

## Skuteczność zastosowania ketaminy u pacjentów z depresją oporną na leczenie elektrowstrząsowe lub rTMS

### Effectiveness of ketamine in depressed patients resistant to ECT or rTMS therapy

Paweł Gosek<sup>1</sup>, Magdalena Chojnacka<sup>1</sup>, Przemysław Bieńkowski<sup>2</sup>,  
Łukasz Święcicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddział Leczenia Chorób Afektywnych, II Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Parnowski

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

#### Summary

**Objectives.** In the last decade several authors described a robust and clinically relevant alleviation of depressive symptoms after infusions of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist - ketamine. In the majority of published reports ketamine was administrated to patients with depression resistant to pharmacotherapy, but not to ECT. We present a series of 5 subjects suffering from multimodal treatment-resistant depression (including ECT or rTMS and various medications) treated with intravenous infusions of ketamine in a subanesthetic dose of 0.5 mg/kg in the naturalistic setting. To the best of our knowledge it is the first report on ketamine infusion in patient resistant to antidepressants and rTMS

**Methods.** Two subjects have been diagnosed with MDD, one with BD, two with severe depressive episode. The efficacy and possible adverse events were monitored using psychometric scales. Basic life parameters and ECG were observed.

**Results.** Ketamine's infusions showed transient antidepressant efficacy. Improvement rate in our group was significant lower than in previously reported. Ketamine was generally well tolerated. We noted transient BP variations and appearance of mild and transient dissociative symptoms. Low early response rate may be correlated with resistance to previous multimodal treatment, high rate of somatization and anxiety comorbidity or heterogeneity of our group.

**Conclusions.** Our findings do not support the use of ketamine infusions as the monotherapy in the subgroup of patients with multimodal treatment resistant depression.

**Słowa kluczowe:** depresja, leczenie, ketamina

**Key words:** depression, treatment, ketamine

---

Badanie zostało sfinansowane w całości ze środków Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Wstęp

Szacuje się, że do 20% pacjentów leczonych z powodu depresji przechodzi depresję oporną na leczenie (treatment-resistant depression – TRD), co w większym stopniu odpowiada za obciążenia społeczno-ekonomiczne związane z depresją niż samo nasilenie objawów choroby [1–3]. W badaniach klinicznych obserwuje się istotne różnice w stosowanych kryteriach oporności na leczenie: od braku reakcji na jedną standardową próbę leczenia lekiem przeciwdepresyjnym, przez brak reakcji na leki przeciwdepresyjne z kilku różnych grup, brak reakcji na augmentację leczenia, aż do braku reakcji na leczenie elektrowstrząsowe (EW). Obecnie brak jest powszechnie akceptowanej definicji depresji odpornej na leczenie [4].

Zgodnie z glutaminergiczną hipotezą etiopatogenezy depresji [5–8] liczni autorzy postulowali zastosowanie ketaminy w leczeniu depresji odpornej na leczenie [9–11]. Pomimo że mechanizm przeciwdepresyjnego działania substancji o działaniu modulującym na układ glutaminergiczny nie jest do końca poznany [12, 13], wyniki większości badań wskazują na możliwość uzyskania szybkiej, jednakże względnie krótkotrwałej poprawy w zakresie objawów depresji [6, 14–17]. Dotyczyło to zarówno pacjentów niereagujących na jedną standardową próbę leczenia lekiem przeciwdepresyjnym [14, 15], niereagujących na dwie próby [18], jak i „obecny i wcześniejszy” brak reakcji na dwie próby leczenia [6, 19]. W niektórych doniesieniach kryteria oporności na leczenie nie są sprecyzowane lub nie zostały jasno przedstawione [20–21]). Autorom niniejszej pracy znane jest tylko jedno badanie, w którym analizowano skuteczność ketaminy u pacjentów z depresją oporną na leczenie elektrowstrząsowe [16]. W tej grupie po jednokrotnym podaniu ketaminy obserwowano nieznaczny i krótkotrwały efekt przeciwdepresyjny. Pacjentów monitorowano jedynie przez 3,83 godziny po podaniu. W związku z powyższym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wlewów z ketaminy w warunkach naturalistycznych wymaga dalszych badań.

