



# กรณีศึกษาการใช้ยาเคตามีนแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา

## Cases Report: Intravenous Ketamine Infusion for Treatment-Resistant Depression

มัณฑุกร ลีละตานนท์\*, ธีรยุทธ รุ่งนรินทร์\*, พรพรรณ เฉลิมกิจพานิชย์\*\*, พร ทิสยากร\*  
Munchukorn Leelatanon\*, Teerayuth Rungnirundom\*, Pompan Chalermkitpanit\*\*, Paul Thisyakorn\*

\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

\*\* Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อรายงานการใช้ยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษาทั่วไป

**วิธีการศึกษา** เป็นรายงานกรณีศึกษา (case report) ในผู้ป่วยสองรายที่มีภาวะซึมเศร้า (ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรค อารมณ์สองขั้ว และโรคซึมเศร้า) ที่ดื้อต่อการรักษา ให้การรักษาด้วยยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำแบบการรักษาเดี่ยว (monotherapy) ผู้เขียนบรรยายประวัติของผู้ป่วย กระบวนการให้ยาเคตามีน ผลดีของยาเคตามีนต่ออาการซึมเศร้า ผลข้างเคียง และพบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในรายงานนี้

**ผลการศึกษา** พบว่าอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยทั้งสองรายดีขึ้น โดยผู้ป่วยทั้งสองตอบสนองต่อการรักษาในสัปดาห์แรก และเข้าสู่ระยะโรคสงบในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4 มีความคิดฆ่าตัวตายลดลงมาก และไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง หลังได้ รับยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำ

**สรุป** การให้ยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำมีประโยชน์ในการลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าที่ดื้อต่อการ รักษาทั่วไป ควรมีการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยไทยเพื่อให้เกิดมาตรฐานของการรักษาด้วยวิธีนี้ ต่อไป

**คำสำคัญ** เคตามีน ภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โรคซึมเศร้า

Corresponding author: พร ทิสยากร

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2563; 65(1): 63-74

## ABSTRACT

**Objective :** To report the results of intravenous ketamine infusion in treatment resistant mood disorders.

**Method :** We report 2 patients (treatment resistant bipolar disorder, currently major depressive episode, and major depressive disorder) who received ketamine infusion treatment. The clinical data, ketamine infusion process, benefits and adverse effects were described. Previous studies on ketamine mechanism and therapeutic use was briefly reviewed.

**Results :** The depressive symptoms of both cases improved. Both patients reached the criteria for treatment response within 1 week then remitted clinically within 3-4 weeks. Significant decreasing of suicidal ideation was also reported. No remarkable adverse effects from ketamine infusion occurred.

**Conclusion :** Intravenous ketamine infusion therapy for treatment resistant major depressive episode was beneficial and safe in these 2 cases. Further researches regarding its efficacy and safety should be conducted to support the efficacy and safety of this novel treatment method in Thailand.

**Keywords :** ketamine, treatment-resistant depression, major depressive disorder

---

Corresponding author: Paul Thisayakorn

J Psychiatr Assoc Thailand 2020; 65(1): 63-74

## บทนำ

โรคซึมเศร้าเป็นโรคที่พบบ่อยโดยในปี ค.ศ. 2015 พบความชุกถึงร้อยละ 4.4 ของประชากรทั่วโลก ทำให้มีการสูญเสีย จำนวนปีสุขภาวะที่เกิดจากความเจ็บป่วยสูง (years lived with disability) และสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตายถึง 788,000 คนต่อปี โดยเฉพาะระยะซึมเศร้าในโรคอารมณ์สองขั้วที่มีการฆ่าตัวตายที่สูงขึ้น<sup>1</sup>

การรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาและการทำจิตบำบัด ยังมีประสิทธิภาพที่จำกัด อ้างอิงจากผลการศึกษาโดย Rush และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าจะตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นเพียง ร้อยละ 67 แต่จะมีผู้ป่วยอีกร้อยละ 33 ที่ยังไม่หายจากโรค<sup>2</sup> นอกจากนี้ยารักษาโรคซึมเศร้าต้องใช้เวลา 2-4 สัปดาห์จึงจะเริ่มออกฤทธิ์<sup>3</sup> ซึ่งผู้ป่วยหลายรายอาจมีอาการรุนแรงมากจนไม่สามารถรอผลการรักษาจากยาที่ใช้เวลาหลายสัปดาห์ได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามากกว่าสองชนิด (treatment-resistant depression; TRD) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ารุนแรง อาจใช้การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy; ECT) เป็นการรักษาเสริม ซึ่ง ECT สามารถใช้รักษาอาการซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ออกฤทธิ์เร็ว แต่มักพบผลข้างเคียงบ่อย เช่น ภาวะเพ้อสับสน และปัญหาด้านความจำ<sup>4-6</sup>

ปัจจุบัน นอกจาก ECT แล้ว ยังมีการรักษาชนิดใหม่ใน TRD ได้แก่ การให้คีตามีน (ketamine) ทางหลอดเลือดดำ (intravenous ketamine, ketamine infusion therapy) ซึ่งจากผลการวิจัยแบบ randomized controlled trial รวมถึง meta-analysis ได้แสดงให้เห็นว่าคีตามีนสามารถออกฤทธิ์ลดอาการซึมเศร้าได้เร็ว มีประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงต่ำ<sup>7-10</sup> โดยผู้ป่วยมีการตอบสนอง (response) และถึงภาวะโรคสงบ (remission) มากกว่ายารักษาโรคซึมเศร้าทั่วไปอย่างเห็นได้ชัด<sup>8, 11, 12</sup>

