

Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Factors connected with efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression

Agnieszka Permoda-Osip¹, Maria Skibińska¹, Alicja Bartkowska-Śniatkowska², Sebastian Kliwicki¹, Maria Chłopocka-Woźniak¹, Janusz K. Rybakowski¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

²Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej UM w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. A. Bartkowska-Śniatkowska

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate the efficacy of single ketamine infusion and clinical and biochemical factors connected with such efficacy, in patients with bipolar depression, which had not improved on antidepressant treatment.

Methods. The study included 42 patients (32 women, 10 men), aged 22-67 years, with bipolar depression. They received ≥ 1 mood-stabilizing medications of first and/or second generation. After discontinuation of antidepressants (≥ 7 days), intravenous infusion of ketamine (0.5mg/kg body weight) was performed. The assessment of depression by the 17-item Hamilton Depression Rating Scale was made before, and after 1, 3, 7 and 14 days following administration of ketamine. The assumed criterion for clinical improvement was the reduction of $\geq 50\%$ score on the Hamilton scale after 7 days. In a subgroup of 20 patients, prior to administration of ketamine, serum concentrations of homocysteine, vitamin B12, folic acid, neurotrophins and inflammatory proteins were measured.

Results. In the whole group, the severity of depression on the Hamilton scale decreased significantly 24 hours after administration of ketamine from 22.6 ± 5.1 to 15.6 ± 7.4 points. After 7 days it was 13 ± 7 and after 14 days - 11.8 ± 7.8 points. Patients showing clinical improvement ($n=22$) had significantly higher frequency of alcohol addiction and family history of alcoholism. Biochemical tests in the subset of 20 patients demonstrated that those with clinical improvement ($n=10$) had higher serum concentrations of vitamin B12 and receptor-1 Vascular Endothelial Growth Factor before administration of ketamine. Ketamine infusion was well tolerated.

Conclusions. The results confirm a rapid antidepressant effect of ketamine infusion maintaining for 2 weeks, in a considerable proportion of patients with bipolar depression, and good clinical tolerance of such procedure. Also, some clinical and biochemical factors associated with ketamine efficacy were shown.

Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, ketamina, depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Key words: ketamine, bipolar depression, antidepressant drugs

Wstęp

Istotnym problemem w leczeniu depresji jest powolny efekt terapeutyczny leków przeciwdepresyjnych (średnio 4–8 tygodni) oraz wzrastająca lekooporność. Aż 25–40% chorych nie reaguje zadowalająco na te leki. Wykazano, że liczba chorych „lekoopornych” zwiększa się, a lekarze nie są w stanie udzielić w pełni skutecznej pomocy około 1/3 chorych z rozpoznaniem depresji [1].

W ostatnich latach wykazano, że w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych istotną rolę pełni układ glutaminergiczny [2]. Leki te wywierają istotny wpływ na receptor glutaminergiczny NMDA (N-methyl-D-aspartate), powodując redukcję homologa NR-1 w korze mózgu i strukturach podkorowych oraz redukcję ekspresji mRNA podjednostek NR2A i NR2B tego receptora [3]. Po podaniu leków przeciwdepresyjnych wykazano również wzrost poziomu receptorów glutaminergicznych AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalepropionic acid) w hipokampie [4] i jednoczesny wzrost ekspresji mRNA dla czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) [5]. Zmiany zachodzące w układzie glutaminergicznym podczas leczenia depresji skutkują osłabieniem neuroprzebieżności glutaminergicznego [6]. Ostatnio Pilc i wsp. [7] dokonali znakomitego przeglądu badań przedklinicznych dotyczących możliwości wprowadzenia nowych leków przeciwdepresyjnych działających na glutaminergiczne receptory jonotropowe (NMDA i AMPA), jak również na glutaminergiczne receptory metabotropowe.

Ketamina jest pochodną fencyklidyny i działa antagonistycznie na receptory glutaminergiczne NMDA. Wpływa ona również na receptor sigma 1, transporter noradrenaliny (NET), receptor opioidowy μ oraz transporter serotoniny (SERT). Lek ten stosowany jest szeroko w anestezjologii, wywołując tzw. anestezję dysocjowaną. W 2000 roku Berman i wsp. [8] wykazali u 4 chorych na depresję szybki efekt przeciwdepresyjny, utrzymujący się przez około 2 tygodnie, po podaniu ketaminy w 40-minutowym wlewie dożylnym w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Sześć lat później Zarate i wsp. [9] przeprowadzili na grupie 17 pacjentów z depresją lekooporną badanie metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. U 29% tych chorych obserwowano remisję objawów, zaś u 71% – ich zmniejszenie do 24 godzin po infuzji. Aż u 35% chorych po upływie tygodnia od wlewu ketaminy utrzymywała się poprawa kliniczna. Badania ostatnich lat wykazały również redukcję myśli i zamiarów samobójczych po jej podaniu, a efekt ten pojawiał się już po kilku godzinach i utrzymywał się do 10 dni [10, 11].

