar se odraža z nižjim nivojem koncentracije v plazmi ob koncu uspešne anestezije (8). Administracija ketamina je lahko oralna, intravenozna (i. v.), intramuskularna (i. m.), rektalna, sublingvalna, intranazalna in topikalna. Predsystemske presnovo oralno zaužitega ketamina v jetrih izvajajo encimi skupine citokrom P450. Metabolit norketamin je sicer manj potenten, vendar dosega v plazmi do trikrat višjo koncentracijo kot nemetaboliziran ketamin. Biološka uporabnost je najvišja ob i. v. aplikaciji (99–100 %), nekoliko manjša ob i. m. aplikaciji (93 %), še nižja pri intranazalni (25–50 %) in najnižja pri oralni aplikaciji (20 %) zaradi slabe absorpcije preko črevesne stene (9).

UPORABA KETAMINA

Ketamin je zelo uporaben v urgentni medicini kot disociativni anestetik in analgetik, predvsem v prehospitalni obravnavi. Uporablja se pri sedaciji/anesteziji in analgeziji šokiranih bolnikov, za anal-

gezijo in sedacijo pri opravljanju posegov, kot alternativa opiatom ter v paliativni oskrbi. Infuzije ketamina so se izkazale za uspešne pri zdravljenju odpornih oblik bolečinskih sindromov kot monoterapija oziroma v kombinaciji z opiatnimi analgetiki (10, 11).

KLINIČNE ŠTUDIJE VPLIVA KETAMINA NA PACIENTE Z DEPRESIJO

Enkratne intravenske aplikacije

Berman in sodelavci so bili med prvimi, ki so testirali vpliv enkratnega odmerka i. v. ketamina na izboljšanje počutja pacientov z diagnozo velike depresivne motnje. V dvojno slepi raziskavi je sodelovalo 7 pacientov, ki so izmenično prejeli i. v. infuzijo placeba (fiziološke raztopine (FR)) in raztopine ketaminijevega hidroklorida v skupnem odmerku 0,5 mg/kg v 40 minutah. Pred aplikacijo ketamina so pacientom izmerili nivo depresivne simptomatike s pomočjo Hamiltonove lestvice depresije (angl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). Ob ponovnih meritvah HDRS, ki so bile opravljene 4 ure po aplikaciji, so izmerili občutno nižje rezultate depresivnih simptomov pri tistih pacientih, ki so prejeli raztopino ketamina, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Uspešen odgovor na aplikacijo, ki je bil definiran s HDRS rezultatom < 50 % od tistega izmerjenega pred aplikacijo ketamina, je trajal najmanj 3 dni. Rezultati so se pri večini udeležencev vrnili na izhodiščno vrednost 1–2 tedna po aplikaciji (12).

Bermanovo študijo so Zarate in sodelavci ponovili na večjem številu pacientov z diagnozo TRD (18 bolnikov, raziskavo jih je dokončalo 16). Tudi pri bolnikih s TRD so prišli do podobnih rezultatov, s hitrim znižanjem simptomov depresije (opazni rezultati so bili izmerjeni že po 110 minutah) in dolgotrajnim učinkom – 3 dni po aplikaciji so bili pacienti še vedno v remisiji (13).

Ibrahim in sodelavci so svojo verzijo študije z enakimi odmerki ketamina izvedli na skupini bolnikov s TRD, ki je bila neodzivna na zdravljenje z EKT (17 sodelujočih), in skupini pacientov s TRD, ki do sedaj še ni bila izpostavljena EKT (23 sodelujočih). Pri obeh skupinah so izmerili hiter odziv na aplikacijo ketamina že 230 minut po infuziji in izmerili občutno ter med skupinama primerljivo znižanje depresivne simptomatike (14).

