

## تحمل وسلامة الكتامين في علاج الطنين

سمير رسمي شريفة\*

محمد نبوغ العوا\*\*

سفير حبيب\*\*\*

صباح دندشلي\*\*\*\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: الطنين عرض شائع. وللطنين خلفية نفسية عصابية كآلية مرضية فيزيولوجية: وللكتامين تأثير إيجابي سريع ومديد مضاد للاكتئاب، وكذلك في الطنين؛ لكنه يحدث تأثيرات جانبية سيئة إذا استخدم بجرعة تخديرية. وتهدف هذه الدراسة إلى تحديد التأثيرات الجانبية للكتامين عند إعطائه بالجرعة تحت التخديرية تسريباً وريدياً مشاركاً معه مضغوظة السولبرايد.

مواد البحث وطرائقه: طُبِّقَ الكتامين تسريباً وريدياً (بجرعة 0.5مغ/كغ خلال 40 دقيقة) على عينة جمعت بحجم (30) مريضاً يشكون من طنين حسي عصبي مزعج مع خلفية اكتئاب أو إصابة رضية أو دوائية المنشأ، وأعطى المريض مضغوظة Sulpiride 200ملغ بالطريق الفموي، وذلك في قسم الأذنية في مشفى المواساة. مدة الدراسة 9 أشهر، بدأت في 2020/9/1، واستمرت حتى 2021/6/1.

وقيس معيار الأمان والسلامة، وقيست التبدلات الديناميكية الدموية، وأجري تقييم للحالة الذهنية والنفسية خلال فترة التسريب مدة ساعتين بعد الانتهاء منه. وطبقت معايير محددة للإدخال والاستبعاد.

النتائج: - أثناء التسريب وبعد ساعة من الانتهاء منه فإن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي النعاس والدوخة (30) مريضاً، والدوار (29) مريضاً.

- تحسن النبض والضغط الشرياني وقياس الأوكسجة عند كل المرضى (تبدل إيجابي بسيط) بمعدل  $(4 \pm 1)$  نبضة/د،  $(10 \pm 5)$  مم/ز) و  $(2 \pm 1)$  % على التوالي.

- ظهر إحساس جفاف فم، وتخدير بالشفة عند 25 مريضاً.

- ظهر إحساس بثقل في الجسم عند كل المرضى.

- لم تظهر حالات ذهانية أو تفارقية عند أي من المرضى.

الاستنتاج: بينت هذه الدراسة مع أن حجم العينة فيها ليس كبيراً بشكل واضح أن إعطاء السولبرايد مع الكتامين بجرعة تحت تخديرية كان آمناً ومحتملاً. ولكننا نحتاج لدراسات أخرى ولعدة مراكز بحثية.

الكلمات المفتاحية: الطنين، الكتامين، الاكتئاب، الغلوتامات.

\* دراسات عليا أذن أنف حنجرة / رأس وعنق من مشفى المواساة والأسد الجامعي.

\*\* أستاذ في كلية الطب البشري في جامعة دمشق والمواساة قسم الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق.

\*\*\* دكتور في قسم الفيزيولوجيا / الأدوية في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

\*\*\*\* دكتوراه في قسم التخدير في مشفى المواساة.

## Tolerability and Safety of Ketamine in Tinnitus Treatment

Sameer Rasmi Eshrefeh \*

M. Naboug Al-Awwa \*\*

Safeer Habib \*\*\*

Barakat Shahin \*\*\*\*

### Abstract

**Background & Aim:** Tinnitus is a common symptom. Tinnitus has a neuropsychological background as a pathophysiological mechanism. ketamine has a positive rapid and prolonged antidepressant effect consequently on tinnitus; But it does only cause bad side effects if used with an anesthetic dose. In this study, the aim was to determine the side effects of ketamine when administered with subanaesthetic dose as an intravenous infusion with 200mg Sulpiride PO.

**Materials & Methods:** ketamine was applied intravenously (at a dose of 0.5 mg/kg over 40 minutes) to a sample of 30 patients who complained of disturbing sensorineural tinnitus with a background of depression, trauma or pharmacological origin, and the patient was given a Sulpiride 200 mg tablet orally, This is in the otolaryngology department at Al-Mowassat Hospital. The duration of the study is 9 months, it started on 1/9/2020 and continued until 1/6/2021.

Safety and safety parameters were measured, hemodynamic changes were measured, and psychotic and psychiatric status was assessed during the infusion period and for two hours after its completion. Specific criteria for inclusion and exclusion were applied.

**Results:** - During the infusion and one hour after its completion, the most common side effects are drowsiness and dizziness (30) patients and lightheadedness (29) patients.

Pulse, arterial pressure and oximetry improved in all patients (slight positive change) at a rate of ( $4 \pm 1$  beats/min), ( $10 \pm 5$  mm/h) and ( $2 \pm 1\%$ ) respectively.

A sensation of dry mouth and lip numbness appeared in 25 patients.

- A feeling of heaviness in the body appeared in all patients.

No psychotic or dissociative states appeared in any of the patients.

**Conclusion:** This study, despite the fact that the sample size is not large, clearly showed that the administration of Sulpiride with ketamine with subanesthetic dose was safe and tolerable. But we need other studies and several research centers.

**Keywords:** ketamine, tinnitus, dopamine, glutamate

\* Master of ENT, Ph. Student in Physiology And Pharmacology Department in Damascus University .

\*\* Ph. Of ENT in Medicine College –Damascus University .

\*\*\* Head Of Department Of Physiology And Pharmacology In Medicine College- Damascus University

\*\*\*\* Doctor Of Physiology In Medicine College- Damascus University

## المقدمة:

لا توجد آلية واحدة واضحة تفسر حدوث الطنين، ولكن هناك عدة نظريات [6](Guillon 2012)؛ فمنذ دراسات (بيكيسي عام 1976)، ومن ثم (مولر عام 1984) وحتى الآن تحاول الدراسات الفيزيولوجية الكهربائية إيجاد رابط بين حدوث الطنين وبين النشاط الكهربائي في العصب السمعي والقوقعة.

وأغلب الفرضيات تذهب في تفسير الطنين إلى أنه ناجم عن زيادة في الفعالية الكهربائية (فعالية التفرغ الكهربائي) في العصب القوقعي أو الخلايا المشعرة في عضو كورتي في القوقعة، ويحدث هذا بسبب اختلال التوازن الشاردي عبر الغشاء الخلوي للخلايا المشعرة ومن ثم تأثر حركة أهدابها.

واعتمدنا على إحدى النظريات التي تأخذ الجانب النفسي الحيوي بالحسبان [7](Baldo, Doree et al. 2012):

حيث تبين أن الطنين شائع أكثر في الشخصيات الاكتئابية والعصابية [7](Baldo, Doree et al. 2012) بينما يغيب في الشخصية المتفائلة؛ وبالمقابل لوحظ ازدياد في نسبة التناقضات العاطفية، وتغيرات في الفهم والإدراك عند مرضى الطنين.

