После обработки этих хроматограмм реактивом Драгендорфа, были обнаружены те же две полосы 3 и 4 оранжевого цвета (рис. 1-б).Спектральные кривые веществ пятой хроматографической группы совпадают со спектром золпидема. Спектральная кривая вещества четвёртой хроматографической группы аналогична спектру поглощения метаболита золпидема, выделенного из печени крыс.

Следовательно, из печени, почек и крови крыс выделен метаболит, который имеет одинаковые спектральные характеристики с нативным веществом, но отличается по хроматографической подвижности.

После проведения ТСХ-скрининга экстракта из легких и рассматривания хроматограммы в УФ-свете (254 нм) была обнаружена одна флюоресцирующая полоса в V хроматографической группе напротив стандарта золпидема, которая после последующей обработки реактивом Драгендорфа приобрела желто-оранжевый цвет. Метаболит золпидема в данном объекте обнаружен не был.

Количественное определение золпидема, выделенного из биологических объектов, проводили по стандарту. Оптическая плотность спиртового раствора золпидема, содержащего 10 мкг/мл, измеренная при 243 нм, равна 1,220 (линейность наблюдается от 0,625 до 10 мкг/мл). Данные экспериментов приведены в табл. 2.

Таким образом, результаты выполненных экспериментов показали, что описанная методика экстракционного выделения, идентификации и количественного определения золпидема применима для анализа посмертных образцов лабораторных животных.

Таблица 2. **Результаты определения золпидема в биологических объектах крыс**

Биологические объекты	Лабораторные животные					
	Крыса 1 (20 мг)		Крыса 2 (30 мг)		Крыса 3 (40 мг)	
	D	Выход (мкг)	D	Выход (мкг)	D	Выход (мкг)
Печень	0,562*	46,1	0,463*	37,9	0,399	16,4
Легкие	0,570	23,4	–	–	–	–
Почки	0,330	13,5	0,318	13,1	0,681	27,9
Кровь	0,817*			66,9		

Примечание:- сухие остатки растворяли в 10 мл спирта*

Литература:

1. Чепурная Г.П. Определение Z-препаратов в трупной крови// Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. - № 4.- С. 60-62.

2. Карташов В.А., Чепурная Г.П., Чернова Л.В. Изолирование и определение золпидема в ткани печени. Перспективы развития современной медицины // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2014. — С. 128-131.

3. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ. Ч. 2: Методы исследования. Тонкослойная хроматография. – Майкоп: Качество, 2011. — 92 с.

Общеизвестные и новые аспекты в изучении кетамина (обзор зарубежных исследований)

Чуенкова Елена Александровна
Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан
(главный врач – Р.Ф. Гайфуллин)
Зиганшина Лилия Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор,
кафедра фундаментальной и клинической фармакологии
Казанский федеральный университет

Введение

1962 год официальная дата разработки в лаборатории Parke Davis Кельвином Стивенсом кетамина, анестетика короткого действия и сильнейшего галлюциногена. Профессор Эдвард Домино в 1965 после рекреационного использования кетамина описал его психоделические свойства: «искажение зрительного восприятия [39], звуков, иллюзорное отображение окружающей среды и себя в ней», и ввел термин «диссоциативная анестезия». Применяется с 1969 года в виде кетамина гидрохлорида. Вследствие его уникальных фармакологических свойств массово использовался во время войны во Вьетнаме в качестве «полевого» анестетика [12].

Получил широкое распространение с конца 1970-х годов в среде последователей хиппи движения и психоделических практик в силу выраженного галлюциногенного эффекта, в 1990-х это распространенный, дешевый и доступный клубный наркотик, с 1999 года становится контролируемым веществом в Америке - список III [10]. В России постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" отнесен к категории учета класса А [3].