Večkratne intravenske aplikacije

Zaradi uspešnosti enkratnega IV odmerka ketamina so Rot in sodelavci želeli preizkusiti učinkovitost večkratne aplikacije. V študiji so 10 pacientom s TRD, ki so bili neodzivni na povprečno 8 različnih antidepresivov, aplicirali 6 odmerkov raztopine ketamina, enake tistim iz predhodnih študij. Za merjenje zmanjšanja depresivne simptomatike so uporabili Montgomery-Åsbergovo lestvico depresije (angl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS). Tisti pacienti, ki so 24 ur po prvi aplikaciji ketamina dosegli remisijo simptomov po MADRS, so bili ustrezni kandidati za nadaljnje aplikacije ketamina (9 pacientov). Ostalih 5 odmerkov so prejeli ambulantno znotraj 12 dni od prejema prve infuzije. Kontrole stanja pacientov so potekale dvakrat na teden, 4 tedne, oziroma do relapsa depresivne simptomatike (definiran z MADRS oceno > 50 % glede na oceno pred aplikacijo zdravila). Ponoven pojav simptomov je v povprečno 19 dneh doživelo 8 od 9 bolnikov, 1 bolnik pa je ostal brez hujše depresivne simptomatike več kot 3 mesece.

Večkratne aplikacije ketamina so pri nekaterih pacientih povzročile pojav minimalnih psihotičnih simptomov, izmerjenih s kratko psihiatrično ocenjevalno lestvico (angl. *Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS). Trije bolniki so poročali o opazni, vendar prehodni disociativni simptomatiki. Stranski učinki med in po infuziji ketamina pa so bili blagi (15).

Vpliv na samomorilnost

Price in sodelavci so poskušali klinične študije zdravljenja bolnikov s TRD s ketaminom prenesti na bolj specifičen problem – samomorilnost in možnosti hitrega zniževanja eksplicitne in implicitne samomorilne simptomatike. Opravljeni sta bili dve študiji. V prvi je 26 pacientov s TRD prejelo enkratni odmerek ketamina (0,5 mg/kg raztopine ketamina v FR). Eksplicitne samomorilne težnje pacientov z MADRS so bile testirane 2 uri pred aplikacijo in 24 ur po njej. Testiranje za implicitno samomorilno mišljenje z računalniškim testom, imenovanim implicitni test asociacij (angl. *Implicit Association Test*, IAT), je naknadno opravilo še 10 pacientov. Rezultati MADRS so bili 24 ur po infuziji ketamina nižji za povprečno 2,08 točke na točkovni lestvici 0–6, od tega je 81 % pacientov prejelo oceno 0. Po aplikaciji ketamina so bile uspešno znižane tudi implicitne asociacije. V drugi študiji so preizkusili uspešnost večkratnih aplikacij ketamina na znižanje samomorilnosti. Rezultati MADRS so pri pacientih ostali znižani 12 dni (16).

Diazgranados in sodelavci so v podobni študiji na 33 pacientih z diagnozo depresije merili učinek enkratne i. v. aplikacije ketamina na obseg pacientove depresivne simptomatike in samomorilnih misli z lestvicami MADRS, HDRS, z lestvico samomorilnih misli (angl. *Scale for Suicide Ideation*, SSI) in z Beckovo lestvico depresije (angl. *Beck Depression Inventory*, BDI). Izboljšanje depresivne simptomatike in zmanjšan obseg samomorilnih misli so zabeležili 40 minut po infuziji ketamina, učinek je trajal približno 4 ure (17).

Obe zgoraj omenjeni študiji sta bili opravljene na pacientih, ki niso bili akutno ogroženi zaradi svoje samomorilne simptomatike, zato so bile meritve v omenjenih študijah bolj odraz izboljšanja kroničnih samomorilnih teženj kot zmanjšanja akutne samomorilnosti.

Larkin in Beautrais sta svojo študijo izvedla v urgentni ambulanti, kjer sta preiz-

kušala vpliv ketamina na paciente, ki so bili pripeljeni v urgentno oskrbo zaradi akutne samomorilne ogroženosti. 14 pacientov je prejelo 0,2 mg/kg telesne teže v bolusu v 1–2 minutah. Z MADRS je bil izmerjen tako akutni antidepresivni kot učinek na samomorilnost bolusa ketamina. Že 40 minut po aplikaciji ketamina je pri vseh udeležencih prišlo do občutnega zmanjšanja akutne samomorilnosti, antidepresivni učinek ketamina pa je bil izmerjen po približno 80 minutah. Zmanjšanje akutne samomorilne ogroženosti je trajalo več kot 10 dni (18).