## Material

Prezentujemy pięć przypadków pacjentów opornych na kilkukrotne próby leczenia biologicznego, w tym leczenie farmakologiczne i terapię elektrowstrząsową (EW), oraz leczenie farmakologiczne i przeczaszkową stymulację magnetyczną (rTMS), leczonych jedno- lub wielokrotnymi wlewami ketaminy. W odróżnieniu od badania Ibrahima i wsp. [16], pacjenci byli obserwowani do 48 godzin po podaniu ketaminy, z zastosowaniem skal psychometrycznych, w tym skal BDI, MADRS i CADSS [22–24]. Obserwację stanu klinicznego prowadzono przez 7 dni po podaniu ketaminy.

## Metoda

Pacjenci zakwalifikowani do podania ketaminy (średnia wieku 45,4 roku, zakres 26–60) byli leczeni na Oddziale Leczenia Chorób Afektywnych Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie z powodu objawów zespołu depresyjnego zgodnie z przyjętymi kryteriami ICD-10. U wszystkich obserwowano brak reakcji na wcześniejsze

leczenie przeciwdepresyjne obecnego epizodu depresji, trwającego średnio 28 miesięcy (zakres: 5–48 miesięcy). U wszystkich pacjentów rozpoznano depresję oporną na leczenie, definiowaną jako brak reakcji na przynajmniej dwie próby leczenia lekiem przeciwdepresyjnym, we właściwej dawce i przez odpowiedni czas, w tym próbę leczenia trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym lub terapię elektrowstrząsową albo przezczaszkową stymulację magnetyczną.

Wszyscy pacjenci otrzymali szczegółową informację na temat proponowanego leczenia i podpisali świadomą zgodę. Badanie prowadzono jako eksperyment terapeutyczny, ketaminę stosowano poza wskazaniami terapeutycznymi (zastosowanie off-label), o czym poinformowano Komisję Bioetyczną IPiN.

Wlewy z ketaminy (0,5 mg/kg mc., i.v., 40 minut) wykonywano w obecności anesteziologa, monitorując zapis EKG i podstawowe parametry życiowe, podobnie jak w badaniu Bermiana i wsp. [19]. Liczbę podań ustalano w zależności od klinicznej oceny skuteczności i tolerancji leczenia, w poszanowaniu preferencji pacjenta. Objawy depresji monitorowano przy użyciu Skali Depresji Becka (BDI, Beck [22]) oraz Skali Oceny Depresji Montgomery-Asberg (MADRS, Montgomery, Asberg [24]) na 2 godziny przed podaniem, po 2 godzinach po podaniu oraz po 24 i 48 godzinach. Zmniejszenie punktacji w skali MADRS o 50% lub więcej w 2 godziny od podania ketaminy definiowano jako bardzo wczesną reakcję (rapid response), natomiast zmniejszenie punktacji w skali MADRS o 50% lub więcej w 24 godziny po podaniu – jako wczesną reakcję (early response). Możliwe działania niepożądane monitorowano przy użyciu Clinician-Administered Dissociative States Scale [23] na 2 godziny przed podaniem, w trakcie podawania ketaminy oraz do 20 minut po podaniu. Tabela 1 podsumowuje skuteczność i tolerancję wlewów z ketaminą.

Tabela 1. Skuteczność i tolerancja ketaminy w badanej grupie

Podanie Nr	MADRS 120 minut przed podaniem	MADRS 120 minut po podaniu	MADRS po 24 godzinach od podania	MADRS po 48 godzinach od podania	BDI 120 minut przed podaniem	BDI 120 minut po podaniu	CADSS 120 minut przed podaniem	CADSS w czasie podawania	CADSS 20 minut po podaniu
Przypadek 1									
1	38	27	39	37	23	43	3	12	3
Przypadek 2									
1	28	25	27	27	29	25	7	11	17
2	26	18	22	26	24	22	2	22	7
3	30	21	25	26	29	26	0	16	1
Przypadek 3									
1	24	18	18	20	17	13	3	12	7
Przypadek 4									
1	20	20	20	20	19	17	1	0	2
Przypadek 5									
1	26	15	23	25	26	20	1	8	1
2	25	24	26	26	22	22	1	2	1

MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, BDI – Beck Depression Inventory, CADSS – Clinician-Administered Dissociative States Scale