W 2010 roku Diazgranados i wsp. [12] opisali korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatek do leków normotymicznych (litu lub walproinianu) u pacjentów z de-

presją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Poprawa kliniczna utrzymywała się do 14 dnia u 71% pacjentów, a różnica z placebo była widoczna już drugiego dnia po infuzji. Replikację tych wyników uzyskali Zarate i wsp. [13], wykazując poprawę u 12 z 15 pacjentów (79%) utrzymującą się do 14 dnia po infuzji ketaminy.

W ciągu ostatniego roku ukazały się już prace przeglądowe na temat stosowania ketaminy w depresji, prace dotyczące znacznej liczby pacjentów, prace badające efekt kilkakrotnego podania ketaminy, jak również badania związane z czynnikami warunkującymi korzystny efekt ketaminy w depresji [14–17].

W ośrodku poznańskim badania nad jednorazowym wlewem ketaminy u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD prowadzone są od 2011 roku. Wstępne doświadczenia kliniczne zostały opisane na przykładzie 25 chorych [18]. Celem obecnej pracy była ocena skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy u większej grupy (42 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej otrzymujących leki normotymiczne, u których stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie przyniosło poprawy), jak również ewentualnych czynników klinicznych i biochemicznych warunkujących pozytywny efekt ketaminy.

Metoda

Osoby badane

W badaniu uczestniczyły 42 osoby (32 kobiety, 10 mężczyzn), w wieku od 22 do 67 lat (średni wiek $48 \pm 11,5$ roku) z epizodem depresyjnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wszyscy pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Średni wiek zachorowania u pacjentów wynosił 31 lat (± 13), zaś długość epizodu depresyjnego średnio $8,4 (\pm 2,1)$ miesiąca. Chorzy przebywali na oddziale przed podaniem leku średnio 21 dni (± 5).

Wszystkie osoby badane otrzymywały przynajmniej jeden lek normotymiczny I lub II generacji [14] (26 pacjentów – węglan litu, 26 – kwetiapinę, 9 – walproinian, 7 – karbamazepinę, 14 – lamotryginę, 4 – aripirazol i 1 – topiramet). U wszystkich pacjentów stosowano leki przeciwdepresyjne, które nie przyniosły poprawy. Ostatnim takim lekiem stosowanym przed wlewem ketaminy była u 17 pacjentów wenlafaksyna, u 11 – paroksetyna, u 7 – bupropion, sertralina, u 5 – mirtazapina, u 3 – klomipramina, u 2 – reboksetyna, fluwoksamina, u 1 – fluoksetyna, mianseryna, escitalopram, citalopram, duloksetyna i amitriptylina.

Procedura wlewu ketaminy

Pacjentom przed infuzją ketaminy wykonano wiele badań laboratoryjnych (morfologia, elektrolity, badanie ogólne moczu, oznaczenia hormonów tarczycy), ekg, rtg klatki piersiowej oraz konsultacje kardiologiczną i anestezjologiczną w celu wykluczenia przeciwwskazań do podania dożylnego ketaminy. Wszystkie leki przeciwdepresyjne były odstawione najpóźniej na 7 dni przed infuzją. W dniu badania

każdy pacjent otrzymywał w 40-minutowym wlewie ketaminę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Infuzja leku rozpoczynała się o godzinie 8.00. Podczas wlewu i przez 6 godzin po podaniu ketaminy monitorowano podstawowe parametry życiowe pacjenta (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, saturacja).

Ocena psychometryczna

Do określenia stanu psychicznego posłużyła 17-stopniowa Skala Depresji Hamiltona (HDRS). Pomiarów dokonywano tuż przed podaniem leku oraz w 6 i 12 godzinie, a także w 2, 3, 7, 10 i 14 dniu po podaniu ketaminy. Nasilenie objawów depresji przed infuzją ketaminy wynosiło co najmniej 18 punktów w skali HDRS ($22,5 \pm 5$). Za kryterium poprawy klinicznej przyjęto zmniejszenie się punktacji o połowę lub więcej ($\geq 50\%$) w Skali Depresji Hamiltona – w porównaniu z nasileniem wyjściowym – po 7 dniach od podania ketaminy. Za kryterium remisji przyjęto liczbę ≤ 7 punktów w skali HDRS.