ยาที่ได้ผลคือขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ทางหลอดเลือดดำใน 40 นาที<sup>13</sup> เคตามีนจะเริ่มออกฤทธิ์ได้ดีหลังจากทำไป 3 ครั้ง จากการได้รับเคตามีน 3 ครั้ง/สัปดาห์ และผลการรักษาจะคงอยู่เป็นเวลา 10-12 วัน จากการให้เคตามีนทุก 1 สัปดาห์ เป็นการรักษาแบบต่อเนื่อง (maintenance)<sup>7</sup> นอกจากนั้น ยังมีรายงานประสิทธิภาพ ของการใช้ยาเคตามีนสำหรับภาวะซึมเศร้าของโรคอารมณ์สองขั้ว<sup>14-17</sup> และความคิดอยากฆ่าตัวตายในโรคทางอารมณ์ โดย Yanni และคณะพบว่าร้อยละ 65.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคตามีนมีความคิดอยากตายลดลงอย่างเห็นได้ชัด หลังจากได้รับเคตามีน 6 ครั้ง โดยร้อยละ 57.0 มีความคิดฆ่าตัวตายลดลงตั้งแต่ครั้งแรก และผลการรักษาสามารถคงอยู่ได้ประมาณ 2 สัปดาห์<sup>9</sup>

เคตามีนเป็น non-competitive NMDA receptor antagonist ที่เพิ่มระดับ glutamate ระหว่างเซลล์ใน prefrontal cortex และ hippocampus ส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของ intracellular neurotrophic factor ทำให้เกิด synaptic signaling และ homeostatic plasticity ใน prefrontal cortex ซึ่งอาจเป็นกลไกหลักของการต้านเศร้า<sup>18, 19</sup>

ในปี ค.ศ. 2019 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US. FDA)<sup>20</sup> ได้อนุมัติให้อนุพันธ์ของเคตามีนในรูปแบบยาพ่นจมูก (Esketamine inhaler) ให้เป็นยาที่สามารถใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้าได้<sup>21</sup> แต่ในประเทศไทยยังไม่มียาชนิดนี้จำหน่าย และยังไม่เคยมีรายงานของการนำยาเคตามีนมารักษาใน TRD แบบการรักษาเดี่ยว (monotherapy) ควบคู่ไปกับการให้ยารักษาโรคซึมเศร้ามาก่อน ภาควิชาจิตเวชศาสตร์และภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จึงขอรายงานการใช้ยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไทยสองกรณีศึกษาที่มีภาวะซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา

## รายงานผู้ป่วย

### กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 22 ปี อาชีพนักศึกษา น้าหนัก 56 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 21.33 กิโลกรัมต่อตารางเมตรวินิจฉัยทางจิตเวช ได้แก่ bipolar I disorder; major depressive episode, borderline personality disorder ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาทางจิตเวชตั้งแต่อายุ 19 ปี อาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นด้านซึมเศร้า โดยมักมีความรู้สึกไร้ค่า ท้อแท้ ซึมเศร้าซึมเศร้า เครียดเรื่องเรียน และครอบครัว ส่วนอาการด้านแมเนียพบไม่บ่อย แต่ถูกบันทึกไว้ชัดเจนช่วงที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล ประวัติโรคทางจิตเวชในครอบครัวพบมีมารดาเป็นโรคทางอารมณ์และมีพฤติกรรมทำร้ายตัวเองในอดีต ผู้ป่วยมีพฤติกรรมทำร้ายตนเองบ่อย เช่น การใช้ดินสอ หรือมีดคัตเตอร์กรีดแขนเป็นประจำ มีความคิดฆ่าตัวตายตลอดเวลา ตั้งแต่เริ่มป่วย โดยพยายามฆ่าตัวตายทั้งหมด 26 ครั้ง ด้วยวิธีที่รุนแรงขึ้นเรื่อยๆ เช่น การรับประทานยาเกินขนาดหลายครั้ง รับประทานสมุนไพรควินนินมีบาดแผลไฟไหม้รุนแรง พยายามกระโดดสะพาน พยายามกระโดดลงจากรถ ตั้งใจรับประทานอาหารก่อนมาทำการรักษาด้วยไฟฟ้าเพื่อให้สามารถรับประทานน้ำยาล้างห้องน้ำ รับประทานยาฆ่าหญ้า และพยายามผูกคอตาย

ผู้ป่วยได้รับการรักษาทางจิตเวชที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มาโดยตลอด เคยได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยจิตเวช 9 ครั้ง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาและการใช้ยาต่อเนื่อง โดยยาที่เคยได้รับเกือบทุกตัวถูกใช้ในปริมาณและ ระยะเวลาที่เหมาะสม ได้แก่ lithium, sodium valproate, lamotrigine, quetiapine, topiramate, risperidone, haloperidol, aripiprazole, lurasidone, sertraline, venlafaxine, mirtazapine, vortioxetine, clorazepate, clonazepam, lorazepam, และ prazosin ผู้ป่วยได้รับการทำจิตบำบัด