## Wyniki

### *Przypadek 1*

C.R., pacjentka w wieku lat 51, została przyjęta z rozpoznaniem epizodu depresji odpornej na leczenie trwającego ponad 48 miesięcy. Skarżyła się na smutek, poczucie winy, brak poczucia własnej wartości, utratę zainteresowań i pogorszenie pamięci. Przy przyjęciu była w głęboko obniżonym nastroju i napędzie psychoruchowym. Leczona w przeszłości z powodu raka piersi. Przed przyjęciem stosowano między innymi: fluoksetynę, fluwoksaminę + reboksetynę, wenlafaksynę, trimipraminę + mirtazapinę + kwetiapinę. Terapia EW przyniosła nieznaczną i jedynie przejściową poprawę. Po podaniu ketaminy obserwowano gwałtowne, ale jedynie umiarkowane zmniejszenie nasilenia objawów depresji, czego nie obserwowano jednak po 24 godzinach. Pacjentka zgłosiła zaostrzenie dolegliwości. W trakcie podania ketaminy obserwowano łagodne objawy dysocjacyjne, jak również łagodne formalne zaburzenia myślenia. W kolejnych 7 dniach nie obserwowano poprawy stanu psychicznego. W związku z brakiem reakcji na leczenie nie wykonywano kolejnych podań. C.R. została zakwalifikowana ponownie do leczenia EW.

### *Przypadek 2*

M.K., mężczyzna w wieku 26 lat z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających i zaburzeń osobowości z klastrą C według DSM-IV. Został skierowany na oddział z powodu obniżenia nastroju, spowolnienia psychomotorycznego, apatii, utraty zainteresowań i występowania myśli samobójczych. Leczony psychiatrycznie od ponad 8 lat. Obecny epizod trwał od ponad 2 lat. W tym czasie podejmowano liczne próby leczenia farmakologicznego (lekami przeciwdepresyjnymi: paroksetyną, sertralina, wenlafaksyną, mirtazapiną, agomelatyną; lekami normotymicznymi: pochodnymi kwasu walproinowego; neuroleptykami: olanzapiną i aripiprazolem). Pacjent uczestniczył w psychoterapii. U M.K. wykonano także serię zabiegów rTMS (dwa razy w tygodniu, przez 4 tygodnie). Żadna ze stosowanych metod nie przyniosła zauważalnej poprawy. Z powodu atypowej malformacji w okolicy okołokomorowej mózgu pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia EW. Po każdym z trzech wlewów z ketaminy u pacjenta obserwowano krótkotrwałą poprawę po 120 minutach od podania, czego nie obserwowano po 24 godzinach. W kolejnych 7 dniach obserwacji po ostatnim podaniu ketaminy stan pacjenta nie zmienił się istotnie. W trakcie pierwszego podania M.K. zgłosił występowanie derealizacji. Obserwowano ponadto dyskretne formalne zaburzenia myślenia w postaci inkohereencji słownej, chaotyczności wypowiedzi i poczucia dezorientacji. Podobne objawy dysocjacyjne występowały w trakcie kolejnych wlewów, a ich nasilenie pacjent określał jako łagodne, nie obserwowano natomiast formalnych zaburzeń myślenia. Po trzech podaniach ketaminy stan pacjenta nie poprawił się tak, jak oczekiwano, w związku z czym zakończono kurację. W kolejnych dniach M.K. rozpoczął kurację bupropionem i fluoksetyną, w trakcie której obserwowano częściową poprawę.

### *Przypadek 3*

E.K., 54-letnia kobieta leczona z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających. Została przyjęta z objawami zespołu depresyjnego z nasiloną komponentą somatyzacją.

cyjną. Obecny epizod rozpoczął się dwa lata przed przyjęciem, a pacjentka była leczona w warunkach ambulatoryjnych kolejno: escitalopramem, wenlafaksyną, mianseryną i klomipraminą. Dodatkowo stosowano augmentację litem, karbamazepiną i amisulprydem. Próby leczenia nie przyniosły istotnej poprawy. Od początku obecnego epizodu pacjentka dwukrotnie była hospitalizowana. W trakcie drugiej hospitalizacji wykonano serię zabiegów EW – bez istotnej poprawy. Po podaniu ketaminy obserwowano poprawę stanu psychicznego niespełniającą jednak założonych kryteriów reakcji na leczenie. W trakcie wlewu wystąpiły łagodne objawy dysocjacyjne oraz parestezje, które ustąpiły do 2 godzin po zakończeniu wlewu. Pacjentka odmówiła kontynuowania kuracji. Ponowna kuracja EW, a następnie leczenie klomipraminą skutkowało uzyskaniem remisji.