وبينت الدراسات الحديثة أن نسبة الانتحار أكبر في مرضى الطنين في السنة الأولى من الشكوى (40%).

ويترافق الطنين باضطرابات النوم ولاسيما عند النساء [8](Dineen, Doyle et al. 1997).

إن الأدوية المضادة للاكتئاب التقليدية يبدأ فعلها بعد شهرين تقريباً [9](Fournier, DeRubeis et al. 2010)، بينما يبدأ فعل الكتامين المضاد للاكتئاب بعد ساعتين من تطبيقه [10-13] (Berman, Cappiello et al. 2000, Murrough, Diazgranados, Ibrahim et al. 2010, Murrough, #52 {Murrough, 213 !!!} Perez et al. 2013)، إضافة إلى أن الدراسات الحديثة أظهرت حدوث حالات انتحار، أو أفكار انتحارية مرافقة لاستعمال مضادات

مع أن الطنين الحسي العصبي مرض شائع الحدوث [1](Biswas and Hall 2021) فإن نتائج علاجه ماتزال مخيبة للأمل. وتختلف العلاجات بين دوائية وغير دوائية، لكن في العقود الخمسة الأخيرة هناك دراسات عدة سعت لتطبيق الكتامين كأحد الأدوية الواعدة [2] (Suckfuell, Lisowska et al. 2014)، ونقوم حالياً بدراسة تجريبية في هذا المجال لتحديد حقيقة التأثير الفعلي للكتامين، وذلك على عينة عشوائية من مرضى الطنين الحسي العصبي المزعج وفق معايير معينة.

**الطنين:** هو سماع الشخص لصوت داخلي دون وجود منبه خارجي. ويوجد للطنين عدة تصنيفات منها التصنيف الآتي [3، 4] (Chen 2009, Langguth, Kreuzer et al. 2013):

- 1- طنين شخصي ينشأ من البنى الحسية العصبية وتتجم عن: الضجيج - والانسمام الدوائي كالأسبيرين - والشيوخوخة - وداء منيير - والأورام ذات الصلة.
- 2- طنين موضوعي توصيلي ينشأ من البنى حول الطريق السمعي وتتجم عن الآفات التي تصيب مجرى السمع والأذن الوسطى والأوعية الدموية القريبة. والطنين الموضوعي يزول بإزالة السبب، وهو مستبعد من الدراسة، كما يتميز النمط الأول من الطنين عن الثاني بأنه لإرادي، ولا يزول بالنوم، أو بإعطاء المنومات.

يحدث الطنين عند الذكور والإناث بالنسبة بنفسها تقريباً (رجحان خفيف لصالح الإناث)، لكن تزداد النسبة مع تقدم العمر. ويبدو أن الضجيج ونمط الشخصية هما العاملان الأكثر ترافقاً مع الطنين، كما أن للتدخين والمنبهات كالكافيين دوراً في ذلك [5] (Davis, Wood et al. 1995).

بسبب تخربه في الكبد (باستقلابه بالمرور الأولي بالكبد) [16] (Rao, Flaker et al. 2016).

حيث يبلغ التوافر الحيوي بعد إعطائه وريديا وبالتسريب الوريدي (100%)، وبعد إعطائه بالطريق العضلي (93%)، وبطريق بخاخ الأنف (50%)، وتحت اللسان (30%) [16] (Rao, Flaker et al. 2016).

وزمن بدء التأثير (onset) بالطريق الوريدي (1-3 ثانية)، وبالطريق العضلي (1-3 دقيقة)، وتحت الجلد (15 دقيقة) [17] (Zhao, Guo et al. 2012).

ونصف العمر يبلغ (5-15 دقيقة) بطريق الحقن [17] (Zhao, Guo et al. 2012).

الأشكال الصيدلانية: فيال (50 مع امل، أو 100مغ/مل) وتحتوي على البنزوتونيوم كمادة حافظة. وتوجد المادة في محاليل بتركيز 10مغ/مل تحتوي كلوريد الصوديوم لإحداث سوء التوتر. ويتميز المحلول أيضا ب (PH = 3.5-5.5)، (PK = 7.5).

الحرائك الدوائية للكتامين في الإنسان (التوافر الحيوي حسب طريق الإعطاء)، وجرعات الكتامين العلاجية، والجرعات (مع طريق الإعطاء) مع ما يقابلها من تركيزه في البلازما التي تحدث التأثيرات يمكن أن تظهر عند المريض، كل ذلك لُحِصَ بالجدول الآتي (الشكل 1) عن (Zanos et al).

الاكتئاب التقليدية بنسبة (20%) ولاسيما عند الأطفال [9] (Fournier, DeRubeis et al. 2010)، بينما تزول هذه الظاهرة عند استعمال الكتامين [10، 14] (Berman, Cappiello et al. 2000, DiazGranados, Ibrahim et al. 2010)؛ مما يعطي الدراسات التي تجرى على دور الكتامين في الطنين الحسي العصبي ولاسيما الحالات المزعجة والمعددة أهمية كبيرة.

### فارماكولوجية الكتامين:

الكتامين مركب دوائي مشتق من ال (فنيل سيكلو هستيلامين) (PCL)، لكنه أقل إحداثاً للتأثيرات النفسية الجانبية غير المرغوبة ولاسيما الإهلاسات... والكتامين مركب راسيمي يتألف من اتحاد نظيرين (R Ketamine, S Ketamine). والاسم الكيميائي للكتامين هو إريل سيكلو هكزيبلامين، وتركيبه الكيماوي هو: 2(5-كلور فينيل)-2-(ميتيل أمينو)- سيكلوهكسانون هيدرو كلوريد، وله شكلان: ملحي وقلوي، وله مماثلات متعددة مثل الفنيل سيكليدين (PCP) [15] (Corssen and Domino 1966).

ويمكن الكشف عن الكتامين من خلال معايرته في البلازما والبول، كما يمكن معايرة مستقلباته (Nor Ketamine) في البول.