แบบประคับประคอง และทำศิลปะบำบัดรวม เป็นระยะเวลา มากกว่าสองปี ได้รับการบำบัดด้วยไฟฟ้าทั้งแบบ single และ multiple modified ECT รวมทั้งหมด 15 ครั้ง แต่ไม่พบผลดีที่ชัดเจนและผู้ป่วยมักเกิดผลข้างเคียงด้านความจำหลังทำ ECT เคยได้รับการรักษาตัวไว้ในโรงพยาบาลที่ หอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรมรวม 13 ครั้ง จากการรับประทานยาเกินขนาด รับประทานน้ำยาล้างห้องน้ำจนมีหลอดอาหารตีบ รมควินนินมีแผลไฟไหม้รุนแรง สุดท้ายผู้ป่วยรับประทานยาฆ่าหญ้า paraquat รวมทั้งหมด 3 ครั้ง ปริมาณมาก เกือบเสียชีวิต ทุกครั้งในระยะเวลาหนึ่งปี จนก่อให้เกิดภาวะไตอักเสบ ปอดอักเสบ และพังผืดสะสมในปอดเรื้อรัง

ครั้งล่าสุดผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยพฤติกรรม การฆ่าตัวตายโดยรับประทานยาฆ่าหญ้า paraquat 50 มิลลิกรัม ผู้ป่วยมีอาการเศร้าเบื่อรุนแรง มีความคิดอยากตายตลอดเวลา อายุรแพทย์พบมี paraquat อยู่ในปัสสาวะของผู้ป่วยจริง จาก urine dithionite test ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาทางจิตเวชและการรักษาในโรงพยาบาลอื่นๆ ทั้งหมดเนื่องจากอาการป่วยทางจิตที่เรื้อรังและความคิดอยากตายสูง แพทย์ผู้รักษาจึงเสนอแผนการรักษาด้วยยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำเพื่อเป็นทางเลือกสุดท้ายในการรักษา

การประเมินผู้ป่วยก่อนการให้ Ketamine พบว่า ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติติดยาเสพติด ปฏิเสธประวัติโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดสมองที่ อาการไม่คงที่ การตรวจร่างกายทั่วไปปกติ ตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) การตรวจการทำงานของไต (blood urea nitrogen และ creatinine) การตรวจเกลือแร่ในเลือด (electrolytes) การตรวจการทำงานของตับ (liver function tests) การตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid function test) การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

(electrocardiography) ไม่พบความผิดปกติ เอ็กซีเรย์ปอดพบฝ้าบริเวณปอดซ้ายส่วนบนเล็กน้อยซึ่งเป็นผลจากการรับประทาน paraquat ประเมินแล้วไม่พบข้อห้ามในการใช้ ketamine ผู้ป่วยและครอบครัวให้คำยินยอมรับการรักษา (informed consent) ด้วยการให้ ketamine และมีการลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรหลังได้รับการอธิบายถึง ประโยชน์และผลข้างเคียง

การรักษาด้วยยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำได้รับการดำเนินการภายใต้การดูแลของทีมนจิตแพทย์วิสัญญีแพทย์ในห้องตรวจผู้ป่วยนอกจิตเวชที่มีเตียงผู้ป่วย ขณะทำได้หรือไฟในห้องลง จัดสภาพแวดล้อมให้เงียบสงบ มีญาติสนิทของผู้ป่วย จิตแพทย์ หรือพยาบาลจิตเวชอยู่ด้วยตลอด ความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าถูกประเมินเป็นระยะด้วย Montgomery Asberg

Depression Rating Scale score (MADRS) โดยประเมินก่อนและหลังทำการรักษาแต่ละครั้งเพื่อติดตามอาการ มีการวัดสัญญาณชีพก่อนและขณะได้ยาทุกสิบนาที จากนั้นให้ผู้ป่วยนอนพักเพื่อสังเกตอาการอีก 2 ชั่วโมง ยาเคตามีนที่ผู้ป่วยได้รับคือ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งในผู้ป่วยรายนี้น้ำหนัก 60 กิโลกรัม จึงได้รับเคตามีน 30 มิลลิกรัม ใน normal saline (NSS) 25 มิลลิลิตร ทางหลอดเลือดดำที่แขนในเวลา 40 นาที (35 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง) โดยใช้เครื่อง syringe pump เบื้องต้นวางแผนให้ผู้ป่วยได้รับยาหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ติดต่อกันสามสัปดาห์โดยทำตามคำแนะนำของ Oxford ketamine service, National Health Service (NHS) ประเทศอังกฤษ<sup>22</sup> โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักตอบสนองต่อการรักษาครั้งที่ 2 หรือ 3

**ตารางที่ 1** แสดงสัญญาณชีพ อาการไม่พึงประสงค์ และคะแนนความรุนแรงของโรคซึมเศร้าในช่วงการรักษาด้วยยาเคตามีน ของผู้ป่วยรายที่ 1

ครั้งที่	สัญญาณชีพก่อนได้ยา	สัญญาณชีพสูงสุดระหว่างได้ยา	อาการไม่พึงประสงค์	MADRS
1. ก่อนทำ 1 <sup>st</sup> ketamine infusion therapy หลังจากทำ 2 ชั่วโมง หลังจากทำ 24 ชั่วโมง	BP 156/92 มิลลิเมตรปรอท PR 68 ครั้งต่อนาที, O <sub>2</sub> sat 99%	BP 156/92 มิลลิเมตรปรอท PR 68 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 99	ไม่มี	42 34 30
2. ก่อนทำ 2 <sup>nd</sup> ketamine infusion therapy หลังจากทำ 2 ชั่วโมง	BP 113/71 มิลลิเมตรปรอท PR 102 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 98%	BP 131/77 มิลลิเมตรปรอท PR 98 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat N/A	derealization, depersonalization	30 28
3. ก่อนทำ 3 <sup>rd</sup> ketamine infusion therapy	BP 102/55 มิลลิเมตรปรอท PR 95 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat N/A	BP 101/61 มิลลิเมตรปรอท PR 104 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat N/A	ไม่มี	6
4. ก่อนทำ 4 <sup>th</sup> ketamine infusion therapy	BP 108/69 มิลลิเมตรปรอท PR 110 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 98%	BP 68/321 มิลลิเมตรปรอท PR 99 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 98%	ตัวลอย	18