На сегодняшний день широко обсуждается ужесточение принципов наркополитики в отношении кетамина. Виллем Шолтен, руководитель экспертной группы Международного комитета по контролю над наркотиками, сообщает, 13 марта 2015 года было рассмотрено предложение Китая о внесении кетамина в список I Конвенции ООН о психотропных веществах. Изменение не было принято, что было аргументировано жизненной необходимостью применения кетамина в экстренных ситуациях (таких как, например, кесарево сечение), при проведении амбула-

торных, малоинвазивных оперативных вмешательствах, особенно в труднодоступных районах развивающихся стран не располагающих возможностью использования других препаратов. Но, более 50 стран усилили контроль за использованием кетамина в своем национальном законодательстве, как в самостоятельном виде международной конвенции о контроле за наркотиками [21].

Современное понимание механизма действия кетамина

Механизм действия кетамина обусловлен выраженным, избирательным подавляющим влиянием на ионные (кальциевые) токи, появляющиеся ввиду активации глутаматных NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов ассоциативной зоны таламуса и других структур головного мозга [1].

Показан значительный агонизм с рецепторами α-Амино-3-гидрокси-5-Метил-4-изоксазол Пропионовой кислоты (AMPA) и антагонизм с NMDA рецепторами, что, как предполагается, лежит в основе антидепрессивного эффекта субанестезирующих доз кетамина [16].

В модельных экспериментах на животных показано, что на фоне введения субанестезирующих доз кетамина происходит снижение дефицита возбуждающих постсинаптических токов, генерируемых в верхушечных дендритных шипиках пирамидальных клеток 5 слоя медиальной префронтальной коры. Продемонстрирована множественность локализации эффектов кетамина: усиление возбуждающих верхушечных постсинаптических токов во всех субрегионах медиальной префронтальной коры, передней части поясной извилины, прелимбальной и инфралимбарной областях. Усиление возбуждающих верхушечных постсинаптических токов, индуцированное гормонами стресса, присутствовало лишь в передней части поясной извилины и прелимбальной области, в то время как в инфралимбальной области, критической для подавления реакции на стресс, оставалось неизменным. Это, возможно, нивелирует гипотетическое непропорциональное отрицательное влияние клеток базальной миндалины при хроническом стрессе и депрессивных состояниях [28]. В экспериментах на животных показано воздействие кетамина на повсеместно распределенные в центральной нервной системе GPCR рецепторы, а так же на рецепторы обонятельных сенсорных нейронов [20], предполагается аналогичное воздействие на организм человека [40].

Проведенные на крысах доклинические исследования, при моделировании нейропатической боли, показали снижение гипералгезии и улучшение антиноцицептивного реагирования на опиоиды на фоне долговременной инфузии субанестезирующих доз кетамина совместно с применением опиоидов [29].

Изучено противовоспалительное действие препарата. Кетамин дозозависимо снижал уровень цитокиновых провоспалительных медиаторов; амфотерина (HMGB1), оксида азота, фактора некроза опухоли α и интерлейкина 1β и увеличивает экспрессию гемоксигеназы-1 макрофагами, активированными липополисахаридами, подавляет фосфорилирование и деградацию Iκ B-α киназу, стимулированную липополисахаридами ядерную транслокацию цитоплазматического фактора транскрипции (NF-kB p65) в макрофагах. Показано, что кетамин ингибирует высвобождение амфотерина (HMGB1) в стимулированных липополисахаридами макрофагах, этот эффект частично опосредован активацией Nrf2 / HO-1 антиоксидантного пути и подавлением транскрипции цитоплазматического фактора [37].

Особенности фармакокинетики, неблагоприятные лекарственные реакции и вариации клинического использования кетамина

Клинически подтвержденными эффектами кетамина являются: седация, анальгезия, выключение сознания и антидепрессивное действие [20]. Современными исследованиями установлено, что группа антагонистов глутаматных метаботропных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), (кетамин) и агонисты α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) обладают свойствами антидепрессантов [15].

В результате ретроспективного анализа данных службы Скорой помощи штата Виктория (Австралия) за год (2012 - 2013), полученных от 1519 пациентов, транспортированных вертолетом с оказанием неотложной помощи на догоспитальном этапе фельдшерами, выявлено, что кетамин вводили одной пятой части всех пациентов с травматическими поражениями. Отмечалось снижение числа пострадавших с крайне интенсивной болью с 33,8 до 3,2%; клинически значимое снижение боли было достигнуто у 87%; летальность после крупных травм была снижена на 7,6% [7].