Badania laboratoryjne

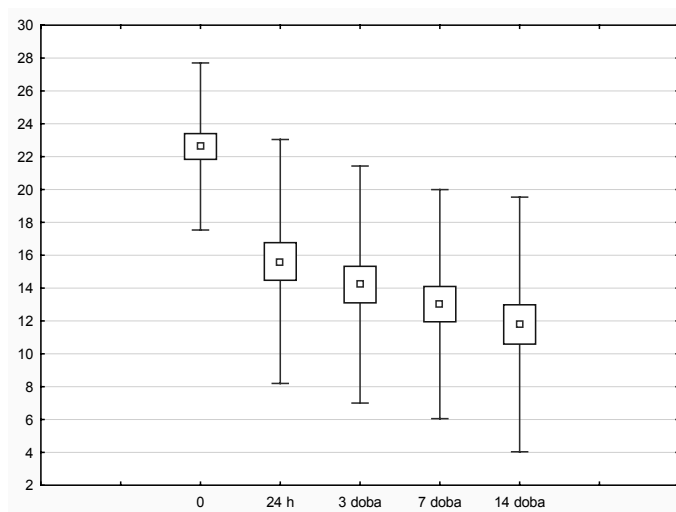
Wśród 42 pacjentów, u których wykonano wlew ketaminy, 20 pacjentów uczestniczyło w projekcie badawczym dotyczącym znaczenia homocysteiny w chorobach afektywnych, w ramach którego wykonano u nich liczne badania biochemiczne przed wlewem ketaminy. Obejmowały one oznaczenia w surowicy homocysteiny, kwasu foliowego, witaminy B₁₂ oraz następujących neurotrofin: BDNF, czynnika wzrostu nerwów (nerve growth factor – NGF), neurotrofiny 3 (neurotrophin-3 – NTF3), neurotrofiny 4 (neurotrophin-4 – NTF4), glejopochodnego czynnika neurotrofowego (glial-derived neurotrophic factor – GDNF), czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (vascular endothelial growth factor – VEGF) i jego receptorów R1 i R2 oraz białek związanych z procesem zapalnym, takich jak białko C-reaktywne (CRP), cząsteczka adhezji wewnątrzkomórkowej (intracellular adhesion molecule-1 – ICAM) oraz E-selektyna.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wyniki

Średnie nasilenie depresji w skali Hamiltona przed i po podaniu ketaminy przedstawia rycina 1 – *na następnej stronie*.

Po dożylnym podaniu ketaminy obserwowano istotne statystycznie obniżenie się wyników w skali Hamiltona już po 24 godzinach. Średnia intensywność depresji wśród chorych przed podaniem dożylnym leku mierzona skalą Hamiltona wynosiła $22,6 \pm 5$ punktów. Wynik ten zmniejszył się do $15,6 \pm 7,4$ punktu po 24 godzinach ($p < 0,001$, test t Studenta dla danych powiązanych), do $14,2 \pm 7,2$ punktu w 3 dobie, do 13 ± 7 punktów w 7 dobie i do $11,8 \pm 7,8$ punktu po dwóch tygodniach obserwacji.



Rycina 1. Średnie nasilenie depresji w skali Hamiltona przed i po podaniu ketaminy w grupie 42 pacjentów

W 7 dobie od dożylnego podania ketaminy u 22 osób obserwowano poprawę kliniczną mierzoną skalą Hamiltona, a remisję osiągnęło 26% badanych. Po 14 dniach liczba osób z poprawą nie zmieniła się, aczkolwiek liczba osób z remisją wzrosła do 17 (40%).

Tabela 1 porównuje czynniki kliniczne w grupie 22 osób spełniających kryteria poprawy klinicznej (redukcja nasilenia depresji w skali Hamiltona o $\geq 50\%$ po 7 dniach) i w grupie pozostałych 20 pacjentów.

Tabela 1. Czynniki kliniczne w grupie osób spełniających kryteria poprawy po ketaminie (responders) i u pozostałych (non-responders)

	Cała grupa N = 42	Responders N = 22	Non-responders N = 20
Płeć (K/M)	32/10	16/6	16/4
Wiek	48 ± 11 lat	49 ± 10 lat	46 ± 13 lat
Wiek zachorowania	31 ± 13 lat	32 ± 13 lat	30 ± 14 lat
Uzależnienie od alkoholu	13	10*	3
Obciążenie genetyczne chorobami psychicznymi	30	16	14
Obciążenie genetyczne alkoholizmem	17	13**	4
Długość trwania epizodu depresyjnego (tyg.)	20,4 ± 8,3	18 ± 8,4	23 ± 7,5

* różnica istotna, $p = 0,033$ (test χ^2)

** różnica istotna, $p = 0,023$ (test χ^2)

W całej badanej grupie 13 osób było uzależnionych od alkoholu, z czego 10 chorych w grupie z korzystną reakcją na ketaminę (45%) i 3 w grupie pozostałej (15%), co stanowi różnicę istotną statystycznie ($p = 0,033$, test χ^2). Również odsetek osób posiadających w rodzinie obciążenie alkoholizmem był istotnie wyższy w grupie z korzystną reakcją na ketaminę (odpowiednio 59% i 20%, $p = 0,023$, test χ^2). Pozostałe czynniki kliniczne nie różniły się w obu grupach.