หมายเหตุ BP=Blood Pressure, PR=Pulse Rate, O<sub>2</sub> sat= Oxygen saturation, MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale score, N/A= Not available

ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หลังการได้รับยาเคตามีนครั้งที่สอง โดยความคิดอยากฆ่าตัวตายยังมีอยู่ แต่ความตั้งใจที่จะทำลดลงในวันถัดมา ความรุนแรงของความคิดอยากตายลดลงเรื่อยๆ หลังการรักษาแต่ละครั้ง ผู้ป่วยอธิบายว่าสามารถตั้งตัวเองออกจากความคิดอยากตายได้ง่ายขึ้น ผู้ป่วยสามารถกลับไปเรียนและทำงานพิเศษได้ หลังการรักษาครั้งที่ 3 แม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น มีความคิดอยากฆ่าตัวตายลดลง แต่ยังไม่ร่วมมีรับประทานยาจิตเวชร่วมกับประวัติความเจ็บป่วยที่รุนแรงยาวนาน ทำให้ทีมแพทย์ตัดสินใจให้ยาเคตามีนหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ต่อไป ก่อนการรักษาครั้งที่ 4 ผู้ป่วยกลับไปเจอสิ่งกระตุ้นในครอบครัวทำให้อาการซึมเศร้าแย่ลง และมีความคิดอยากตายมากขึ้น ทีมแพทย์จึงตัดสินใจให้การรักษาด้วยยาเคตามีนทางเส้นเลือดดำต่อเนื่องทุกสัปดาห์ ร่วมกับการทำจิตบำบัด ช่วงแรกที่ผู้ป่วยได้รับยาเคตามีน ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยาการรักษาโรคซึมเศร้า ยาทำให้อารมณ์คงที่ทั้งหมด ยกเว้นๆ Quetiapine 25 มิลลิกรัม สำหรับอาการนอนไม่หลับ ผู้ป่วยยินยอมรับประทานยาจิตเวชอีกครั้งหลังการรักษาด้วยเคตามีนไปแล้ว 4 ครั้ง โดยได้รับยาเริ่มต้นคือ Aripiprazole 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน

## กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทยใสดอายุ 62 ปี อาชีพนักธุรกิจ น้ำหนัก 59 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 24.6 กิโลกรัม ต่อตารางเมตร ได้รับการวินิจฉัยทางจิตเวชเป็น major depressive disorder ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวทางกายเป็นโรคความดันสูง มีระดับความดันโลหิตอยู่ ประมาณ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยมีประวัติมีอารมณ์เบื่อท้อมานานเกินกว่า 10 ปี รู้สึกเหนื่อย ไม่มีแรง อ่อนเพลียประจำ จนต้องเข้ารับการรักษาโดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลบ่อยๆ ผู้ป่วยรู้สึกท้อแท้เนื่องจากอาการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นทำให้ไม่สามารถทำงานได้เต็มความสามารถ แม้จะไม่มีความคิดเรื่อง

ฆ่าตัวตายเพราะกลัวเรื่องบาป แต่ผู้ป่วยก็มีความรู้สึกไม่อยากอยู่เป็นครั้งคราว ผู้ป่วยมีปัญหาการนอน โดยนอนหลับยาก หลับๆ ตื่นๆ ความอยากอาหารลดลง และสมาธิความจำไม่ได้เท่าเดิม มีความกังวลง่าย เคยได้รับยารักษาโรคซึมเศร้าหลายชนิด ได้แก่ trazodone, fluoxetine, sertraline, venlafaxine, desvenlafaxine, bupropion, agomelatine, mianserin, vortioxetine และ moclobemide ในขนาดที่ใช้รักษาภาวะซึมเศร้าในระยะเวลาตามมาตรฐาน แต่อาการของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการได้ยา ผู้ป่วยได้รับการบำบัดโดยจิตบำบัดมาเป็นเวลาเกินกว่าหนึ่งปี แต่ภาวะซึมเศร่ายังไม่ตอบสนองเท่าที่ควร แพทย์ผู้รักษาจึงส่งต่อมารับการรักษาภาวะ TRD ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เมื่อผู้ป่วยมาตรวจประเมินครั้งแรก ผู้ป่วยยังอยู่ในการรักษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งด้วยอาการอ่อนเพลีย ไม่มีแรง ตรวจร่างกายทั่วไปปกติ แพทย์ผู้รักษาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานทั้ง การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) การตรวจการทำงานของไต (blood urea nitrogen และ creatinine) การตรวจเกลือแร่ในเลือด (electrolytes) และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) ไม่พบความผิดปกติ ทางเลือกการรักษาได้ถูกเสนอให้ผู้ป่วยเลือกระหว่าง ECT และเคตามีน ผู้ป่วยเลือกการใช้เคตามีนเนื่องจากกังวลเรื่องผลข้างเคียงด้านความรู้คิดของ ECT แพทย์ผู้รักษาตกลงกับผู้ป่วยว่าจะรักษาด้วยเคตามีน 3 ครั้ง หนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ แล้วประเมินอาการ ผู้ป่วยให้คำยินยอมรับการรักษา (informed consent) ด้วยการให้ ketamine และมีการลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