### الحرائك الدوائية للكتامين:

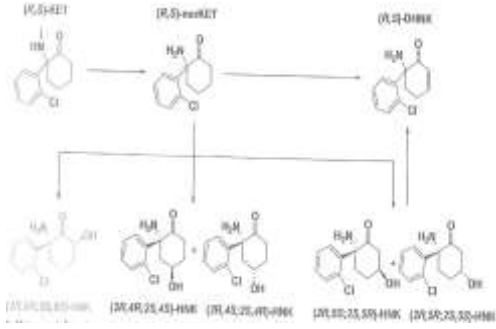
الكتامين جيد الانحلال في الماء والدم معاً، لهذا يمكن إعطاؤه بكل طرق الإعطاء التقليدية ماعدا الطريق الفموي

TABLE 1  
Relevant doses and plasma concentrations of ketamine for its clinical use and side effects in humans

Clinical Uses and Side Effects	Route of Administration	Ketamine Dose	Plasma C <sub>max</sub>	References
Clinical effects General anaesthesia	Intravenous	1.0–2 mg/kg	1300–2400 ng/ml	Sussman (1974), Clements et al. (1982), Idvall et al. (1983), Malouin (1984), Malinovsky et al. (1996), Ducloux and Innes (1997), Yanagihara et al. (2003), Weber et al. (2004), Craven (2007), Gao et al. (2016)
	Intramuscular	4–11 mg/kg	5–10 μM	Weber et al. (2004), Hoge et al. (2010), Reitz et al. (2011)
	Rectal	8–10.6 mg/kg		Grant et al. (1981), Clements et al. (1982), Hiringer and Dick (1984), Webster et al. (1993), Eide et al. (1995), Malinovsky et al. (1996), Stubbhaug et al. (1997), Lauretti et al. (1998), Azevedo et al. (2000), Flood and Krasowski (2000), Tanaka et al. (2000), Carr et al. (2004), Marchetti et al. (2015)
Analgesia	Oral	500 mg (max) – sedation		
	Intranasal	For (S)-ketamine: 3–9 mg/kg	N/R	
	Intravenous	0.15 mg/kg	70–180 ng/ml;	
Anti-inflammatory	Intramuscular	0.5–1 mg/kg	0.28–0.67 μM	
	Intranasal	2 × 10–50 mg		
	Transdermal	26 mg released throughout a 24-hour period		
Antidepressant	Subcutaneous	0.05–0.15 mg/kg per hour for 7 days		
	Rectal	10 mg/kg		
	Oral	2 mg/kg	45 ± 10 ng/ml;	
Side effects Dissociation	Oral	0.5 mg/kg	0.19 ± 0.04 μM	
	Intravenous	0.15–0.25 mg/kg	N/R	
	Intravenous	0.5 mg/kg; 40-min infusion	185 ng/ml; 0.78 μM	
Psychotomimetic effects in subjects with schizophrenia	Intravenous	0.5 mg/kg; 40-min infusion	100–250 ng/ml;	
	Intravenous	0.3 mg/kg bolus	0.42–1.1 μM	
	Intravenous	0.12 mg/kg bolus followed by a 60-min infusion of 0.65 mg/kg (total dose 0.77 mg/kg)	120 ng/ml;	
Cognitive and memory impairment	Intravenous	40- to 120-min infusion of 0.4–0.8 mg/kg	0.5 μM	
	Intravenous	0.5 mg/kg bolus	N/R	
	Intravenous	infusion over length of testing (total dose variable)	350 ng/ml; 1.5 μM	
Abuse (recreational use)	Intramuscular	0.25–0.5 mg/kg bolus		
	Intravenous	1–2 mg/kg	N/R	
	Oral	50–150 mg	N/R	
Zanos et al.	Intramuscular	100–500 mg		
	Intranasal	30–400 mg		
	Intravenous			

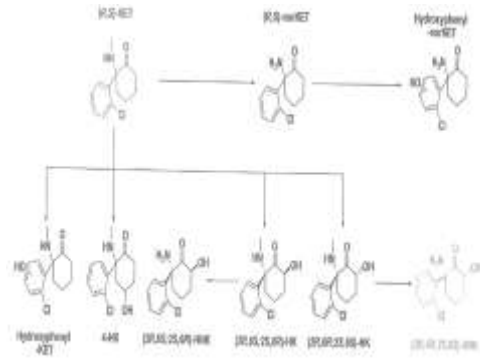
N/R, not reported.

الشكل (1): التوافر الحيوي للكتامين واختلاف تركيز الكتامين في المصل حسب طرق الإعطاء.



الشكل (2): الممر الكبير لاستقلاب الكتامين

وهناك ممر آخر لاستقلاب الكتامين يحدث بنسبة أقل ويسمى الممر الصغير كما في الشكل التالي:



الشكل (3): الممر الصغير لاستقلاب الكتامين.

يختلف الممران بنوع الأنزيمات المسؤولة لكنهما ينتهيان للمركبات نفسها. ويطرح الكتامين عن طريق الكلية بشكل رئيسي (90%)، ويطرح بالبراز (10%) [17] (Zhao, Guo et al. 2012). ويطرح بشكل مستقلبات (نوركتامين) بنسبة (96%)، ويطرح دون تبدل بنسبة (4%) [17] (Zhao, Guo et al. 2012). يطرح عند البالغين بصورة أسرع من الأطفال.

ينتشر الكتامين بعد وصوله للبلازما بسرعة إلى النسيج؛ لكونه شديد الانحلال في الدم، وينخفض تركيزه عن القيمة البدئية ضمن البلازما بعد حقنه بسبب عود توزعه لكن بشكل بطيء نسبة لما يحدث عند الباريتورات، كما يجتاز الحاجز الدماغي الدموي (BBB) بسرعة للسبب نفسه.

ويبلغ حجم التوزع للكتامين (3ل/كغ) [17، 18] (Zhao, Guo et al. 2012, Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016).

ونسبة ارتباط الكتامين ببروتينات المصل ضعيفة (10-30%) [18] (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016).

ويختلف تركيز الكتامين في البلازما حسب طريق الإعطاء، فإذا تم تسريبه وريدياً بجرعة 0,5 مغ إكغ خلال 40 دقيقة، فإن ذروة تركيزه في البلازما تكون  $101 \pm 204$  نانوغرام/مل [19] (Aan Het Rot, Zarate et al. 2012).

ويستقلب الكتامين في الكبد بشكل رئيسي بواسطة الجملة السيتوكرومية (خاصة CYP 3A4 بشكل رئيسي، وCYP2B6 بشكل ثانوي) إلى مستقلبات فعالة جزئياً (حوالي ثلث فعالية الكتامين) وهي النور كتامين Nor Ketamine، وذلك بإزالة الميثيلين وحمهة الهكزانون [20] (Sinner and Graf 2008).

ويحدث استقلاب الكتامين بطريقة الاقتران بنسبة قليلة [20] (Sinner and Graf 2008). الشكل الآتي (الشكل 2) يبين الممر الرئيسي والمسيطر لاستقلاب الكتامين، ويدعى الممر الكبير Major Pathway.