Tabela 2 porównuje wyniki badań biochemicznych przed podaniem ketaminy w grupie 20 osób, w tym 10 spełniających kryteria poprawy klinicznej (redukcja nasilenia depresji w skali Hamiltona o $\geq 50\%$ po 7 dniach), oraz 10 pozostałych.

Tabela 2. Stężenia poszczególnych substancji przed wlewem ketaminy w grupie osób spełniających kryteria poprawy (responders) i pozostałych (non-responders)

	Cała grupa N = 20	Responders N = 10	Non-responders N = 10
Homocysteina ($\mu\text{M/L}$)	14,1 \pm 6,3	14,5 \pm 6,4	14,1 \pm 6,7
CRP ($\mu\text{g/mL}$)	1,6 \pm 2,2	1,3 \pm 2,2	1,9 \pm 2,3
ICAM (ng/mL)	204 \pm 122	171 \pm 96	237 \pm 142
E-selectin (ng/mL)	19,6 \pm 12	21 \pm 14	18 \pm 10
VEGF (pg/mL)	165 \pm 111	147 \pm 95	183 \pm 127
R1-VEGF (ng/mL)	13,5 \pm 5,4	26 \pm 7,6**	8,6 \pm 2,2
R2-VEGF (ng/mL)	11 \pm 3,5	11 \pm 2,8	11 \pm 4,2
Witamina B12 (pg/mL)	330 \pm 150	402 \pm 167*	274 \pm 90
Kwas foliowy (ng/mL)	6,0 \pm 2,4	5,1 \pm 2,0	6,4 \pm 2,5
BDNF ($\mu\text{g/mL}$)	40,7 \pm 7,1	40,3 \pm 7,2	41,0 \pm 7,5
NGF (ng/mL)	10,6 \pm 19,7	13,9 \pm 21,7	7,4 \pm 13,7
NT3 (ng/mL)	155 \pm 419	274,9 \pm 643,5	34,9 \pm 48,2
NT4 (ng/mL)	38,6 \pm 119	71,4 \pm 166,4	5,7 \pm 4,3
GDNF (ng/mL)	35,5 \pm 89,3	52,2 \pm 114,8	11,6 \pm 18,9

* różnica istotna, $p = 0,047$, t-test

** różnica istotna, $p = 0,030$, t-test

CRP – białko C-reaktywne, ICAM – cząsteczka adhezji międzykomórkowej, E-selectin – selektyna E, VEGF – czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego, R1-VEGF – receptor 1 dla czynnika wzrostu śródbłónka, R2-VEGF – receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłónka, BDNF – czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego, NGF – czynnik wzrostu nerwów, NT3 – neurotrofina 3, NT4 – neurotrofina 4, GDNF – glejopochodny czynnik neurotrofowy

Pacjenci, którzy dobrze zareagowali na wlew ketaminy, mieli istotnie wyższy poziom witaminy B₁₂ w surowicy (402 vs 274 pm/ml, $p = 0,047$, test t Studenta). U pacjentów takich wyższe były również stężenia receptora 1 dla czynnika wzrostu

śródbłonna naczyniowego ($p = 0,030$, test t Studenta). Wartości pozostałych oznaczeń biochemicznych wykonanych przed wlewem ketaminy nie różniły się w grupie osób spełniających kryteria poprawy i pozostałych. Średnie wartości stężenia niektórych neurotrofin były wyższe w grupie spełniającej kryteria poprawy po ketaminie, jednak w porównaniu z pozostałymi pacjentami różnica nie osiągała znamienności statystycznej ze względu na znaczny rozrzut wyników.

Tabela 3 porównuje parametry kliniczne w grupie 20 osób, u których wykonano badania biochemiczne, z parametrami w grupie 22 osób, u których takich badań nie wykonano.

Tabela 3. Porównanie danych klinicznych w grupach osób, u których wykonywano lub nie wykonywano badań biochemicznych

Dane kliniczne	Badania biochemiczne N = 20	Bez badań biochemicznych N = 22
Płeć K/M	18/2	14/8 *
Wiek	50 ± 11 lat	46 ± 12,1
Wiek zachorowania	34 ± 13 lat	29 ± 13 lat
Długość epizodu depresyjnego	6 ± 2 mies.	6 ± 2 mies.
Uzależnienie od alkoholu K/M	3/1	6/3
Obciążenie genetyczne chorobami psychicznymi %	12/2	11/5
Dobra reakcja na ketaminę	10/20	12/22

* różnica istotna $p = 0,045$ (test Chi²)

W grupie bez badań biochemicznych było proporcjonalnie więcej mężczyzn (36%) w porównaniu z grupą, w której wykonano takie badania (10%) ($p = 0,045$, test Chi²) oraz wykazywała ona wcześniejszy początek choroby, co nie było istotne statystycznie.