การรักษาด้วยยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยรายนี้ ทำตามข้อแนะนำตาม Oxford ketamine service ของ National Health Service (NHS) เช่นเดียวกับผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ 1 ยาเคตามีนที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ น้ำหนัก

59 กิโลกรัม จึงได้รับคีตาไมน 30 มิลลิกรัม ใน NSS 25 (35 มิลลิเมตรต่อชั่วโมง) มิลลิเมตร ทางหลอดเลือดดำที่แขนในเวลา 40 นาที

ตารางที่ 2 แสดงสัญญาณชีพ อาการไม่พึงประสงค์ และคะแนนความรุนแรงของโรคซึมเศร้าในช่วงการรักษาด้วยยาคีตาไมน ของผู้ป่วยรายที่ 2

ครั้งที่	สัญญาณชีพก่อนได้ยา	สัญญาณชีพสูงสุดระหว่างได้ยา	อาการไม่พึงประสงค์	MADRS
1. ก่อนทำ 1 <sup>st</sup> ketamine infusion therapy	BP 154/97 มิลลิเมตรปรอท PR 104 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 98%	BP 152/88 มิลลิเมตรปรอท PR 100 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 97%	ไม่มี	34
2. ก่อนทำ 2 <sup>nd</sup> ketamine infusion therapy	BP 128/78 มิลลิเมตรปรอท PR 109 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 97%	BP 153/87 มิลลิเมตรปรอท PR 105 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 97%	derealization, depersonalization, anxiety, dizziness	22
3. ก่อนทำ 3 <sup>rd</sup> ketamine infusion therapy	BP 127/65 มิลลิเมตรปรอท PR 92 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 97%	BP 131/70 มิลลิเมตรปรอท PR 90 ครั้งต่อนาที O <sub>2</sub> sat 96%	dizziness	8

ในกรณีศึกษาที่ 2 แพทย์ผู้รักษาได้ทำการสัมภาษณ์ทางจิตเวชตลอดในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยาคีตาไมน ผู้ป่วย รายงานประสบการณ์ระหว่างการทำคีตาไมน ครั้งที่ 1 ที่นาทีที่ 10 ว่า “รู้สึกเหมือนมีอะไรระเพื่อมในตัว เบลอๆ มึนๆ เล็กน้อย” รายงานประสบการณ์ที่นาทีที่ 20 ว่า “เหมือนมีลูกโป่งเป่าข้างล่างดันตัวให้ลอย รู้สึกตัวลอยๆ เหมือนลิฟท์ขึ้นลง” รายงานประสบการณ์ที่นาทีที่ 30 ว่า “รู้สึกเหมือนตัวขยายใหญ่ขึ้น ล่องลอย รู้สึกซ่า ตลก” และรายงานประสบการณ์ที่นาทีที่ 40 ว่า “ไม่ทราบของตัวเองคนเดิมอยู่ที่ไหน รู้สึกมีความสุขสบายใจ” หลังจากให้ผู้ป่วยนอนพัก 1 ชั่วโมง ผู้ป่วย รายงานก่อนกลับว่า “รู้สึกมีพลัง มีอารมณ์ดีมากขึ้น ชัดเจน คิดกังวลน้อยลง รู้สึกตนเองสุขุมขึ้น เป็นชีวิตใหม่”

อย่างไรก็ตาม ในการได้คีตาไมน ครั้ง 2 ประสบการณ์ของผู้ป่วยต่างจากครั้งแรกในแง่ของผลข้างเคียง โดยผู้ป่วย รายงานในนาทีที่ 20 และ 30 ว่า

“รู้สึกตัวลอยๆ เหมือนอยู่ในที่ที่กว้างใหญ่ รู้สึกกว้างเปล่า รู้สึกกลัว โคลงเคลง” และหลังจากได้รับยาจนหมดแล้ว กลับไปพักฟื้น ผู้ป่วยรายงานอาการมึนศีรษะและปวดศีรษะที่ตอบสนองดีต่อการได้ยาพาราเซตามอล และผู้ป่วยไม่รู้สึกอารมณ์ดีขึ้นแบบครั้งแรก แพทย์ผู้รักษาได้ให้ความเห็นว่าอาการปวดศีรษะจะค่อยๆ ดีขึ้น หลังผ่านไปหนึ่งวัน และเป็นไปได้ว่า อาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นมากจากการได้คีตาไมนครั้งแรกโดยวัดจาก MADRS ฉะนั้น ครั้งที่สองจึงไม่เห็นความต่างของระดับอารมณ์มาก ในการได้ยาคีตาไมนครั้งที่ 3 ผู้ป่วยรายงานประสบการณ์ใกล้เคียงกับครั้งแรก “รู้สึกตัวลอยๆ และอารมณ์ดีขึ้น” โดยหลังจากได้ยาครบและนอนพักฟื้น ผู้ป่วยรายงานว่าไม่ได้รู้สึกเบื่อ ท้อแล้ว รู้สึกนั่งและสุขุมขึ้น การนอนหลับคืนที่ผ่านมามีดีขึ้นมาก ความอยากอาหารกลับเป็นปกติ ไม่มีปัญหาเรื่องสมาธิ ไม่ค่อยมีความคิดด้านลบและไม่มีความคิดไม่อยากมีชีวิตอยู่ อย่างไรก็ตาม อาการหนึ่งที่ผู้ป่วยยังรายงาน