### آلية تأثير الكتامين:

بينت الاختبارات المخبرية والتداخلات الجزيئية أن الكتامين يعمل بشكل رئيسي كحاصر لمستقبلات NMDA (N-Methyl D-Aspartate) [21,22] (Anis, Berry et al. 1983, Kang, Park et al. 2017) وهذا ما يفسر التأثير التخديري والمسكن وفعل النساوة و فعله المضاد للاكتئاب. هذه المستقبلات هي الهدف الرئيسي للكتامين، وهي أول هدف اكتشف له، ومن ثم اكتشفت العديد من التأثيرات منها:

- إغلاق أقينية HCN [23] (Zhang, Xu et al. 2016)، وهي أقينية شاردية ذات بوابات وفولطية تؤدي دوراً مهماً في السيطرة على الاستثارة العصبية والفعالية المشبكية أو النمط الاهتزازية. وهذا الفعل يفسر دور الدواء المخدر والمضاد للاكتئاب.

- التأثير في مستقبلات GABA [24] (Jacob, Moss et al. 2008) في عدة مناطق من الدماغ.

- زيادة الجريان الودي في الدماغ بشكل لامباشر حيث يثبط عود النقاط الأمينات الأحادية (الدوبامين، والسيروتونين، والنور أدرينالين) في المشابك العصبية في الدماغ [21] (Anis, Berry et al. 1983)

- يعمل كمقلد جزئي للدوبامين D2 والسيروتونين [25] (Breier, Kestler et al. 1998)

- يعمل على المستقبلات الأفيونية الرئيسية الثلاثة [26] (Trescot, Datta et al. 2008) (سيغما، ولماذا، وكابا) بشكل غير مباشر مما يفسر فعله المسكن.

- يعمل كمقلد لمستقبلات AMPa [27] (Jourdi, Hsu et al. 2009)، وهذا التأثير مع تأثيرات أخرى قد تفسر تأثيره السريع المضاد للاكتئاب.

- له فعل موسع للقصبات بألية غير مفهومة.

### التأثير المضاد للاكتئاب:

كما سبق يبدو أن الآلية الحقيقية لفعل الكتامين المضاد للاكتئاب غير مفهومة تماماً ولاسيما فيما يتعلق بالتأثير السريع المضاد للاكتئاب، لكن قد يكون لحصار مستقبلات NMDA في مناطق محددة من الدماغ، وتفعيل مستقبلات AMPa التي بدورها تعدل السيلالات العصبية والإشارات الكهربائية (تعدل النقل عبر العصبونات) ولاسيما في الجهاز اللمبي في الدماغ دوراً فـي ذلك.

إن تفعيل مستقبلات AMPa يؤدي إلى زيادة تركيز الناقل BDNF، وتفعيل الناقل الخاص به وهو TRKb كذلك تفعيل السبيل MOTOR وينتهي بتعطيل الأنزيم الخاص بتركيب الغلوكوجين وهو GSK3. وأول دراسة تجريبية أجريت لإثبات دور الكتامين في علاج الاكتئاب كانت عام 2000 [10] (Berman, Cappiello et al. 2000) ثم أجريت دراسات تالية أكدت النتيجة (دور الكتامين في علاج الاكتئاب، وظهور النتائج بعد ساعتين) [28] (Zarate, Singh et al. 2006)

### الاستجابات السريية للكتامين:

#### التخدير:

يستعمل في تخدير الحالات الجراحية الإسعافية والإجراءات البسيطة، أو كمسكن في أقسام الطوارئ في المشافي. وأول ما استخدم كمخدر عام عند الإنسان عام 1965 [29] (Miyasaka and Domino 1968).

ويستعمل في المباشرة عند تخدير الأطفال بطريقة التخدير الشوكي وفوق الجافية [30] (Kathirvel, Sadhasivam et al. 2000).

**التسكين:****الطنين:**

يعطى بجرعة تسكينية تحت تخديرية وتسريباً وريدياً أو حقناً فوق الجافية أو داخل القراب الشوكي (Intrathecaly) له نفس فعالية المورفين في الألم الحاد قد يُشرك مع المورفين بجرعة خفيفة لتجنب فرط التسكين، يمكن إعطاؤه في تناذر الألم الناحي المركب. وهناك العديد من الدراسات المثبتة التي تؤكد الفعل التسكيني للكتامين بطرق إعطاء مختلفة. [31](McGuinness, Wasiak et al. 2011)

**مضاد للاكتئاب:**

بدأت الدراسات على تأثير الكتامين كمضاد اكتئاب عند الإنسان عام 1973 [32](Khorramzadeh and Lotfy 1973).

وأثبتت الدراسات التأثير السريع للكتامين في تدبير الاكتئاب (حيث يبدأ تأثيره بعد ساعتين من إعطاء الدواء بينما تحتاج الأدوية التقليدية الفموية إلى شهر على الأقل) [10](Berman, Cappiello et al. 2000).

كما أكدت الدراسات أن الكتامين ينقص نسبة حدوث الأفكار الانتحارية، وحالات الانتحار عند مرضى الاكتئاب، بينما تترافق الأدوية المضادة للاكتئاب الأخرى بزيادة هذه الظاهرة ولاسيما الحديثة منها و لاسيما عند الأطفال.

والعديد من الدراسات الحديثة وخلال العقدين الاخيرين تمت وتمايزت وتوضحت حتى انتهت إلى أن إعطاء جرعة تسكينية (تحت تخديرية) من الكتامين تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة يمكن أن يكون خياراً مفضلاً في هذا المجال كجرعتين بفواصل أسبوع، كما يمكن أن يعطى بشكل بخاخ أنفي ولنظير واحد هو S Ketamine. على كل وعلى الرغم من فعالية الدواء فإن هناك جدلاً حول الجرعة والسلامة بالاستعمال المديد أو من سوء الاستعمال.

توجهت الأنظار خلال العقدين الأخيرين نحو حلول دوائية جديدة للطنين بعد النتائج المخيبة للآمال التي حققتها الأدوية التقليدية، وهناك العديد من الدراسات المشجعة حول دور الكتامين في ذلك؛ بسبب الخلفية النفسية للطنين من جهة، ولكون الكتامين يعمل بعدة آليات أهمها أنه حاصر لمستقبلات ال NMDA من جهة أخرى. [2، 33] (Langguth, Landgrebe et al. 2011, Suckfuell, Lisowska et al. 2014).

الدراسات التي أجريت على الكتامين بينت عدداً من الحالات التي تعتبر **مضاد استنطاب** لاستخدام الكتامين بالجرعة التخديرية، وأهم هذه الحالات:

- الذهان والشخصية الذهانية.
- ارتفاع الضغط الشرياني المعدن.
- ارتفاع الضغط داخل القحف.
- ارتفاع الضغط داخل العين.
- فرط نشاط الدرق.
- البورفيريا الحادة.