Кетамин применяется в субанестезирующих дозах для лечения острой боли [31], хронической боли (в виде S-кетамина) [18], для дальнейшего обезболивания после проведения спиномозговой анестезии, в том числе у детей [4], его рассматривают как более безопасную альтернативу опиоидам [34].

В то же время, при проведении четырех рандомизированных клинических исследований, включающих 428 пациента не было обнаружено четких доказательств ни для опровержения, ни для обоснования применения субанестезирующих доз кетамина для терапии острой боли [36]. Это, вероятно, объясняется большой вариабельностью реакций на введение препарата из-за различий концентрации в плазме. К настоящему времени установлено, что кетамин подвергается биотрансформации в печени с образованием менее активного норкетамина, а затем до водорастворимых соединений [2].

Недавними исследованиями in vitro было показано, что полиморфная аллель CYP2B6*6 отвечает за выраженное замедление метаболизма кетамина. Клиническое исследование, проведенное у 49 пациентов с хронической болью, продемонстрировало уменьшение скорости метаболизма кетамина у пациентов, имеющих CYP2B6*6 аллель, приводящее к увеличению его концентрации в плазме, что могло быть связано с более высокой частотой побочных эффектов [26].

Широко известны отрицательные эффекты кетамина; бред, галлюцинации, часто устрашающего характера, вплоть до развития психоза в послеоперационном периоде. Но, практика анестезиологического обеспечения амбулаторных вмешательств показала, что введение низких доз кетамина в сочетании с мидазоламом, пропофолом и фентанилом при проведении амбулаторной колоноскопии вызывало более быстрый и качественный седативный эффект, на фоне более стабильной гемодинамики, приводило к уменьшению числа нежелательных лекарственных реакций, сокращению времени постнаркозной реабилитации и к снижению потребности в пропофоле [38].

Рандомизированное исследование, проведенное в штате Джорджия, включившее 100 пациентов в возрасте от 20

до 60 лет, перенесших интубацию трахеи при проведении общей анестезии показало, что распыление небулайзером кетамина (50 мг в 4 мл физиологического раствора в течение 15 минут) значительно ослабляло частоту и тяжесть послеоперационной боли в горле, развивающейся у 21-65% пациентов, особенно в раннем послеоперационном периоде, без каких-либо побочных эффектов [5].

Преимущества катемина были также продемонстрированы результатами рандомизированного исследования, проведенного у 90 пациентов (в возрасте 4-10 лет) по хирургической коррекции косоглазия, нередко сопровождающейся развитием выраженной брадиаритмии вплоть до остановки сердечной деятельности вследствие окулокардиального рефлекса. Это исследование показало, что индукция кетамином предотвращает развитие этого грозного осложнения, надежнее и безопаснее, чем введение атропина [17].

Проведенный в 2013 году систематический обзор с мета-анализом результатов клинических испытаний показал, что антидепрессивный эффект кетамина выражен, статистически значим, характеризуется быстрым развитием и хорошей переносимостью [25]. Отмечена также потенциальная роль кетамина как бустера стандартной терапии эмоциональных расстройств [30]. Описан опыт ежедневного приема кетамина (1-3 грамма) в течение 5 лет человеком, длительно страдавшем зависимостью от психоактивных веществ. Результатом приема кетамина был выраженный антидепрессивный эффект и снижение тяги к алкоголю, после отмены кетамина отсутствовали проявления абстинентного синдрома, как и какие-либо когнитивные дефициты [27]. Клинические исследования кетамина демонстрируют на фоне минимальных и краткосрочных побочных эффектов не только быстрое и эффективное лечение депрессии, но и снижение суицидальных мыслей [35]. Даже при лечении резистентной к имеющемуся на сегодняшний день арсеналу антидепрессантов кетамин показал быстро развивающиеся и выраженные антидепрессивные свойства: после однократной внуривенной инфузии кетамина 64% пациентов сообщили о меньшем числе симптомов депрессии в течение одного дня по сравнению с 28% пациентов в группе, получавших мидазолам [13]. Этот эффект кетамина сопровождался психомиметическими эффектами, что, несомненно, требует дальнейшего изучения [33].