และแพทย์ผู้รักษายังประเมินได้อยู่คือ อาการอ่อนเพลีย  
ซึ่งไม่ได้ลดลงชัดเจนเหมือนลักษณะหรืออาการอื่นๆ เมื่อ  
วัดด้วย MADRS

## วิจารณ์

บทความนี้รายงานกรณีศึกษาสองรายที่ได้รับ  
การวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้าและภาวะซึมเศร้าในโรค  
อารมณ์สองขั้วที่มีอาการรุนแรง เรื้อรัง และไม่ตอบสนอง  
ต่อการรักษาด้วยยาจิตเวชหลายตัวรวมถึงการทำ  
จิตบำบัด กรณีศึกษาแรกมี ความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย  
สูงมาก ทีมรักษาจึงพิจารณาให้ยาเคตามีนทางหลอดเลือด  
ดำในครั้งแรก 1 ครั้งต่อสัปดาห์ รวมทั้งหมด 4 ครั้ง  
ส่วนกรณีศึกษาที่สอง ไม่พบว่าตอบสนองต่อยารักษา  
โรคซึมเศร้าหลายชนิดและการทำจิตบำบัดระยะยาว ทีม  
รักษาจึงพิจารณาให้ยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำ  
1 ครั้งต่อสัปดาห์ รวมทั้งหมด 3 ครั้ง ผลการรักษาพบว่า  
ผู้ป่วยทั้งสองรายตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ได้มาก  
จนอาการของภาวะซึมเศร้าสงบ (remission) ทั้งสองราย  
ภายในสองถึงสามสัปดาห์ รวมถึงปัญหาความคิดและ  
พฤติกรรมฆ่าตัวตายหรือทำร้ายตนเองก็ลดลงอย่างมาก  
โดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง จากการทบทวน  
วรรณกรรมในประเทศ กรณีศึกษาทั้งสองนี้จัดเป็น  
รายงานกรณีศึกษาครั้งแรกของประเทศไทยที่ ใช้การ  
รักษาด้วยยาเคตามีนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ  
monotherapy ควบคุมไปกับการให้ยารักษาโรคซึมเศร้า  
ซึ่งแตกต่าง จากรูปแบบการศึกษาของ Vichai Kosol และ  
คณะ<sup>23</sup> ที่นำยาเคตามีนมาใช้ร่วมกับการรักษาด้วย ECT  
ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ ได้รับยาเคตามีนร่วมกับการรักษาด้วย  
ECT มีอาการซึมเศร้านดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เคตามีน  
แต่ไม่มีความแตกต่างกัน ของประสิทธิภาพระหว่างสอง  
กลุ่มเมื่อสิ้นสุดการรักษา

ปัจจุบันมีการนำยาเคตามีนมารักษาโรคซึมเศร้า  
หรือภาวะซึมเศร้าในโรคอารมณ์สองขั้วที่ต่อต่อการ

รักษาอย่างแพร่หลายในต่างประเทศ โดยองค์การ  
อาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ยอมรับให้  
เคตามีนทั้งแบบฉีดเข้าหลอดเลือดและอนุพันธ์ของ  
เคตามีนแบบพ่นจมูกมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคซึมเศร้า  
ได้ในปี ค.ศ. 2019<sup>20</sup> แต่ในวงการจิตเวชประเทศไทยยัง  
ไม่มีประสบการณ์ในการใช้ยาเคตามีนเพื่อรักษาโรคทาง  
จิตเวชมากนัก จึงยังไม่มีกำหนดข้อบ่งชี้ของโรค ไม่มี  
คำแนะนำในการให้ยาเคตามีน หรือการประเมินดูแล  
ความปลอดภัยทั้งก่อน ระหว่าง และหลังการให้ยา  
เคตามีน รวมถึงขาดนโยบายในการควบคุมการใช้  
ยาเคตามีนในการรักษาโรคซึมเศร้า เพราะยาเคตามีน  
เป็นสารควบคุมระดับ 3<sup>24</sup> เนื่องจากเคตามีนสามารถ  
ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและก่อให้เกิดอาการเสพติดได้

ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในเรื่องกลไกการ  
ทำงานของยาเคตามีนที่ส่งผลต่อโรคซึมเศร้า ข้อมูล  
จากการศึกษาในสัตว์และมนุษย์พบว่ายาเคตามีนอาจ  
มีประโยชน์ในการลดภาวะซึมเศร้าผ่านหลายกลไก เช่น  
การยับยั้ง NMDA receptor การเพิ่มขึ้นของ glutamate  
ที่ prefrontal cortex รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ BDNF,  
TrkB/mTor และการลดลงของ GSK-3 ส่วนส่งผลให้เกิด  
การเสริมสร้างเติบโตของ dendrite, neuron และ  
synapse ทำให้การทำงานของวงจรสมองที่เกี่ยวข้องกับ  
โรคซึมเศร้านดีขึ้น นอกจากนั้นยาเคตามีนยังอาจเกี่ยวข้อง  
กับการทำงานที่ดีขึ้นของระบบ opioid ระบบด้านการ  
อักเสบ และระบบสารสื่อประสาทอื่นๆ ที่ช่วยเสริมให้  
อาการซึมเศร้านดีขึ้นได้อีก<sup>18, 19</sup>