ويعد الكتامين دواءً آمناً إذا استخدم بشكل منضبط وبأيدي خبيرة، ويمكن استعماله في الحالات الإسعافية والحرجة، وبطريقة التسريب الوريدي، لكن قد تظهر بعض الآثار الجانبية جراء الحقن السريع، أو استخدام جرعات عالية منه أو من سوء استعماله على المدى الطويل:

التأثيرات الذهانية: يسبب الكتامين (إذا أعطي بجرعة تخديرية حقناً) أعراضاً محاكية للذهان إيجابية (هلوسة، وتخليط ذهني، وتشوش الإدراك على مستوى الذات أو الوقت)، أو سلبية (انسحاب عاطفي، وعجز حركي أو تأثيرات غامضة) وتتميز بحدوث أعراض تفارقية (سمعية، وبصرية أو حسية جسمية) [34](Domino, Chodoff et al. 1965) وقد ظهرت هذه الآثار حتى بالجرعة تحت



- اضطراب الذاكرة القريبة والبعيدة (التذكر والاستعراف، والاسترجاع)، واضطراب الإدراك، ونقص الانتباه، ونقص في حدة الذكاء الذهني [37](Ke, Ding et al. 2018).  
- الإدمان والتحمل الفيزيائي وسوء الاستعمال drug abuse ولاسيما بالطريق الأنفي (بخاخ) [38] (Corazza, Assi et al. 2013).

### الهدف:

في دراستنا الحالية نهدف إلى قياس النسبة المئوية للمرضى الذين تظهر لديهم أعراض جانبية نتيجة تطبيق الكتامين في سياق استخدامه كعلاج للطنين الحسي العصبي، إضافة إلى تحديد شدة هذه الأعراض إن وجدت. واعتمدنا في تطبيق الكتامين طريق إعطاء محدد هو التسريب الوريدي بجرعة تحت تخديرية (0.5مغ/كغ) ولمرة واحدة كما أضفنا مادة Sulpiride وهي حاصرة للدوبامين ولها دور مقبول في الوقاية من ظهور الإهلاسات التي قد تتجم، واخترنا الSulpiride؛ لأنه أقل التأثيرات الجانبية في زمرة الدوائية.

هذه الدراسة تتعلق فقط بالآثار الجانبية للكتامين عند إعطائه بالجرعة تحت التخديرية ( low dose )، ولا تتطرق للفعالية Efficacy علماً أن له نتائج مشجعة في بعض أنماط الطنين.

### مواد البحث وطرقه:

الدراسة تداخلية معشاة مضبوطة بشاهد Randomised Controlled Trial ( RCT )  
مكان الدراسة: تمت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق قسم الأذنية في جناح العمليات  
زمان الدراسة: بدأت الدراسة العملية بتاريخ (2020/9/1) حتى تاريخ (2021/6/1).

المواد والطرق: أجريت الدراسة على عينة عشوائية بحجم (30 مريضاً) من المرضى الذين راجعوا العيادة الأذنية.

التخديرية، لكن حقناً [35] (Krystal, Karper et al. 1994).

التأثيرات المحيطية: الدوخة تحدث عند كل المرضى غالباً ما تترافق مع دوار من النمط الدهليزي، وقد يترافق مع غثيان، أو إقياء، أو مع شفع وتوسع حدقة. [36] (Wan, Levitch et al. 2015)؛ وتحدث هذه الأعراض عندما يعطى الكتامين بالجرعة التخديرية وعن طريق الحقن. ويحدث جفاف في البلعوم عادة، ولكن قد يحدث إغاب يؤدي إلى تشنج حنجرة في حالات نادرة.

الأعراض القلبية الوعائية: يحدث الكتامين بالجرعة التخديرية وبالإعطاء الوريدي تسرعاً في النبض ونادراً اضطراباً في النظم إضافة إلى ارتفاع معتدل في التوتر الشرياني [36] (Wan, Levitch et al. 2015) يحدث زيادة في معدل الأكسجة الشريانية نتيجة توسع القصات وزيادة الحركات التنفسية رغم أنه قد يحدث زيادة في الإفرازات القصبية. الألم والاحمرار مكان الحقن.

الحساسية تحدث بنسبة نادرة [36] (Wan, Levitch et al. 2015)

السمية العصبية تحدث بالجرعات العالية حيث أثبتت الدراسات على الحيوانات حدوث نقص في المادة البيضاء، وتجوف في الهبولى، وانحلال في الميتوكوندريا في الخلايا العصبية قد تنتهي إلى موت هذه الخلايا على مستوى القشر الدماغي والمنطقة خلف الجسم الثفني وعلى مستوى الاتصالات المهادية الجبهية الصدغية إذا أعطي بجرعة 60 ملغ. أما الاستعمال المديد والمزمن للكتامين فيترافق مع:

- اضطرابات بولية (زحير، وبيلة دموية، والتهاب المثانة وتقرحها...) [37] (Ke, Ding et al. 2018).

والعلامات الحيوية ومتابعتها كما في الجدول (النبض، والضغط الشرياني، والأوكسجة، وعلامات محيطية كالدوار والدوخة والغثيان وجفاف الفم وخدر الشفتين) عند بدء الإغطاء وبعد 5 دقائق ثم كل 15 دقيقة وبعد الانتهاء ب20 دقيقة.

تمت مراقبة حالة الوعي والإدراك عند المريض والتبدلات التي قد تحدث خاصة ظهور علامات التخدير التفارقي إن وجدت، كذلك التبدلات الذهانية سواء الإيجابية أم السلبية. استجواب المريض عن الأعراض المرافقة المحيطية ( دوار، وجفاف الفم أو الإلغاب، والغثيان..).

تم قياس ضغط العين قبل وبعد تطبيق الدواء. تم تنظيم هذه التبدلات في الجداول التالية مبينة التبدلات الحيوية العاجلة التي تم رصدها بعد إعطاء الكتامين بالجرعة تحت التخديرية (مقارنة بالتأثيرات الجانبية الآتية التي تظهر عند إعطاء الكتامين بالجرعة التخديرية) بينما لم تدرس التأثيرات الآجلة التي تنجم عن الاستعمال المديد والمزمن؛ لأن الدراسة تتضمن تأثير جرعة صغيرة (تحت تخديرية) من الكتامين تسريباً وريدياً بطيئاً ولمرة واحدة.

تم جمع النتائج التي حصلنا عليها، وترتيبها في جداول منفصلة حسب التأثيرات الجانبية التي تم رصدها واستبيانها، وذلك على مستوى العلامات الحيوية، والتأثيرات الذهانية (النفاسية)، والتأثيرات المحيطية (الدوخة، والدوار، والشفع، والصداع، والتبدلات في ضغط العين و جفاف الفم...).

وأدخل كل مريض يشكو من طنين حسي عصبي مزعج، وتبين من خلال السريريات والاستقصاءات السمعية الكهربائية أنه من نمط الطنين الحسي العصبي، وقيلت الحالات بعمر يتراوح بين 20-60 سنة من كلا الجنسين وسواء كان بدء الطنين حاداً أم مزمنياً، وتم رصد الحالة النفسية المرافقة للشكوى.