#### *Przypadek 4*

B.D., 36-letnia kobieta leczona od ponad 20 miesięcy z powodu objawów zespołu depresyjnego z dominującą komponentą somatyzacji bólowej: bólu w klatce piersiowej, bólu kończyn oraz okolicy lędźwiowej. W toku wnikliwej diagnostyki somatycznej w kilku ośrodkach wykluczono przyczynę organiczną zaburzeń, pacjentkę skierowano do naszego oddziału z rozpoznaniem depresji oraz uporczywego zespołu bólowego. Przed przyjęciem B.D. była leczona lekami przeciwdepresyjnymi (w tym duloksetyną, trazodonem, mianseryną, wenlafaksyną, amitryptyliną), neuroleptykami (w tym kwetiapiną, perfenazyną, aripiprazolem, olanzapiną) oraz lekami przeciwbólowymi w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym – bez ustąpienia dolegliwości bólowych. Po przyjęciu na oddział wykonano serię zabiegów EW – pacjentka zgłaszała zmniejszenie objawów lękowych oraz nieznaczną poprawę w zakresie nastroju, snu i apetytu, jednakże bez ustąpienia dolegliwości bólowych. Rozpoczęto kurację ketaminą. Procedura była dobrze tolerowana, jednakże nie osiągnięto reakcji na leczenie. Przez kolejne 7 dni stan pacjentki nie zmienił się istotnie. Została ona wypisana do dalszego leczenia w trybie ambulatoryjnym, z zaleceniem przyjmowania bupropionu i kwetiapiny.

#### *Przypadek 5*

M.O., pacjentka w wieku lat 60. Leczona psychiatrycznie od ponad 35 lat z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. Została przyjęta z objawami zespołu depresyjnego w postaci obniżenia nastroju, apatii, lęku, zaburzeń snu i koncentracji uwagi. Obecny epizod rozpoczął się na 6 miesięcy przed przyjęciem do kliniki. Od wystąpienia fazy depresyjnej stosowano kurację: lamotrygina + lit + olanzapina, następnie lamotrygina + lit + imipramina, później lamotrygina + lit + klomipramina. W warunkach szpitalnych wykonano serię zabiegów EW, jednak bez zadowalającej poprawy. Po wykonaniu pierwszego wlewu z ketaminy obserwowano krótkotrwałą poprawę stanu psychicznego oraz stopniowe zwiększanie się nasilenia objawów do stanu wyjściowego po 48 godzinach. W trakcie zabiegu wystąpiły przejściowe objawy dysocjacyjne. Po drugim zabiegu nie obserwowano istotnych zmian stanu psychicznego u pacjentki, podobnie jak w kolejnych dniach obserwacji. Rozpoczęto u niej kurację moklobemidem. Po czterech tygodniach leczenia M.O. została wypisana z kliniki w stanie stabilnej poprawy.

### Omówienie wyników

W codziennej praktyce klinicznej prowadzenie leczenia pacjentów z depresją oporną na leczenie, w szczególności gdy terapia elektrowstrząsowa jest przeciwwskazana lub nieskuteczna, jest jednym z największych wyzwań terapeutycznych. W tej grupie pacjentów dożylnie podanie ketaminy może być rozważane jako eksperyment terapeutyczny. Stopień poprawy po podaniu ketaminy w opisaney powyżej grupie pacjentów był jednak znacząco gorszy, niż wynikałoby to z wcześniejszych doniesień. U wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego, obserwowaliśmy nieznaczną poprawę w zakresie objawów zespołu depresyjnego krótko po zakończeniu wlewów, jednak nie zostały spełnione kryteria bardzo wczesnej (120 minut po podaniu) i wczesnej (24 godziny po podaniu) reakcji na leczenie.