В течение последних двух лет появились сообщения об увеличении числа молодых людей, использующих кетамин для приобретения психоделического опыта, в развлекательных целях при проведении клубных вечеринок ввиду его выраженного галлюциногенного эффекта [22].

Проведение мониторинга на национальном уровне в Соединенных штатах Америки показало, что почти 3% учащихся 12-го класса использовали кетамин в 2002 году [24].

Немедикаментозное использование кетамина нередко влечет за собой появление проблем мочевыводящей системы; частые, болезненные мочеиспускания, дизурия, гематурия, недержание мочи, вплоть до развития почечной недостаточности, порой необратимого характера [19]. Эти эффекты кетамина подтверждены в исследованиях на крысах. При длительном введении высоких доз кетамина (в течение 3-х месяцев) выявлены уменьшение массы тела, развитие поведенческих признаков наркомании, дисфункции и повреждения эпителия мочевого пузыря, усиленный апоптоз в тканях мочевого пузыря, индукция экспрессии Bax, цитохрома С и каспазы-3, ингибирование экспрессии цитоплазматического фактора транскрипции NF-kB и регулятора апоптоза Bcl-2 [41].

В Кокрейновской Библиотеке систематических обзоров приводятся следующие доказательства эффективности кетамина при различных клинических случаях.

В результате тридцати семи рандомизированных клинических исследований (2240 пациентов) было установлено, что субанестезирующие дозы кетамина отчетливо снижали потребность в анальгезии морфином в раннем послеоперационном периоде (первые 24 часа после операции), а также приводили к уменьшению послеоперационной тошноты и рвоты. Побочные эффекты отсутствовали или были невыраженными [9]. Продолжаются исследования эффективности применения сочетания морфина и кетамина для купирования боли у онкологических пациентов; два небольших исследования показывают эффективность этой комбинации, но данных недостаточно для окончательных выводов и требуется проведение дополнительных исследований [8].

Основываясь на наличии бронхолитических свойств кетамина дискутируется возможность его применения для купирования резистентных к стандартной терапии тяжелых приступов бронхиальной астмы. Приводится одно исследование доказывающее эффективность применения кетамина для купирования острого тяжелого бронхоспазма у детей при обострении бронхиальной астмы, что, безусловно, подчеркивает необходимость дальнейшего изучения этого направления применения кетамина [23].

Был выполнен масштабный мета-анализ 40 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по профилактике развития хронической послеоперационной боли, включивший в себя применение препаратов различных фармакологических групп; внутривенное введение кетамина (14 РКИ), таблетированный габапентин (10 РКИ), таблетированный прегабалин (5 РКИ), нестероидные противовоспалительные средства (3 РКИ), внутривенное введение стероидов (3 РКИ), таблетированные N метил-D-аспартат (NMDA) блокаторы (3 РКИ), таблетированный мексилетин (2 РКИ), внутривенное введение фентанила (1 РКИ), внутривенное введение лидокаина (1 РКИ), таблетированный венлафаксин (1 РКИ) и вдыхание паров закиси азота (1 РКИ). Отмечено небольшое, но статистически значимое снижение уровня развития хронической боли после операции на фоне применения кетамина, но не габапентина или прегабалина. Хотя ограниченность группы (<100 участников) не позволяет сделать окончательные выводы в отсутствии возможности нивелирования завышения эффекта ввиду малочисленности выборки [11].

С момента широкого внедрения в педиатрическую практику анестезии ингаляционным анестетиком севофлюраном известны достаточно частые послеоперационные расстройства поведения проявляющиеся ажитацией и бредом пациента в момент пробуждения и ближайшие 30 минут. Проанализировано 158 исследований с участием 14 045 детей. Выводом стало; применение пропофола, галотана, альфа-2 агонистов (дексмедетомидина, клонидина), опиоидов (фентанила) и кетамина риск развития ажитации отчетливо снижался, доказательств влияния применения десфлурана, включения в премедикацию мидазолама и родительского присутствия при пробуждении не было найдено, при уровене доказательности от умеренного до высокого. Требуется разработка мультимодального подхода для снижения риска развития осложнений в процессе постнаркозной реабилитации [14].