وتمت الدراسة بالتعاون مع كادر تخديري مميز بوجود طبية اختصاصية، وبوجود أجهزة المراقبة الضرورية (جهاز قياس النبض والأوكسجة، ومقياس الضغط الشرياني، ومقياس ضغط العين..).

#### معايير الاستبعاد:

- ارتفاع التوتر الشرياني.
- ارتفاع التوتر داخل القحف.
- الزرق.
- فرط نشاط الدرق.
- قصة حساسية دوائية أو بورفيريا.
- مرضى النفاس.

أخذت الموافقة الشخصية للمريض على الإجراء الذي سنطبقه بعد إحاطته علماً بالآثار الإيجابية (الفائدة الشخصية للمريض، والفائدة العلمية البحثية) والآثار السلبية التي قد تظهر أثناء تطبيق العلاج (مسؤوليتنا في تدبير التأثيرات السلبية)، وأن الإجراء سيتم بصورة سرية دون أن يتحمل المريض أي تكاليف، وتم الاحتفاظ بتوقيع المريض على هذه الموافقة، ورقم جواله وبياناته الشخصية.

#### التداخل الدوائي وطريق الإغطاء:

أعطى مادة الكتامين الراسيمي (مزيج S+R) بطريقة التسريب الوريدي بجرعة (0.5 مغ 1 كغ) خلال مدة زمنية 40 دقيقة (تساوي 3 أمثال نصف العمر) في جناح العمليات العامة في قسم الأذنية في مشفى المواساة بالتعاون مع طبية اختصاصية تخدير وكادر متمكن، حيث تم مراقبة

### 1-العلامات الحيوية:

الجدول (1): معدل التغير على كل من العلامات الحيوية بعد تطبيق الكتامين.

العلامة	النبض	الضغط الشرياني	الأكسجة
بعد 5 دقائق	2±6	5 ± 10	1±2
بعد 20 دقيقة	2 ± 4	±	1±3
بعد 40 دقيقة	4±10	±	1± 3
بعد انتهاء التسريب ب 20 دقيقة	0	0	0
عدد المتأثرين	30	30	30
النسبة المئوية	%100	%100	%100

الجدول (1) يظهر معدل التغير على كل من العلامات الحيوية بعد تطبيق الكتامين. الضغط الشرياني الطبيعي 120/80، الأكسجة تقاس كنسبة المقام فيها 100.

### 2- الأعراض المحيطية:

الجدول (2): الأعراض المحيطية

	موجود/ غير موجود	البدا من بدء التسريب	الانتهاء بعد إيقاف التسريب	عدد المرضى المتأثرين	النسبة المئوية
الدوار الدهليزي	موجود	بعد 5 دقيقة	بعد 20 دقيقة	29	%96,7
الشفع	موجود	بعد 5 دقيقة	بعد 20 دقيقة	1	%3,3
الدوخة	موجود	بعد 5 دقيقة	بعد 20 دقيقة	30	%100
جفاف الفم	موجود	بعد 5 دقيقة	بعد 20 دقيقة	25	%83,3
الصداع	موجود	بعد 5 دقيقة	بعد 20 دقيقة	3	%10
ضغط العين	غير موجود				

### 3- التأثيرات النفسية:

	موجود/ غير موجود	البدا من بدء التسريب	الانتهاء بعد إيقاف التسريب	عدد المرضى المتأثرين	النسبة المئوية
الإهلاس	غير موجود				
التبدلات السمعية	غير موجود				
التبدلات البصرية	موجود	بعد 20 دقيقة	بعد 20 دقيقة	3	%10
خلل الإحساس بالذات	موجود	بعد 20 دقيقة	بعد 20 دقيقة	3	%10
حس ثقل بالجسم	موجود	بعد 20 دقيقة	بعد 20 دقيقة	30	%100
خلل الإحساس بالزمن	موجود	بعد 20 دقيقة	بعد 20 دقيقة	3	%10

### النتائج:

أجريت الدراسة الإحصائية على 30 مريضاً راجعوا العيادة الأذنية في قسم الأذن الأنف والحنجرة بشكوى طنين حسي عصبي مزعج.

الدراسة الإحصائية من الدراسات الوصفية التي تعتمد على حساب النسب المئوية للفئات percentage ، وحساب متوسط معدل التغير إن وجد في القيم المتبدلة قبل وبعد إعطاء الدواء.

وتوزع المرضى حسب الجنس Gender إلى 16 إنثاءً (53,33 % )، و 14 ذكوراً (46,67 %).

التأثيرات الجانبية التي ظهرت عند المرضى مقبولة ومحمولة من قبل المريض tolerable، وتراوحت بين غياب العرض أو ظهوره ولكن بدرجة خفيفة:

1- الأعراض الذهانية: لم تظهر أعراض ذهانية إيجابية عند أي من المرضى (مثل الإهلاسات..)= 0 مريض (%0).

عند كل المرضى 30 مريضاً (100%) حدث حس ثقل بالجسم وعجز خفيف عن الحركة: بدأت بعد بدء تطبيق العلاج بـ 5 دقائق، واستمرت أثناء فترة التسريب، واختفت بعد إيقاف التسريب بـ 20 دقيقة.

2- الدوار (دهليزي النموذج) ظهر عند 29 مريضاً (96.67% ) بينما ظهرت الدوخة والنعاس عند كل المرضى (100%) لكن دون غثيان أو إقياء؛ والشفع ظهر عند مريض واحد (3.33%).

3- الأكسجة تحسنت عند كل المرضى (100%).

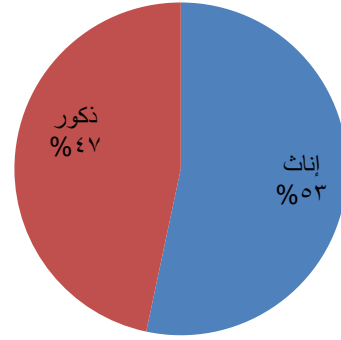
4- جفاف الفم مترافق مع خدر بالشفيتين: ظهر عند كل المرضى (100%)، وبدأت بعد 15 دقيقة من تطبيق العلاج.

5- حدثت حساسية من الدواء بشكل طفح جلدي خفيف ولاسيما في العنق وأعلى الصدر عند مريض واحد (3,3%).

6- تشنج الحنجرة وزيادة مفرزات القصبات والإلعاب لم تحدث عند أي مريض (%0).

7- ضغط العين تراوح بين عدم تبدل في أي من العينين 20 مريضاً (66.6%) أو زيادة درجة واحدة في عين واحدة في 9 مرضى (30%) ، أو درجة واحدة في العينين عند مريض واحد (3.3%).