กรณีศึกษาสองรายในรายงานนี้ได้รับยาเคตามีน  
ในระดับต่ำกว่าระดับยาที่ใช้ในการนำสลบ คือ ได้ยาใน  
ปริมาณ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักผู้ป่วย  
ผสมใน NSS และให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 40 นาที  
ผ่านเครื่อง syringe pump โดยได้รับความร่วมมือจาก  
วิสัญญีแพทย์ในการเบิกจ่ายยาและให้ยาในช่วงต้น  
ระดับยาที่มีรายงานในการศึกษา ยาเคตามีนส่วนใหญ่



คือ 0.5-1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมกับ NSS แล้วให้ใน 40-60 นาที โดยมีการบันทึกสัญญาณชีพ ก่อนได้รับยาและระหว่างได้รับยาทุก 10 นาที รวมถึงช่วงหลังหยุดยา ผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการในโรงพยาบาล 1-2 ชั่วโมงก่อนจะอนุญาตให้กลับบ้าน ในผู้ป่วยสองรายนี้ได้รับยาเคตามีนซ้ำทุก 1 สัปดาห์เป็นจำนวนครบ 3-4 ครั้งในช่วงแรก ซึ่งอาจแตกต่างจากความถี่ในการให้ยาจากการศึกษาอื่นๆ บ้าง เช่น มีการให้ยาเคตามีนถึง 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ในบางโรงพยาบาล<sup>6</sup>

หลังได้รับยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยทั้งสองรายมีอาการซึมเศร้าและความคิดอยากตายลดลง โดยมีการตอบสนองต่อการรักษาคือมีคะแนนความรุนแรงของโรคซึมเศร้าจากเครื่องมือ MADRS ลดลง 50% ในช่วงสัปดาห์แรก และผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ คือคะแนน MADRS น้อยกว่า 10 ในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4 และความรุนแรงของความคิดอยากตายลดลงเรื่อยๆ หลังการรักษาแต่ละครั้ง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในหลายๆ ประเทศ เช่น การศึกษาของ Phillips และคณะในปี 2018 ที่พบว่า การให้เคตามีนทางหลอดเลือดดำสามารถลดความรุนแรงของโรคซึมเศร้าได้รวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ขึ้นชัดเจนหลังได้รับยาเคตามีนไปสามครั้ง<sup>7</sup> และการศึกษาของ Yanni และคณะ ที่พบว่าความคิดอยากตายลดลงหลังจากการให้ยาเคตามีนครั้งแรกและดีขึ้นอีกหลังได้รับยาทั้งหมดหกครั้งในสองสัปดาห์<sup>8</sup>

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการรักษาชนิดนี้ได้แก่ภาวะหลุดลอย (dissociative state) ซึ่งแสดงออกเป็นอาการ derealization และ depersonalization และสามารถมีอาการรุนแรงถึงระดับมีอาการเพ้อสับสน (delirium) หรืออาการโรคจิต (psychosis) ได้ ส่วนอาการทางกายที่มีรายงานบ่อยหากมีการให้ยาปริมาณมากด้วยความรวดเร็ว ได้แก่ ซีพจรเร็วขึ้น ความดันสูงขึ้น เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน

เป็นต้น<sup>14</sup> โดยในกรณีศึกษาทั้งสองรายมีอาการ derealization และ depersonalization รวมถึงภาวะวิตกกังวลเล็กน้อยขณะได้รับยา และอาการเหล่านี้กลับเป็นปกติเมื่อสิ้นสุดการให้ยาแต่ละครั้ง อย่างไรก็ตาม จากผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยเกิดความกลัวได้ จึงจำเป็นที่จะต้องมีการให้การแพทย์อย่างน้อยหนึ่งคนเพื่อคอยปลอบ (reassure) ผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นช่วงสั้นๆ และจะหายไปได้ในที่สุด

กรณีศึกษาแรก หลังให้ครบ 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าลดลงเนื่องจากมีปัจจัยกระตุ้นอารมณ์ทางสังคม และผู้ป่วยยังไม่ร่วมมือกับการรับประทานยาจิตเวช จึงมีการให้ยาเคตามีนต่อเนื่องอีกทุก 1 สัปดาห์ ซึ่งแตกต่างจากกรณีศึกษาที่ 2 ที่หลังจากตามไปเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ แล้วยังคงพบว่ายอยู่ในภาวะซึมเศร้าสงบ จึงไม่จำเป็นต้องให้ต่อ ทั้งนี้ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่ชัดเจนรูปที่ชัดเจนของระยะเวลาการให้ยาซ้ำในระยะดำเนินต่อเนื่อง (continuation and maintenance phase) แต่พอมีข้อมูลเบื้องต้นถึงการให้ยาเคตามีนในระยะยาวอยู่บ้าง เช่น ในการรายงานของ Wilkinson และคณะ<sup>8</sup> ในปี ค.ศ. 2018 ที่มีผู้ป่วย 14 คนที่ได้รับยาเคตามีนยาวนานในระดับ 1-2 ปี ทุกทุก 2-3 สัปดาห์