Wlew ketaminy był dobrze tolerowany i nie zaobserwowano poważniejszych objawów ubocznych. U większości pacjentów w trakcie infuzji pojawiły się niewielkie zwwyżki ciśnienia tętniczego krwi, a także przejściowe objawy depersonalizacji i derealizacji osiągające u jednej z pacjentek poziom przeżyć psychotycznych, które ustępowały po zakończeniu wlewu.

Omówienie wyników

Uzyskane wyniki wskazują na korzystny przeciwdepresyjny efekt jednorazowego wlewu ketaminy u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD przyjmujących leki normotymiczne, u których stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie przyniosło zadowa-

lającego efektu. Potwierdza to rezultaty badaczy amerykańskich [12, 13] wskazujące, że jednorazowy wlew ketaminy powoduje szybki efekt przeciwdepresyjny w podobnej grupie chorych. Podobnie jak w powyższych pracach, istotne działanie wlewu było widoczne już następnego dnia po infuzji. Co prawda odsetek pacjentów z poprawą był mniejszy niż w pracach badaczy amerykańskich (52% vs 71% i 79%), natomiast na uwagę zasługuje 40% odsetek pacjentów spełniających po 2 tygodniach od wlewu kryteria remisji (≤ 7 punktów w skali HDRS). Odsetek pacjentów spełniających kryteria poprawy po 7 dniach od wlewu był podobny do uzyskanego w pracy Murrough i wsp. [16] wynoszącego 45%. Praca dotyczyła pacjentów z lekooporną depresją jednobiegunową, nieotrzymujących leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych, a kryterium poprawy było zmniejszenie się o $\geq 50\%$ wyjściowego nasilenia depresji w skali MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale).

Poprawa i remisja uzyskana w naszym badaniu u tak dużego odsetka pacjentów z depresją w przebiegu ChAD przewyższają istotnie efekty uzyskane przy zastosowaniu klasycznego leczenia przeciwdepresyjnego. W porównaniu z badaniami amerykańskimi [12, 13] w naszym badaniu uczestniczyła większa grupa pacjentów z ChAD, jednakże metodyka miała charakter badania otwartego. Kolejną różnicą w stosunku do badań autorów amerykańskich było zażywanie przez naszych pacjentów leków normotymicznych zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji.

W niniejszym badaniu wlew dożylny ketaminy był dość dobrze tolerowany przez pacjentów. Objawy uboczne w postaci depersonalizacji i derealizacji występowały tylko podczas momentu infuzji i nie miały dużego nasilenia. Podobne obserwacje poczynili inni badacze [13, 20].

Zaobserwowaliśmy lepszy efekt ketaminy u pacjentów, którzy nadużywali lub byli uzależnieni od alkoholu oraz u pacjentów rodzinnie obciążonych alkoholizmem. Może to korespondować z wynikami, które uzyskali Luckenbaugh i wsp. [21], stwierdzając wśród 33 chorych lepszy efekt terapeutyczny po podaniu dożylnym ketaminy u osób z rodzinnym obciążeniem alkoholizmem. Można spekulować, że w mechanizmie tego zjawiska może odgrywać rolę wpływ alkoholu na receptory glutaminergiczne NMDA [22].

Wśród czynników biochemicznych związanych z korzystnym działaniem ketaminy stwierdziliśmy wyższe wyjściowe stężenie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy). Koresponduje to z innymi badaniami wskazującymi, że wyższy poziom tej witaminy jest związany z lepszą skutecznością leków przeciwdepresyjnych [23, 24]. Być może niski poziom witaminy B₁₂ miał wpływ na słabe działanie leków przeciwdepresyjnych w naszej grupie pacjentów. Jej stężenie koreluje ujemnie z poziomem aminokwasu homocysteiny, agonisty receptorów NMDA, mogącej mieć znaczenie w patogenezie depresji [25, 26].