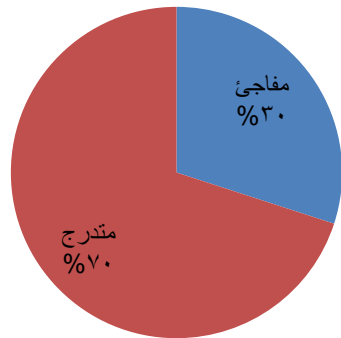
### توزع مرضى الطنين حسب الجنس



الشكل (4): توزع مرضى الطنين حسب الجنس

تراوحت أعمار المرضى بين (18-60) سنة والعمر الوسطي 48 سنة بانحراف معياري 13,3 سنة. القيمة المتوسطة لزمن بدء الطنين dwelling time 2,59 سنة بانحراف معياري 1,91 سنة. أما بالنسبة لكيفية بدء الطنين فقد رصدنا 9 حالات (30%) بدء حاد ومفاجئ sudden مقابل 21 حالة (70%) بدء متدرج gradual.

### كيفية بدء الطنين



الشكل (5): كيفية بدء الطنين

## المناقشة:

دوراً مهماً في آلية حدوث الطنين خاصة مستقبلات الـ NMDA وعلاقة الطنين مع الاكتئاب [33,42] (Langguth, Landgrebe et al. 2011, Zhou, Zhang et al. 2021) وجعل الأنظار تتوجه إليه خاصة في العقدين الأخيرين.

وتمت هذه الدراسة على عينة حجمها 30 مريضاً راجعوا العيادة الأذنية ( قسم الأذن والأنف والحنجرة ) في مشفى الموساة التعليمي في دمشق.

تم تطبيق الكتامين (الكتامين المتوفر راسمي: مركب من النظيرين R+S ) بالتسريب الوريدي بجرعة (0.5 مغ/كغ) وخلال 40 دقيقة مع مضغوة 200مغ Damatil (Sulpiride) عن طريق الفم، وذلك في قسم الأذنية نفسه في جناح العمليات في المشفى بالتعاون مع كادر تخديري متمرس.

وتمت مراقبة الوعي والعلامات الحيوية (الضغط الشرياني، والنبض، والأكسجة) وضغط العين قبل وبعد تطبيق العلاج وكذلك تمت مراقبة ورصد ظهور أي من التأثيرات الجانبية الأخرى ذات الصلة.

و تبين أن إعطاء الكتامين بهذه الطريقة يعد آمناً ومحتماً من قبل المريض، حيث غابت الأعراض الذهانية (الإهلاسات، والنساوة التفارقية ) التي تترافق عادة باستعمال الجرعة التخديرية حقناً. وظهرت الأعراض المحيطية (الدوار، والدوخة، وحس الثقل في الجسم ...) عند المرضى بدرجات مختلفة من الشدة لكنها كانت مقبولة ومحتمة tolerable بالعموم، كما أنها اختفت بعد 20 دقيقة من توقف تسريب الدواء. ومن الممكن السيطرة على الأعراض المحيطية التي ظهرت في هذه الحالات بعلاجات مناسبة لكننا لم نستعملها؛ لأن الأعراض كانت محتمة من جهة ولرغبنا بمعرفة شدة ومدة بقاء التأثيرات الجانبية الحقيقية التي يسببها الكتامين في هذه الشروط.

يعد الطنين من الأعراض الشائعة بين الناس، ويكون عادة كشكوى منفردة أو مترافقاً مع أعراض أخرى أذنية (نقص سمع، دوار...) أو غير أذنية كالصداع والغثيان .. وهناك حالات من الطنين يكون فيها مزعجاً جداً، وقد يؤدي إلى اضطرابات نفسية وربما الانتحار. وبالمقابل فإن آلية الطنين الدقيقة ما تزال مجهولة، وعليه لا يوجد حتى الآن علاج واحد شافٍ، والنصيحة التقليدية التي يسديها المعالج عادةً للمريض هي (التأقلم مع الطنين). وعلى مستوى العلاجات الدوائية تم تجريب العديد من الأدوية التي تعمل بآليات مختلفة، وكان لها نتائج متفاوتة، ولكنها غالباً غير شافية.

والخلفية النفسية كآلية للطنين، وكذلك كون الاكتئاب والتوتر يعد اختلاطاً، وبالوقت نفسه أحد مضاعفاته، [33,39] (Langenbach, Olderog et al. 2005, Langguth, Landgrebe et al. 2011) وجعل من الأدوية النفسية خاصة مضادات الاكتئاب ركناً مهماً في العلاج؛

إلا أن النتائج لم تكن كافية، و هي تختلف من مركب لآخر كما أن بدء ظهور التأثير يحتاج لعدة أسابيع، إضافة إلى التأثيرات الجانبية الخطيرة التي قد تتجم عن الاستعمال المديد أو الجرعات العالية لها ( منها الانتحار أو محاولات الانتحار) ولأسيما مضادات الاكتئاب الحديثة ولأسيما عند الأعمار الفتية [40] (Isometsa, Henriksson et al. 1994). والدراسات حول الكتامين مشجعة من حيث التأثير السريع والمديد المفيد كمضاد للاكتئاب [13] (Murrugh, Perez et al. 2013) حيث إن تأثيره المفيد يستمر لمدة أسبوع بعد إعطاء جرعة واحدة [41] (Gass, Becker et al. 2019). حتى إنه يمكن أن يعالج محاولات الانتحار، وكل هذه الأسباب كانت مبرراً لاستعمال الكتامين بديلاً عن مضادات الاكتئاب التقليدية. إن النتائج التي حققها الكتامين إضافة إلى أليته في تعديل عمل عدد من المستقبلات التي أظهرت الدراسات الحيوية والجزيئية والشعاعية أن لها

ولحسن الحظ فإن التغيرات التنفسية كانت إيجابية حيث تحسنت الأكسجة عند كل المرضى (تم القياس بواسطة جهاز مقياس التأكسج oxymeter ) وكان هناك تبدل إيجابي خفيف على مستوى الجهاز القلبي الوعائي (Hemodynamics) عكس ما يحدث مع الأدوية المخدرة الأخرى (تترافق عادةً مع وهط دوراني). لم يبد المرضى أي انزعاج من هذه التبدلات ولاسيما أننا استبعدنا الحالات المرضية القلبية الوعائية من الدراسة.

وبدأ ظهور التبدلات الديناميكية الدموية بعد 5 دقائق من بدء التسريب، واختفت بعد 20 دقيقة من إيقافه. إن طريق الإعطاء (تسريب وريدي بطيء ) والجرعة القليلة المستطبّة (جرعة تحت تخديرية = 0,5 مغ/كغ) ومشاركة ال Sulpiride بمضغوظة تعطى بلعاً ، كل ذلك يفسر عدم ظهور التأثيرات الجانبية الشائعة للكتامين بدرجة أشد وضوحاً.