Niezadowolające wyniki mogą być związane z kilkoma czynnikami. Brak reakcji na leczenie może wynikać z wcześniejszej oporności na różne metody leczenia biologicznego. Wszyscy pacjenci byli w obecnym epizodzie leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, u czterech z nich (nr 1, 3, 4, 5) wykonano nieskuteczne serie zabiegów EW. Możliwe, że oporność na leczenie EW koreluje z długofalową słabszą reakcją na ketaminę, co pośrednio potwierdzają obserwacje Ibrahima i wsp. [16] w pierwszych 230 minutach od podania ketaminy. W przeciwieństwie do cytowanego badania, w obserwowanej przez nas grupie u żadnego z pacjentów nie obserwowano spełnienia kryteriów reakcji na leczenie. Innym możliwym wyjaśnieniem niezadowolających wyników może być heterogenność grupy badanej. W opublikowanym w 2012 przeglądzie piśmiennictwa, autorzy zwracają uwagę na lepszą reakcję na ketaminę u pacjentów z depresją nawracającą niż w grupie pacjentów dwubiegunowych [21]. W naszej grupie pacjenci z depresją nawracającą stanowili mniejszość. Co ciekawe, w przypadku pacjenta z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (nr 5), pomimo braku klinicznej reakcji na leczenie ketaminą obserwowaliśmy gwałtowną reakcję na kolejną kurację lekową (moklobemid dodany do litu i lamotryginy). Występowanie zaburzeń lękowych związane jest z gorszą reakcją na leczenie przeciwdepresyjne [25]. W naszej grupie dwie osoby (nr 3 i 4) prezentowały nasilone objawy lęku i somatyzacji, a u jednej z nich (nr 4) występował przewlekły zespół bólowy. Obie pacjentki nie odniosły żadnych korzyści z leczenia ketaminą. Możliwe, że w etiopatogenezę objawów somatyzacyjnych zaangażowane są inne struktury OUN i inne mechanizmy neurochemiczne niż układ glutaminergiczny, co postulowali m.in. Lemche i wsp. [26].

Autorzy wielu doniesień opisują zastosowanie ketaminy jako dobrze tolerowane [21], a objawy derealizacji i objawy pobudzenia wegetatywnego jako łagodne i przemijające. Podczas 5 z 8 wlewów ketaminy obserwowano zwiększenie punktacji skali CADSS powyżej 10 pkt. Jedna osoba opisywała objawy niepożądane jako „szczególnie nieprzyjemne” i zrezygnowała z kolejnych wlewów. Pozostali chorzy określali objawy występujące w czasie podań jako „neutralne” lub „nieprzyjemne”. Spośród objawów dysocjacyjnych najczęściej zgłaszano poczucie nierealności, poczucie powiększania lub zmniejszania się części ciała, zaburzenia poczucia czasu i dezorientację. Sporadycznie obserwowano dyskretne formalne zaburzenia myślenia. Nie stwierdzono istotnych wahań ciśnienia tętniczego, rytmu serca ani istotnych zmian w zapisie elektroencefa-

lograficznym. W trakcie żadnego z prowadzonych wlewów ketaminy nie zaistniała konieczność przerwania podawania leku z powodu działań niepożądanych.

### Wnioski

Prezentowane wyniki nie przemawiają za stosowaniem ketaminy w monoterapii w grupie pacjentów z depresją oporną na leczenie biologiczne. Niewielka liczebność grupy jest istotnym ograniczeniem badania. Czynniki wpływające na uzyskanie reakcji na ketaminę w tej grupie pacjentów nadal pozostają niejasne. Wydaje się, że dla oceny zarówno skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ketaminy, jak i strategii podtrzymywania efektu terapeutycznego, konieczne są dalsze badania randomizowane z kontrolą placebo, zwłaszcza w grupie pacjentów opornych na terapię elektrowstrząsową.

### Эффективность применения кетамина у пациентов с депрессией резистентной к лечению электрошоками или рТМС

#### Содержание

**Задание.** В последних годах опубликовано много описаний, относящихся к возможности получения быстрой и клинически существенного улучшения психического состояния у пациентов с диагнозом депрессии после введения антагонистов Н-метило-Д-аспарагиновых рецепторов (НМДА – кетамина). Большинство исследований относится к введению пациентам с резистентной к лекарствам, что однако не обозначало устойчивости к лечению электрошоками. В настоящей работе представлено 5 случаев пациентов, резистентных к различным методам биологического лечения (в том к фармакологическому, электрошоковому и рТМС), у которых в натуральных условиях применен кетамин в субанестетической дозе 05 мг/кг. Согласно с опытом Авторов представлен впервые метод лечения кетамином у пациента с депрессией, резистентной к фармакологическому лечению и рТМС.

**Метод.** В описанной группе у двоих больных распознавание депрессии с рецидивами, у одного диагностирована двухполюсная аффективная болезнь, а у двух очередных тяжелых депрессивный эпизод. Эффективность и возможные побочные явления наблюдались при использовании психометрических шкал, сходными основными жизненными параметрами, а также запись ЭКГ во время инфузий кетамина.