ALTERNATIVNE MOŽNOSTI APLIKACIJE

Vse do sedaj omenjene študije so se osredotočale predvsem na delovanje i. v. aplikacij ketamina. Nekaj drugih študij pa se je posvetilo možnostim alternativnih poti aplikacije ketamina, ki bi bile uporabnikom bolj prijazne in dostopne.

Oralna aplikacija

Kljub zgolj 20 % biološki aktivnosti oralno zaužitega ketamina bi bila ta oblika aplikacije veliko lažja in bolj varna za same uporabnike, ki bi ketamin v obliki tablet ali kapsul lahko zaužili sami doma, poleg tega pa tudi manj obremenjujoča za zdravstvene delavce. Irwin in Iglewicz sta v svoji študiji preizkusila učinkovitost oralne administracije 0,5 mg/kg ketamina dnevno, 28 dni, pri paliativnih pacientih. Študijo je pričelo 14 pacientov s simptomi depresije in anksioznosti, izmerjenih z lestvico bolnišnične anksioznosti in depresije (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), zaključilo pa 8 (4 pacienti so odstopili po 14 dneh zaradi neodzivnosti na terapijo, 2 pa zaradi sprememb v psihičnem in fizičnem stanju, nepovezanih z administracijo ketamina). Vseh 8 udeležencev, ki je študijo dokončalo, je beležilo merljivo znižanje simptomov depresije in anksioznosti na HADS. Kljub temu, da je šlo za paliativne paciente, je bil pojav stranskih učinkov

relativno majhen (diareja, nespečnost, atak-sija) (19).

Intranazalna aplikacija

Lapidus in sodelavci so pri 20 pacientih z depresijo izvedli dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo, kjer so sodelujoči prejeli bodisi 50 mg intranazalnega ketamina bodisi FR. Po 24 urah so s pomočjo MADRS izmerili zmanjšanje simptomov depresije pri pacientih, ki so prejeli ketamin (20). Stranski učinki in vpliv intranazalnega ketamina na hemodinamsko stabilnost pacientov so bili veliko manjši kot pri i. v. aplikaciji, vendar je bila manjša tudi učinkovitost intranazalne aplikacije (21).

VARNOST IN STRANSKI UČINKI KETAMINA

Ketamin je že več kot 50 let uspešen in učinkovit disociativen anestetik in analgetik. Na področju nevropsihatrije je bila leta 2007 opravljena študija, kjer so Perry in sodelavci opazovali stranske učinke in vplive večkratnih subanestetičnih odmerkov ketamina na psihični status. Od 450 sodelujočih so spremembe v psihičnem statusu opazili zgolj pri 10, in sicer so se nekateri stranski učinki kot npr. močna sedacija in akutna disforija pojavili med samo aplikacijo infuzije in izzveneli do konca dneva. Le trije sodelujoči so zabeležili dolgotrajnejše stranske učinke, kot so utrujenost, slabost, glavobol, nočne more/žive sanje, in sicer več tednov po infuziji. Pri nobenemu od sodelujočih se ni razvila odvisnost oziroma želja po zlorabi ketamina (22).

Redna uporaba ketamina naj bi vplivala na posameznikove spominske sposobnosti. Pravzaprav naj bi imel že enkratni odmerek negativen vpliv na delovni, epizodični in semantični spomin pri zdravih posameznikih, vendar je učinek zgolj kratkotrajen in naj bi izzvenel po treh dneh (23, 24). Študija na rekreativnih uporabnikih ketamina, tako rednih kot tistih, ki so ketamin jemali zgolj občasno, pa naj bi pod-

prla dokaze živalskih študij o negativnem vplivu blokatorjev NMDA receptorjev na spominske sposobnosti, ki je ob redni kronični uporabi dolgotrajen (24). Vseeno se je treba zavedati, da so v študijah z rekreativnimi uporabniki ketamina v večini vključeni posamezniki, ki uporabljajo več kot zgolj eno vrsto psihoaktivnih snovi, zato je vplive na spominske sposobnosti težko pripisati izključno uporabi ketamina.