#### الاستنتاجات:

من خلال النتائج التي حصلنا عليها في هذه الدراسة يتبين أن استعمال الكتامين بهذه الشروط ( تسريب وريدي محلول في 100 مل سيروم ملحي خلال 40 دقيقة وجرعة قليلة 0,5مغ/كغ ومشاركة مع بلع مضغوظة ( Sulpiride 200mg ) قد أدى إلى تأثيرات جانبية أقل بروزاً وإزعاجاً للمريض ولاسيما الأعراض الذهانية ( الإهلاسات ) ، ويمكن تطبيقه بأمان مع استمرار مراقبة العلامات الحيوية والأعراض المحيطية أثناء ذلك.

ومراقبة المرضى كانت لصيقة و مستمرة طوال زمن التسريب وبعده حتى اختفاء الأعراض وزوال العلامات الدالة على تأثير الدواء، وتخرّج المريض بحالة عامة جيدة. والتعاون مع الكادر التمريضي والكادر التخديري كان له الأثر الإيجابي الكبير في سير الدراسة.

والصعوبات والمحددات: في هذه الدراسة هي قلة حجم العينة، وقلة عدد المراجعين بشكوى الطنين إلى المشفى مقارنة مع الأعوام السابقة بسبب الظروف الصحية الطارئة،

## References:

1. Biswas, R. and D.A. Hall, *Prevalence, Incidence, and Risk Factors for Tinnitus*. Curr Top Behav Neurosci, 2021. **51**: p. 3-28.
2. Suckfuell, M., et al., *Efficacy and safety of AM-111 in the treatment of acute sensorineural hearing loss: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study*. Otol Neurotol, 2014. **35**(8): p. 1317-26.
3. Langguth, B., et al., *Tinnitus: causes and clinical management*. Lancet Neurol, 2013. **12**(9): p. 920-930.
4. Chan, Y., *Tinnitus: etiology, classification, characteristics, and treatment*. Discov Med, 2009. **8**(42): p. 133-6.
5. Davis, A., et al., *Risk factors for hearing disorders: epidemiologic evidence of change over time in the UK*. J Am Acad Audiol, 1995. **6**(5): p. 365-70.
6. Guitton, M.J., *Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels*. Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 12.
7. Baldo, P., et al., *Antidepressants for patients with tinnitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): p. CD003853.
8. Dineen, R., J. Doyle, and J. Bench, *Audiological and psychological characteristics of a group of tinnitus sufferers, prior to tinnitus management training*. Br J Audiol, 1997. **31**(1): p. 27-38.
9. Fournier, J.C., et al., *Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis*. JAMA : (1)303 .2010 ,p. 47-53.
10. Berman, R.M., et al., *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol Psychiatry, 2000. **47**(4): p. 351-4.
11. Diazgranados, N., et al., *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**(8): p. 793-802.
12. !!!INVALID CITATION !!! {Murrrough, 213 #52.}
13. Murrrough, J.W., et al., *Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression*. Biol Psychiatry, 2013. **74**(4): p. 250-6.
14. DiazGranados, N., 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): p. 1605-11.
15. Corssen, G. and E.F. Domino, *Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581*. Anesth Analg, 1966. **45**(1): p. 29-40.
16. Rao, L.K., et al., *Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance*. Anesthesiology, 2016. **125**(6): p. 1103-1112.
17. Zhao, G.Y., et al., *Prevention of propofol-induced pain in children: pretreatment with small doses of ketamine*. J Clin Anesth, 2012. **24**(4): p. 284-8.
18. Peltoniemi, M.A., et al., *Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy*. Clin Pharmacokinet, 2016. **55**(9): p. 1059-77.
19. Aan Het Rot, M., et al., *Ketamine for depression: where do we go from here?* Biol Psychiatry, 2012. **72**(7): p. 537-47.
20. Sinner, B. and B.M. Graf, *Ketamine*. Handb Exp Pharmacol, 2008(182): p. 313-33.
21. Anis, N.A., et al., *The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate*. Br J Pharmacol, 1983. **79**(2): p. 565-75.

22. Kang, H., et al., *Ephedrine: A new psychoactive agent with ketamine-like NMDA receptor antagonist properties*. Neuropharmacology, 2017. **112**(Pt A): p. 144-149.
23. Zhang, K., et al., *Essential roles of AMPA receptor GluA1 phosphorylation and presynaptic HCN channels in fast-acting antidepressant responses of ketamine*. Sci Signal, 2016. **9**(458): p. ra123.
24. Jacob, T.C., S.J. Moss, and R. Jurd, *GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(5): p. 331-43.
25. Breier, A., et al., *Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(10): p. 1440-2.
26. Trescot, A.M., et al., *Opioid pharmacology*. Pain Physician, 2008. **11**(2 Suppl): p. S133-53.
27. Jourdi, H., et al., *Positive AMPA receptor modulation rapidly stimulates BDNF release and increases dendritic mRNA translation*. J Neurosci, 2010. **30**(27): p. 8688-97.
28. Zarate, C.A., Jr., et al., *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(8): p. 856-64.
29. Miyasaka, M. and E.F. Domino, *Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia*. Int J Neuropharmacol, 1968. **7**(6): p. 557-73.
30. Kathirvel, S., et al., *Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia*. Anaesthesia, 2000. **55**(9): p. 899-904.
31. McGuinness, S.K., et al., *A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries*. Pain Med, 2011. **12**(10): p. 1551-8.
32. Khorramzadeh, E. and A.O. Lotfy, *The use of ketamine in psychiatry*. Psychosomatics, 1973. **14**(6): p. 344-6.
33. Langguth, B., et al., *Tinnitus and depression*. World J Biol Psychiatry, 2011. **12**(7): p. 489-500.
34. Domino, E.F., P. Chodoff, and G. Corssen, *Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man*. Clin Pharmacol Ther, 1965. **6**: p. 279-91.
35. Krystal, J.H., et al., *Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses*. Arch Gen Psychiatry, 1994. **51**(3): p. 199-214.
36. Wan, L.B., et al., *Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression*. J Clin Psychiatry, 2015. **76**(3): p. 247-52.
37. Ke, X., et al., *The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users*. Psychiatry Res, 2018. **266**: p. 124-131.
38. Corazza, O., S. Assi, and F. Schifano, *From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine*. CNS Neurosci Ther, 2013. **19**(6): p. 454-60.
39. Langenbach, M., et al., *Psychosocial and personality predictors of tinnitus-related distress*. Gen Hosp Psychiatry, 2005. **27**(1): p. 73-7.
40. Isometsa, E., et al., *Suicide and the use of antidepressants. Drug treatment of depression is inadequate*. BMJ, 1994. **308**(6933): p. 915.
41. Gass, N., et al., *Differences between ketamine's short-term and long-term effects on brain circuitry in depression*. Transl Psychiatry, 2019. **9**(1): p. 172.
42. Zhou, X., et al., *The Sustained Antidepressant Effects of Ketamine Are Independent of the Lateral Habenula*. J Neurosci, 2021. **41**(18): p. 4131-4140.