Приводятся исследования низкого уровня доказательности о возможности применения ежедневно внутривенных инфузий кетамина, для лечения боли при комплексном региональном болевом синдроме. Изучение потенциальной возможности применения кетамина в этой области имеет жизненно-важное значение и является необходимым в современных условиях [32]. В настоящее время так же существует неясность в оптимизации фармакологической коррекции фантомных болей, развивающихся после ампутации конечностей. Морфин, габапентин, и кетамин кратковременно облегчали боль, но исследования были малочисленными и в данном вопросе требуется дальнейшее изучение [6].

Заключение

Дальнейшее изучение многочисленных свойств кетамина во всей многогранности его применения, оптимизации дозирования и особенностях метаболизма позволит внести неоценимый вклад в облегчение страданий миллионов людей.

Литература:

1. Большой справочник лекарственных средств/ под ред. Л. Е. Зиганшиной, В. К. Лепахина, В. И. Петрова, Р. У. Хабриева.–М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011.– с.2606-2608.
2. Рациональная фармакоанестезиология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Бунятян А.А., Мизикова В.М. М.: Литтера, 2006. – с.795.
3. Система ГАРАНТ информационно-правовой портал. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 [Электронный ресурс]: http://base.garant.ru/12112176/#ixzz3YRIantmo. (дата обращения: 26.06.2015).
4. Ahuja, S. Efficacy of caudal fentanyl and ketamine on post-operative pain and neuroendocrine stress response in children undergoing infraumbilical and perineal surgery: A pilot study. / S. Ahuja, S. Yadav, N .Joshi, S. Chaudhary, S.V. Madhu. // J. Anaesth. Clin. Pharmacol. –2015. – Jan-Mar –V.31 (1) – pp.104- 109.
5. Ahuja, V. Nebulized ketamine decreases incidence and severity of post-operative sore throat. / V. Ahuja, S. Mitra, R .Sarna. // Indian J Anaesth. –2015. – Jan –V.59 (1) – pp.37-42.
6. Alviar M.J.M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. / M.J.M. Alviar, T. Hale, M. Dungca // Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD006380. DOI: 10.1002/14651858.CD006380.pub2.
7. Andrew, E. Characteristics of Patients Transported by a Paramedic-staffed Helicopter Emergency Medical Service in Victoria, Australia. / E. Andrew, A. de Wit, B. Meadley, S .Cox, S .Bernard, K .Smith // Prehosp. Emerg. Care. –2015. – Feb– N 17.
8. Bell, R.F. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. / R.F. Bell, C. Eccleston, E.A. Kalso // Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003351. DOI: 10.1002/14651858.CD003351.pub2
9. Bell, R.F., Perioperative ketamine for acute postoperative pain. / J.B. Dahl, R.A .Moore, E.A. Kalso // Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004603. DOI: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
10. By Jo Macfarlane for MailOnline Updated: 11:34 GMT, 3 October 2010
11. Chaparro, L.E. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. / L.E. Chaparro, S. A .Smith, R. A. Moore, P.J .Wiffen, I. Gilron // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD008307. DOI: 10.1002/14651858.CD008307.pub2.
12. Chen, L. Follow Me Down the K-hole: Ketamine and Its Modern Applications. / L.Chen, T. Malek // Crit. Care. Nurs. – 2015. – Apr-Jun; 38(2) Q. 2015 211-6. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000064.
13. 'Club Drug' Ketamine Lifts Depression in Hours By Maia Szalavitz @maiasz May 22, 2013
14. Costi, D. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. / D. Costi, A.M. Cyna, S. Ahmed, K. Stephens, P. Strickland, J. Ellwood, J.N. Larsson, C .Chooi, L.L. Burgoyne, P. Middleton // Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
15. Deutschenbaur, L. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. / L. Deutschenbaur, J. Beck, A.Kiyhankhadiv, M. Mьhlhauser, S .Borgwardt, M .Walter, G .Hasler, D Sollberger, U.E. Lang. // Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. –2015. – Mar– N 4. pii: S0278-5846(15)00049-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.015.
16. El Iskandrani, K.S. Impact of subanesthetic doses of ketamine on AMPA-mediated responses in rats: An in vivo electrophysiological study on monoaminergic and glutamatergic neurons. / K.S. El Iskandrani, C.A. Oosterhof, M. El Mansari, P. Blier. // J.Psychopharmacol. –2015. – N 10. –pii: 0269881115573809.
17. Espahbodi, E. Ketamine or Atropine: Which One Better Prevents Oculocardiac Reflex during Eye Surgery? Prospective Randomized Clinical Trial. / Espahbodi E, Sanatkar M, Sadrossadat H, Darabi Vafsi ME, Azarshahin M, Shoroughi M. // Acta Med Iran. –2015. – Mar –V.53 (3) – pp.158-161.
18. Fanta, S. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. / S. Fanta, M. Kinnunen, J.T. Backman, E. Kalso // Eur. J. Clin. Pharmacol. –2015. – Apr –V71 (4) – pp.441- 447. doi: 10.1007/s00228-015-1826-y.
19. Follow us: @MailOnline on Twitter | DailyMail on Facebook Hospitals-battle-party-drug-Special-K-victims-weak-bladders.Read more: [Электронный ресурс]: http://www.dailymail.co.uk/news/article-1317191/ html#ixzz3TEx0cmpW (дата обращения: 18.12.2014).
20. Ho, J. Molecular recognition of ketamine by a subset of olfactory G protein-coupled receptors. / J.Ho, J.M. Perez-Aguilar , L. Gao, J.G. Saven, H. Matsunami, R.G. Eckenhoff. // Sci. Signal. – 2015. – Mar– 31(8) (370)ra33. doi: 10.1126/scisignal.2005912.
21. International Drug Policy Consortium. Ketamine secured for medical and veterinary use! [Электронный ресурс]: idpc.net/.../ketamine-secured-for-medical-and-veterinary-use. (дата обращения: 26.06.2015).