W 2011 roku Autry i wsp. [27] wykazali w badaniu eksperymentalnym, że blokowanie receptora NMDA przez ketaminę powoduje wzrost aktywności układu BDNF, co może mieć istotne znaczenie w mechanizmie przeciwdepresyjnego efektu ketaminy. Machado-Vieira i wsp. [28] nie wykazali zmian w stężeniu BDNF w surowicy po 6 godzinach od wlewu ketaminy. W niniejszej pracy nie stwierdzono różnic w wyjściowym stężeniu w surowicy BDNF ani innych neurotrofin między osobami z korzystnym działaniem ketaminy i pozostałych osób. Natomiast w badaniu, gdzie oznaczaliśmy stężenie neurotrofin po 7 i 14 dniach od wlewu ketaminy, stwierdziliśmy

istotny spadek stężenia BDNF po 7 dniach u osób ze słabą reakcją na tę procedurę [29]. W niedawnym badaniu amerykańskim u osób po wlewie ketaminy stwierdzono istotną korelację między stężeniem BDNF w osoczu a nasileniem objawów depresji zarówno po 4 godzinach, jak i po 3 dniach od podania ketaminy [30]. Wyniki te mogą wskazywać, że aktywność systemu BDNF u chorych na depresję może być związana z mechanizmem przeciwdepresyjnego działania ketaminy.

W niniejszym badaniu wykazaliśmy wyższe stężenie receptora 1 czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego w grupie pacjentów z lepszym efektem ketaminy. Ostatnio wskazuje się na rolę VEGF w patogenezie depresji i działaniu leków przeciwdepresyjnych [31]. Badacze z ośrodka łódzkiego stwierdzili również związek między predyspozycją do depresji a polimorfizmem genu receptora 2 VEGF, głównego receptora występującego w ośrodkowym układzie nerwowym [32]. Wyniki uzyskane w tej pracy mogą wskazywać na ewentualną możliwość udziału receptora 1 VEGF w mechanizmie reakcji na wlew ketaminy.

Ograniczeniem niniejszej pracy może być fakt stosowania w trakcie wlewu ketaminy różnorodnych leków normotymicznych I i II generacji, przy czym duża ich liczba nie pozwoliła na ewentualne wyodrębnienie wpływu poszczególnego leku normotymicznego na efekt kliniczny ketaminy.

Podsumowując, wyniki pracy potwierdzają szybki przeciwdepresyjny efekt infuzji ketaminy utrzymujący się przez co najmniej 2 tygodnie u znacznej części pacjentów z depresją w przebiegu ChAD otrzymujących leki normotymiczne, opornych na uprzednie stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Wskazują również na niektóre czynniki mogące mieć związek z korzystnym efektem ketaminy, takie jak nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu, jak również wyższe stężenie witaminy B₁₂ i receptora 1 VEGF przed zastosowaniem ketaminy.

Факторы эффективности однократного вливания кетамина при депрессии во время течения двухполюсной аффективной болезни

Содержание

Задание. Оценка эффективности однократного вливания кетамина и клинических, а также биохимических обуславливающих его эффект у пациентов с депрессией во время течения двухполюсной аффективной болезни (АДБ), у которых применение антидепрессивных препаратов не приносит терапевтического эффекта.

Метод. Исследовано 42 пациентов (32 женщины и 10 мужчин) в возрасте 22–67 лет с депрессией во время двухполюсной аффективной болезни (АДБ) получающих ≥ 1 лекарство нормотивного действия первой или второй генерации. После изъятия противодепрессивных препаратов (≥ 7 дней) вливался кетамин (0,5 мг/кг массы тела). Оценка депрессии по 17-пунктовой шкале депрессии Гамильтона проведена перед и после 1, 3, 7 и 14 дней введения кетамина. Критерием клинического улучшения уменьшение на $\geq 50\%$ пунктации в шкале Гамильтона после 7 дней. В подгруппе 20 пациентов перед введением кетамина проведено исследование концентрации гомоцистеина, витамина B₁₂, фолиевой кислоты нейротрофина и белков воспалительной реакции.

Результаты. Во всей группе больных утяжеление депрессии в шкале Гамильтона значительно уменьшилось после 24 часов со времени введения кетамина с 22 ± 51 до $15,6 \pm 74$ пункта. После 7 дней равнялось 13 ± 7 пунктов и после 14 дней с $11,8 \pm 78$ пункта. У больных с клиническим улучшением (22) существенно чаще появлялась зависимость от алкоголя и

алкоголизм в семье. Биохимические исследования в подгруппе 20 пациентов показали у лиц с клиническим улучшением (10 больных) высшие концентрации витамина B12 и рецептора 1 фактора роста сосудистого эндотелия в сыворотке перед введением кетамина. Вливание кетамина хорошо переносилось больными.

Выводы. Полученные данные подтверждают быстрый антидепрессивный эффект инфузии кетамина удерживающийся в течение 2 недель, у значительного числа больных с депрессией при АДБ, а также хорошую клиническую толерантность такого вмешательства. Показаны также некоторые клинические факторы такой процедуры, а кроме того и биохимические показатели, связанные с положительным влиянием кетамина.