**Результаты.** В описываемой группе больных отмечено частичное улучшение психического состояния, однако эффективность лечения была существенно меньшей, нежели описываемые результаты в известных сообщениях. Отмечена хорошая переносимость, временные колебания артериального давления, а также переходящее появление незначительных диссоциативных симптомов. Недостаточно положительные результаты лечения кетамином могут быть связаны с устойчивостью к предварительно применяемым методам биологического лечения, взаимное появление симптомов фобии и соматизации, или же гетерогенность описываемой группы больных.

**Выводы.** Представленные результаты исследований не указывают на применение кетамина при монотерапии у пациентов с депрессией, резистентной к биологическому лечению.

**Ключевые слова:** депрессия, лечение, кетамин.

### Wirksamkeit der Anwendung von Ketamin bei Patienten mit EKT- oder rTMS - resistenten Depression

#### Zusammenfassung

**Ziel.** In den letzten Jahren wurden viele Beschreibungen veröffentlicht, die die Möglichkeit einer schnellen und klinisch signifikanter Besserung des psychischen Befindens bei Patienten mit

der diagnostizierten Depression nach der Gabe des NMDA – Rezeptor - Antagonisten (NMDA-N-Methyl-D-Aspartat) besprechen – Ketamin. Die meisten Studien betreffen die Gabe von Ketamin für die Patienten mit der Medikamenten-resistenten Depression, was aber nicht bedeutet, dass es eine EKT – resistente Depression ist. In der vorliegenden Studie besprechen wir 5 Fälle der Patienten mit einer Depression, die gegen unterschiedliche biologische Behandlungsmethoden (darunter pharmakologische Behandlung, EKT, rTMS) resistent ist. Bei diesen Personen wurde in naturalistischen Bedingungen Ketamin in der subanesthetischen Dosis 0,5 mg/kg eingesetzt. Gemäß dem Wissensstand der Autoren dieser Arbeit ist das der erste beschriebene Fall einer Behandlung mit Ketamin beim Patienten mit der rTMS- resistenten und Medikamenten-resistenten Depression.

**Methode.** In der beschriebenen Gruppe wurden bei zwei Patienten rezidive Depression, bei einem affektive zweipolige Krankheit, bei zwei anderen schwere depressive Episode diagnostiziert. Die Wirksamkeit und die möglichen Nebenwirkungen wurden mittels der psychometrischen Skalen beobachtet, auch ähnlich die basalen Lebensparameter, EKG bei der Ketamin – Infusion.

**Ergebnisse.** In der beschriebenen Gruppe wurde eine vorübergehende Besserung des psychischen Befindens bemerkt, jedoch war die Effektivität der Behandlung signifikant niedriger als man es aus den bisherigen Meldungen schlussfolgern könnte. Es schlug an, Blutdruck schwankte vorübergehend und vorübergehend traten milde dissoziative Symptome auf. Die nicht ganz zufriedenstellenden Ergebnisse der Ketamin - Kur können mit ihrer Resistenz gegen frühere Versuche der biologischen Behandlung, Komorbidität mit Angstsymptomen und Somatisierung oder Heterogenität der beschriebenen Gruppe verbunden sein.

**Schlussfolgerungen.** Die besprochenen Ergebnisse sprechen nicht für die Anwendung von Ketamin in der Monotherapie in der Gruppe der Patienten mit der Depression, die gegen biologische Behandlung resistent ist.

**Schlüsselwörter:** Depression, Behandlung, Ketamin

#### L'efficacité de kétamine chez les patients avec la dépression résistant à l'ECT (électroconvulsivothérapie) ou rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)

##### Résumé

**Objectif.** Au cours de dernières années on a décrit plusieurs cas d'amélioration de l'état mental des patients dépressifs après l'application de kétamine –NMDA (N-methyl-D-aspartate- glutamate).

La plupart d'eux concerne les cas des patients avec la dépression résistante à la pharmacothérapie mais non à l'ECT. Ce travail présente les cas de 5 patients, résistants aux diverses méthodes thérapeutiques (pharmacothérapie, ECT, rTMS), traités de kétamine – dose 0,5 mg/kg (subanesthetic dose) dans les conditions naturalistiques. D'après les auteurs ce sont les premiers cas décrits des patients résistants à la pharmacothérapie et à rTMS, traités de kétamine.