ZAKLJUČEK

Ketamin in ostali antagonisti NMDA receptorjev se kažejo kot obetavna alternativa že obstoječim antidepressivom, s prednostjo predvsem pri hitrem nastopu terapevtskega učinka in odzivnosti pri bolnikih z odpor-nimi oblikami depresije. Večina omenjenih študij je bila opravljena na veliko premajhnem številu posameznikov, da bi lahko iz njih sklepali o dejanski učinkovitosti zdravljenja večje populacije. Zaradi majhnega števila študij so omejeni tudi podatki glede dolgoročne učinkovitosti zdravljenja depresije s ketaminom in obsežnostjo neželenih učinkov. Študije kažejo učinkovitost predvsem v smislu akutnega izboljšanja depresivnih simptomov po enkratni aplikaciji ketamina, vendar so učinki kratkotrajni. Večkratne aplikacije ketamina pa kažejo le delno učinkovitost, zato se odpira pomembno vprašanje, kako doseči dolgotrajen antidepressiven učinek ketamina. Ena izmed obetavnih možnosti je iskanje alternativnih poti aplikacije ketamina, ki bi potencialno lahko vplivale na dolgotrajnejšo zmanjšanje depresivne simptomatike. Večina študij se namreč poslužuje i. v. aplikacije ketamina, ki sicer dosega zelo hiter, a kratkotrajen učinek. Ravno ta hiter nastop delovanja nakazuje možnost uporabe ketamina v akutni fazi zdravljenja depresije, zlasti pri akutno samomorilno ogroženih pacientih, kjer je hitro in uspešno zdravljenje življenjskega pomena. Potrebne bodo tudi nadaljnje študije, ki bi pokazale, ali je mogoče akutno izboljšanje depresivne simptomatike

oz. zmanjšanja samomorilnih misli dolgoročno ohraniti s pomočjo kombiniranja ketamina in drugih psihofarmakoloških in psihosocialnih intervencij. Potrebne bodo nadaljnje raziskave glede možnosti zdravljenja TRD s ketaminom kot monoterapijo ali kombinirano terapijo z EKT, saj nekatere študije kažejo pomembno zmanjšanje

depresivne simptomatike po i. v. aplikaciji ketamina pri pacientih s TRD, ki se na druge oblike zdravljenja niso odzvali. Ketamin torej ponuja veliko možnosti za razvoj zdravljenja različnih oblik depresij, vendar bodo nadaljnje raziskave pokazale dejanski obseg njegovih terapevtskih zmožnosti.

LITERATURA

1. Pregelj P, Kores-Plesničar B, Tomori M, et al. Psihijatrija. Ljubljana: Psihijatrična klinika; 2013.
2. Sayers J. The world health report 2001 – Mental health: new understanding, new hope. *Bull World Health Organ.* 2001; 79 (11): 1085.
3. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015; 6 (3): 97–114.
4. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 369–88.
5. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004; 292 (3): 338–43.
6. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7 (5): 426–37.
7. Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2009; 65 (9): 792–800.
8. White PF, Ham J, Way WL, et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology.* 1980; 52 (3): 231–9.
9. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci.* 1982; 71 (5): 539–42.
10. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004; 99 (2): 482–95.
11. Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11 (14): 2417–29.
12. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000; 47 (4): 351–4.
13. 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): 856–64.
14. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, 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 (4): 1155–9.
15. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67 (2): 139–45.
16. Price RB, Nock MK, Charney 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.
17. Diazgranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71 (12): 1605–11.
18. Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (8): 1127–31.

19. Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen RA, et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat Med.* 2013; 16 (8): 958–65.
20. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2014; 76 (12): 970–6.
21. Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Ionescu DF, et al. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord.* 2014; 159: 56–61.
22. Perry EB Jr, Cramer JA, Cho HS, et al. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 192 (2): 253–60.
23. Morgan CJ, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction.* 2010; 105 (1): 121–33.
24. Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction.* 2001; 96 (5): 749–60.

Prispelo 27. 8. 2015