Ключевые слова: противодепрессивные лекарства, кетамин, депрессия во время двухполюсной аффективной болезни

Faktoren der Effektivität von einmaliger Ketamin – Infusion in Depression im Verlauf der affektiven bipolaren Störung

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Arbeit war die Bewertung der Effektivität einer einmaligen Infusion mit Ketamin und der klinischen und biochemischen Faktoren, die sie bei den Patienten mit der Depression im Verlauf der affektiven bipolaren Störung bedingen, und bei denen die Einnahme von Antidepressiva keine Verbesserung gebracht hatte.

Methode. Es wurden 42 Patienten (32 Frauen und 10 Männer) im Alter von 22 bis 67 Jahren mit Depression im Verlauf der affektiven bipolaren Störung untersucht. Sie bekamen ≥ 1 normothymisches Mittel der ersten oder/und zweiten Generation. Nach dem Entzug von Antidepressiva (\geq) Tage wurde die Infusion mit Ketamin (0,5 mg/kg Körpermasse) durchgeführt. Die Depression in der 17-Items-Skala der Depression von Hamilton wurde vor der Gabe von Ketamin und nach dem 1., 3., 7., und 14. Tag bewertet. Die Senkung der Items um 50% in der Hamilton-Skala nach 7 Tagen wurde zum Kriterium einer klinischen Besserung. In der Untergruppe von 20 Patienten wurde vor der Ketamin – Infusion die Untersuchung auf Konzentration von Homozystin, Vitamin B12, Folsäure, Neurotrophinen und Proteine durchgeführt.

Ergebnisse. In der ganzen Gruppe verringerte sich signifikant die Intensität der Depression nach 24 Stunden von der Gabe von Ketamin. Sie sank von $22,6 \pm 5,1$ auf $15,6 \pm 7,4$ Items. Nach 7 Tagen betrug sie 13 ± 7 Items und nach 14 Tagen $11,8 \pm 7,8$ Items. Bei den Personen mit der klinischen Besserung ($n=22$) trat signifikant häufiger die Alkoholabhängigkeit und Alkoholkrankheit in der Familie auf. Die biochemische Untersuchung erwies in der Untergruppe der 20 Patienten eine höhere Konzentration von Ketamin bei den Personen mit der klinischen Besserung ($n=10$), höhere Konzentration von B12 Vitamine und Rezeptors 1 des Vascular Endothelial Growth Factor im Blutserum vor der Gabe von Ketamin. Die Infusion mit Ketamin war gut verträglich.

Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse bestätigen den schnellen antidepressiven Effekt der Infusion mit Ketamin, der sich 2 Wochen lang bei einem größeren Teil der Patienten mit der Depression im Verlauf der affektiven bipolaren Störung hält und ein gutes Ansprechen dieses Verfahrens. Es wurde auch auf manche klinischen und biochemischen Faktoren hingewiesen, die mit der positiven Wirkung von Ketamin verbunden sind.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Ketamin, Depression im Verlauf der affektiven bipolaren Störung

Les facteurs liés avec l'efficacité de l'infusion unique de kétamine dans la dépression au cours du trouble bipolaire

Résumé

Objectif. Evaluer l'efficacité de l'infusion unique de kétamine et de facteurs cliniques et biochimiques liés avec elle chez les patients avec le trouble bipolaire résistant à la thérapie antidépressive.

Méthode. On examine 42 patients (32 femmes, 10 hommes), âgés de 22-67 ans, souffrant de la dépression au cours du trouble bipolaire, traités de ≥ 1 médicament antidépressif de première ou deuxième génération. Une semaine (≥ 7 jours) après la fin de ce traitement on applique unique infusion de kétamine (0,5 mg/kg poids du corps). L'analyse de la dépression est faite après 1, 3, 7, 14 jours après cette infusion – en usant the Hamilton Depression Rating Scale – échelle de 17 points. La diminution de $\geq 50\%$ de points de l'échelle d'Hamilton est traitée comme critère d'amélioration après 7 jours. Avant la thérapie de kétamine dans le groupe de 20 patients on a examiné encore la concentration d'homocystéine, de vitamine B12, d'acide folique, des neurotrophines et des protéines inflammatoires dans le sérum.

Résultats. Dans le groupe entier la sévérité de la dépression diminue fortement après 24 heures après l'infusion de kétamine : de $22,6 \pm 5,1$ points. Après 7 jours : 13 ± 7 , après 14 jours : $11,8 \pm 7,8$ points. Les patients avec l'amélioration clinique ($n=22$) plus souvent sont alcooliques et ils ont les alcooliques dans leurs familles. Les testes biochimiques des 20 patients examinés démontrent chez les patients avec l'amélioration ($n=10$) la plus grande concentration de vitamine B12, et du récepteur-1 de Vascular Endothelial Growth Factor dans le sérum avant la thérapie de kétamine. Cette thérapie est bien tolérée.