**Méthode.** Dans ce groupe décrit de 5 patients deux ont le diagnostic de la dépression récidivante, un – de la maladie affective bipolaire, deux autres – de l'épisode dépressif majeur. L'efficacité et les effets défavorables sont analysés avec les échelles psychométriques, les paramètres principaux de vie et ECG sont observés aussi.

**Résultats.** Dans ce groupe examiné on note l'amélioration transitoire de l'état mental, pourtant kétamine est moins efficace que dans les cas décrits auparavant dans la littérature en question. Elle est bien tolérée, parfois elle cause les variations transitoires de la tension artérielle et aussi les symptômes dissociatifs transitoires. Cette efficacité thérapeutique un peu bornée de kétamine peut se lier avec la résistance aux thérapies précédentes et avec la comorbidité d'anxiété, de somatisation ou avec la hétérogénéité du groupe examiné.

**Conclusions.** Les résultats présentés n'encouragent pas à l'usage de kétamine dans la monothérapie de la dépression résistante.

**Mots clés :** dépression, traitement, kétamine

##### Piśmiennictwo

1. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. *Treatment-resistant depression*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(supl. 6): 16–22.



2. Fosdick L, Silberman A, Beckman M, Spivak B, Amital D. *The economic impact of depression: resistance or severity?* Eur. Neuropsychopharmacol. 2010; 20(10): 671–675.
3. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Subramanian G, Khan SA, Stensland MD. *Direct and indirect costs of employees with treatment-resistant and non-treatment-resistant major depressive disorder.* Curr. Med. Res. Opin. 2010; 26(10): 2475–2484.
4. Fornaro M, Giosuè P. *Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision.* Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2010; 6: 20–24.
5. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J i wsp. *Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003; 1003: 273–291.
6. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. *The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders.* Neuroscientist 2009; 15: 525–539.
7. Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych.* Psychiatr. Pol. 2011; 45(6): 875–888.
8. Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P, Świącicki Ł. *Zastosowanie antagonisty receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu) – ketaminy w leczeniu depresji lekoopornej.* Psychiatr. Pol. 2012; 46(2): 283–294.
9. Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. *Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressant: A critical overview.* Pharmacol. Rev. 2006; 58: 115–134.
10. Pittenger C, Duman RS. *Stress, depression, and neuroplasticity. A convergence of mechanisms.* Neuropsychopharmacol. 2008; 33: 88–109.
11. Hashimoto K. *Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder.* Brain Res. Rev. 2009; 61: 105–123.
12. Skolnick P, Popik P, Trullas R. *Glutamate-based antidepressants: 20 years on.* Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30: 563–569.
13. Pilc A, Wierońska JM, Skolnick P. *Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology.* Biol. Psychiatry 2013; 73: 1125–1132.
14. 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(8): 793–802.
15. Zarate CA, 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.
16. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Baumann J, Mallinger AG i wsp. *Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-D-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35: 1155–1159.
17. 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(1): 87–90.
18. 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(8): 856–864.
19. 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.
20. Valentine GW, Mason GF, Gomez R, Fasula M, Watzl J, Pittman B i wsp. *The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS.* Psychiatry Res. Neuroimaging 2011; 191: 122–127.

21. aan het Rot M, Zarate CA, Charney D, Mathew SJ. *Ketamine for depression: where do we go from here*. Biol. Psychiatry 2012; 72: 537–547.
22. Beck AT, Beamesderfer A. *Assessment of depression: the depression inventory*. Mod. Probl. Pharmacopsychiatry 1974; 7: 151–169.
23. Bremner JD, Krystal JH, Putnam FW, Southwick SM, Marmar C, Charney DS i wsp. *Measurement of dissociative states with the clinician-administered dissociative states scale (CADSS)*. J. Trauma. Stress 1998; 11: 125–136.
24. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
25. Papakostas GI, Fava M. *Predictors, moderators and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder*. Dialogues Clin. Neurosci. 2008; 10(4): 439–451.
26. Lemche E, Giampietro VP, Brammer MJ, Surguladze SA, Williams SC, Phillips ML. *Somatization severity associated with postero-medial complex structures*. Sci. Rep. 2013; 3: 103.

Adres: Paweł Gosek  
Oddział Leczenia Chorób Afektywnych  
II Klinika Psychiatrii  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 21.08.2013  
Zrecenzowano: 23.09.2013  
Otrzymano po poprawie: 8.11.2013  
Przyjęto do druku: 4.12.2013