22. Jansen, K.L. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. / K.L. Jansen // J. Psychoactive Drugs. –2000. – Oct-Dec – V.32 (4) – pp.419-433.

23. Jat, K.R. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. / K.R. Jat, D. Chawla // Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD009293. DOI: 10.1002/14651858.CD009293.pub2.

24. Johnston, L.D., O'Malley, P.M., and Bachman, J.G. (2002). "Table 2: Trends in Annual and 30-Day Prevalence of Use of Various Drugs for Eight, Tenth, and Twelfth Graders." Monitoring the Future: 2002. Retrieved [Электронный ресурс] http://monitoringthefuture.org/data/02data/pr02t2.pdf. (дата обращения: 10.02.2003).

25. Lee, E.E. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. / E.E. Lee, M.P. Della Selva, A. Liu, S. Himelhoch. // Gen. Hosp. Psychiatry. –2015. – Mar-Apr – V.37 (2) – pp.178-184.

26. Li, Y. CYP2B6*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects. / Y. Li, K.A. Jackson, B. Slon, J.R. Hardy, M. Franco, L. William, P. Poon, J.K. Coller, M.R. Hutchinson, D.C. Currow, A.A. Somogyi. // Br J Clin Pharmacol. –2015. – Feb – N 22.

27. Liu, J.X. Intensive ketamine use for multiple years: A case report. / J.X Liu, E. Zerbo, S. Ross //Am J Addict. –2015. – V.24 (1) – pp.7-9.

28. Liu, R.J. Ketamine Strengthens CRF-Activated Amygdala Inputs to Basal Dendrites in mPFC layer V Pyramidal Cells in the Prelimbic but not Infralimbic Subregion, a Key Suppressor of Stress Responses. / R.J. Liu, K.T. Ota, S. Dutheil, R.S. Duman, G.K. Aghajanian. // Neuropsychopharmacology. –2015. – N 11.doi: 10.1038/npp.2015.70.