Conclusions. Ces résultats attestent l'effet antidépressif rapide de l'infusion unique de kétamine qui dure presque deux semaines chez la plupart de patients avec la dépression dans le cours du trouble bipolaire. Cette thérapie est aussi bien tolérée. On décrit aussi certains facteurs cliniques et biochimiques liés avec cette efficacité de kétamine.

Mots clés : kétamine, dépression au cours du trouble bipolaire, médicaments antidépressifs

Piśmiennictwo

1. Rybakowski J. *Depresja lekooporna: rozpoznawanie i postępowanie*. Przew. Lek. 2012; 15: 104–109.
2. Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Rola układu glutaminergicznego w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego i normotymicznego w chorobach afektywnych*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2011; 27: 57–65.
3. Boyer PA, Skolnick P, Fossom LH. *Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study*. J. Mol. Neurosci. 1998; 10: 219–233.
4. Martinez-Turrillas R, Frechilla D, Del Rio J. *Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus*. Neuropharmacol. 2002; 43: 1230–1237.
5. Martinez-Turrillas R, Del Rio J, Frechilla D. *Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment*. Neuropharmacol. 2005; 49: 1178–1188.
6. Bobula B, Hess G. *Antidepressant treatments-induced modifications of glutamatergic transmission in rat frontal cortex*. Pharmacol. Rep. 2008; 60: 865–871.
7. Pilc A, Wierońska JM, Skolnick P. *Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology*. Biol. Psychiatry 2013; 73: 1125–1132.
8. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS i wsp. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 351–354.
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 856–864.
10. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. *Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2009; 66: 522–526.

11. Larkin GL, Beautrais AL. *A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011; 14: 1127–1131.
12. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i wsp. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67: 793–802.
13. Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A i wsp. *Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial*. Biol. Psychiatry 2012; 71: 939–946.
14. Salvadore G, Singh JB. *Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions*. CNS Neurosci. Ther. 2013; 19: 428–436.
15. Rasmussen KG, Lineberry TW, Galardy CW, Kung S, Lapid MI, Palmer BA i wsp. *Serial infusions of low-dose ketamine for major depression*. J. Psychopharmacol. 2013; 27: 444–450.
16. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM i wsp. *Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial*. Am. J. Psychiatry 2013; 170: 1134–1142.
17. Katalinic N, Lai R, Somogyi A, Mitchell PB, Glue P, Loo CK. *Ketamine as a new treatment for depression: a review of its efficacy and adverse effects*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2013; 47: 710–727.
18. Permoda-Osip A, Adamski R, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Skuteczność jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przy braku poprawy po lekach przeciwdepresyjnych*. Framakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 28: 81–86.
19. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 709–711.
20. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK. *Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder*. Ann. Pharmacother. 2012; 46: 117–123.
21. Luckenbaugh DA, Ibrahim L, Brutsche N, Franco-Chaves J, Mathews D, Marquardt CA i wsp. *Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression*. Bipolar Disord. 2012; 14: 880–887.
22. Chandrasekar R. *Alcohol and NMDA receptor: current research and future direction*. Front. Mol. Neurosci. 2013; 6: 14.
23. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. *High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder*. BMC Psychiatry 2003; 3: 17.
24. Kate N, Grover S, Agarwal M. *Does B12 deficiency lead to lack of treatment response to conventional antidepressants?* Psychiatry 2010; 7: 42–44.
25. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Vitamin B12 level may be related to the efficacy of single ketamine infusion in bipolar depression*. Pharmacopsychiatry 2013; 46: 227–228.
26. Gu P, DeFina LF, Leonard D, John S, Weiner MF, Brown ES. *Relationship between serum homocysteine levels and depressive symptoms: The Cooper Center Longitudinal Study*. J. Clin. Psychiatry 2012; 73: 691–695.
27. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF i wsp. *NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses*. Nature 2011; 475: 91–95.
28. Machado-Vieira R, Yuan P, Brutsche N, DiazGranados N, Luckenbaugh D, Manji HK i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70: 1662–1666.

29. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibińska M, Adamski R, Bartkowska-Śniatkowska A. *Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved?* Hum. Psychopharmacol. 2013; 28: 87–90.
30. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A i wsp. *Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; epub ahead of print, DOI: 1017/S1461145713001119.
31. Nowacka MM, Obuchowicz E. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action.* Neuropeptides 2012; 46: 1–10.
32. Gałecki P, Orzechowska A, Berent D, Talarowska M, Bobińska K, Gałecka E i wsp. *Vascular endothelial growth factor receptor 2 gene (KDR) polymorphisms and expression levels in depressive disorder.* J. Affect. Disord. 2013; 147: 144–149.

Adres: Agnieszka Permoda-Osip
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 8.11.2013
Zrecenzowano: 29.11.2013
Otrzymano po poprawie: 3.12.2013
Przyjęto do druku: 4.12.2013