รายงานกรณีสืบค้นนี้เป็นเพียงจุดเริ่มต้นของการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาเคตามีนในประเทศไทย ผู้ป่วยทั้งสอง รายได้ช่วยเน้นให้เห็นประโยชน์ทางการแพทย์ของยาเคตามีนต่อภาวะซึมเศร้ารุนแรงและความคิดอยากฆ่าตัวตาย ขณะเดียวกันก็ต้องพึงระวังในผลข้างเคียงต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นขณะให้ยา รวมถึงความเป็นไปได้ที่จะมีการใช้เคตามีนแบบผิดวัตถุประสงค์ (ketamine abuse) ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะติดเคตามีน (ketamine dependence) ได้ ดังนั้นความพร้อมของ โรงพยาบาล บุคลากร และนโยบายควบคุมการใช้ยาในประเทศไทย

จึงเป็นสิ่งสำคัญก่อนที่จะเริ่มใช้ยาเคตามีนเพื่อรักษาภาวะซึมเศร้าในทั่วประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพื่อเป็นการเตรียมความพร้อมก่อนจะมีการนำยาอนุพันธ์ของเคตามีนในรูปแบบพ่นจมูกเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยในอีกไม่กี่ปีข้างหน้า หน่วยงานที่เกี่ยวข้องอาจต้องออกแนวทางมาตรฐานการ รักษาและแนวทางการควบคุมการใช้ยาเคตามีนเพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย และเพื่อป้องกันการในยาเคตามีนไปใช้ในทางที่ผิด ข้อจำกัดของกรณีศึกษานี้คือยังไม่มีข้อมูลติดตามในระยะยาวทางด้านประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาเคตามีน สุดท้ายนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในการใช้ยาเคตามีนในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าในประเทศไทยในรูปแบบของการวิจัยเชิงพรรณนา และเชิงทดลองต่อไป

## สรุป

กรณีศึกษาของรายนี้สนับสนุนว่ากรการใช้ยาเคตามีนทางหลอดเลือดดำสามารถรักษาภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบ สนองต่อการรักษาทั่วไปได้อย่างมีประสิทธิภาพ ลดความคิดฆ่าตัวตายได้ดี ใช้ระยะเวลาสั้น และมีความปลอดภัยพอควร แต่เป็นเพียงการรายงานกรณีศึกษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบของการวิจัยอื่นๆ ในประเทศไทยต่อไปเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาประเภทนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
2. 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.

3. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry 2016; 61: 540-60.
4. Napierala M, Bodnar A, Chlopocka-Wozniak M, Permoda-Osip A, Rybakowski J. Electroconvulsive therapy and autobiographical memory in patients with treatment-resistant depression. Psychiatr Pol 2019; 53: 589-97.
5. Lin CH, Yang WC. The Relationship between Symptom Relief and Psychosocial Functional Improvement during Acute Electroconvulsive Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 538-45.
6. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. J ect 2003; 19: 139-47.
7. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry 2019; 176: 401-9.

8. Wilkinson ST, Katz RB, Toprak M, Webler R, Ostroff RB, Sanacora G. Acute and Longer-Term Outcomes Using Ketamine as a Clinical Treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *J Clin Psychiatry* 2018;79. pii: 17m11731. doi: 10.4088/JCP.17m11731.
9. Zhan Y, Zhang B, Zhou Y, Zheng W, Liu W, Wang C, et al. A preliminary study of anti-suicidal efficacy of repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation. *J Affect Disord* 2019; 251: 205-12.
10. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015; 45: 693-704.
11. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2019; 243: 516-24.
12. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 950-66.
13. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2018. doi: 10.1038/s41380-018-0256-5.
14. Andrade C. Ketamine for Depression, 1: Clinical Summary of Issues Related to Efficacy, Adverse Effects, and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e415-e9.
15. Andrade C. Ketamine for Depression, 2: Diagnostic and Contextual Indications. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e555-e8.
16. Andrade C. Ketamine for Depression, 3: Does Chirality Matter? *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e674-e7.
17. Andrade C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e852-e7.
18. Sattar Y, Wilson J, Khan AM, Adnan M, Azzopardi Larios D, Shrestha S, et al. A Review of the Mechanism of Antagonism of N-methyl-D-aspartate Receptor by Ketamine in Treatment-resistant Depression. *Cureus* 2018; 10: e2652.
19. Hirota K, Lambert DG. Ketamine and depression. *Br J Anaesth* 2018; 121: 1198-202.
20. Fala L. Spravato (Esketamine) Nasal Spray First NMDA Receptor Antagonist Approved by the FDA for Adults with Treatment-Resistant Depression. Payer's Guide Mid Year Addendum pushished on August 13, 2019 in select Drug Profile. Available from <http://www.ahdbonlines.com/issuces/2019/...>

21. Kim J, Farchione T, Potter A, Chen Q, Temple R. Esketamine for Treatment-Resistant Depression- First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *N Engl J Med* 2019; 381: 1-4.
22. Ketamine treatment service Oxford 2018 [updated 15 November 2018; cited 2018 15 November]. Available from: <https://www.oxfordhealth.nhs.uk/ketamine-service/>.
23. Vichaikosol T, Ittasakul P, Lekprasert V. Effect of Ketamine Plus Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment of Major Depressive Episode: A Pilot Study. *Journal of the Psychiatric Association of Thailand* 2017; 62: 83-94.
24. Prutipinyo C. Comparative Drug Control Law. *Public Health and Health Laws Journal* [Internet]. 21 May 2017 [cited 28 Jan. 2020]; 3(2): 148-66. Available from: [https://tci-thaijo.org/index.php/journal\\_law/article/view/161621](https://tci-thaijo.org/index.php/journal_law/article/view/161621)