29. Mak, P. Long-Term Antihyperalgesic and Opioid-Sparing Effects of 5-Day Ketamine and Morphine Infusion ("Burst Ketamine") in Diabetic Neuropathic Rats. / P. Mak, J.H. Broadbear, A. Kolosov, C.S. Goodchild. // Pain Med. – 2015. – Mar– 20. doi: 10.1111/pme.12735.

30. Montes, J.M. Robust and sustained effect of ketamine infusions coadministered with conventional antidepressants in a patient with refractory major depression. / J.M .Montes, E. Lujõn, F. Pascual, J.M. Beleca, J.L. Perez-Santar, L.J. Irastorza, J.Saiz-Ruiz // Case Rep. Psychiatry. –2015. – V.8 (1) – pp.56-73.

31. Motov, S. Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. / S. Motov, B. Rockoff, V .Cohen, I .Pushkar, A .Likourezos, C. McKay, E. Soleyman-Zomalan, P. Homel, V. Terentiev, C. Fromm. // Ann. Emerg. Med. –2015. – Mar – N 26. pii: S0196-0644(15)00191-2.

32. O'Connell, N.E. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome- an overview of systematic reviews. / N.E. O'Connell, B.M. Wand, J. McAuley, L. Marston, G.L. Moseley // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD009416. DOI: 10.1002/14651858.CD009416.pub2.

33. Preskorn, S. Randomized Proof of Concept Trial of GLYX-13, an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Glycine Site Partial Agonist, in Major Depressive Disorder Nonresponsive to a Previous Antidepressant Agent. / S. Preskorn, M. Macaluso, D.O. Mehra, G. Zammit, J.R. Moskal, R.M. Burch //J. Psychiatr. Pract. –2015. – Mar– V.21 (2) – pp.140-149.

34. Rahmanian, M. The effect of low-dose intravenous ketamine on postoperative pain following cesarean section with spinal anesthesia: a randomized clinical trial. / M. Rahmanian, M. Leysi, A.A. Hemmati, M .Mirmohammadkhani. // Oman Med J. –2015. – Jan –V30 (1) – pp.11- 16.

35. Reinstatler, L. Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. / L. Reinstatler, N.A. Youssef // Drugs R. D. –2015. – V.15 (1) – pp.37-43.

36. Sin, B. The Use of Subdissociative-dose Ketamine for Acute Pain in the Emergency Department. / B. Sin, T. Ternas, S.M. Motov // Acad. Emerg. Med. –2015. – Mar –V22 (3) – pp.251- 277.

37. Tan, Y. Ketamine reduces LPS-induced HMGB1 via activation of the Nrf2/HO-1 pathway and NF-κ B suppression. / Y. Tan, Q. Wang, Y. She, X. Bi, B. Zhao// J. Trauma Acute Care Surg.–2015. – Apr –V78 (4) – pp.784-792.

38. Tuncali, B. Addition of low-dose ketamine to midazolam-fentanyl-propofol-based sedation for colonoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. / B. Tuncali, Y.O. Pekcan, A. Celebi, P. Zeyneloglu. //J. Clin. Anesth. –2015. – Mar – N 19. pii: S0952-8180(15)00073-2.

39. Van Loon, A.M. NMDA Receptor Antagonist Ketamine Distorts Object Recognition by Reducing Feedback to Early Visual Cortex. /A.M. Van Loon, J.J. Fahrenfort , B. van der Velde, P.B. Lirk , N.C. Vulink, M.W.Hollmann, H. Steven Scholte, V.A. Lamme. Cereb Cortex. // – 2015. – N 6. pii: bhv018.

40. Wolf, S. Does ketamine target olfactory receptors in the brain? / S.Wolf, H. Hatt, O.P. Ernst. // Sci. Signal. – 2015. – Mar– 31(8) (370):fs6. doi: 10.1126/scisignal.aab0600.

41. Wu, P. Involvement of mitochondrial pathway of apoptosis in urothelium in ketamine-associated urinary dysfunction. / P. Wu, Z. Shan, Q. Wang, J. Huang, S. Zheng // Am. J. Med. Sci. –2015. – Apr – V.349 (4) – pp.344-351.