

Stosowanie ketaminy w zabiegach elektrowstrząsowych

The use of ketamine in electroconvulsive therapy

Krzysztof Kucia, Wojciech Merk

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM w Katowicach

Summary

In recent years, data on the possibility of rapid clinical improvement after administration of ketamine in patients diagnosed with depression have been published more frequently. Ketamine, used as an anaesthetic during ECT procedures, despite earlier concerns, has both: a good safety profile and minimal effect on seizure threshold, which is used in cases of non-response to ECT. Postulated action of ketamine causes a rapid resolution of depressive symptoms raised hopes to accelerate therapeutic effect of ECT in patients with severe depression, but studies provide contradictory data pointing to brevity of the observed effect. Studies examining the use of ketamine combined with other anaesthetic drugs emphasized not only its antidepressant effect, but also improvement in hemodynamic parameters during ECT treatment. The aim of this work on one hand is to make psychiatrists aware that the role of anaesthesiologist at ECT is not limited to anaesthetise a patient and provide muscle relaxation, and, on the other hand, to make anaesthesiologists aware that drugs they use have a significant effect on seizure parameters and indirectly on the effectiveness of ECT. Due to small size of studied populations the issue of antidepressant efficacy of ketamine requires further exploration.

Słowa kluczowe: ketamina, elektrowstrząsy, depresja

Key words: ketamine, electroconvulsive therapy, depression

Wstęp

Elektrowstrząsy (EW) są skuteczną metodą leczenia głównie ciężkich postaci depresji oraz schizofrenii nieodpowiadających na farmakoterapię. Zdaniem ekspertów należą one do najskuteczniejszych spośród biologicznych metod leczenia w psychiatrii, często są wykorzystywane w terapii lekoopornej depresji [1]. W ciągu lat technikę wykonywania EW wielokrotnie modyfikowano i doskonalono, m. in. poprzez

wprowadzenie leków zwiotczających oraz krótko działających anestetyków [2]. Ich użycie nie tylko zwiększyło bezpieczeństwo, ale i tolerancję EW. Jednocześnie wybór anestetyku wpływa na wiele parametrów napadu drgawkowego, w tym na czas jego trwania i pośrednio efekt kliniczny, hemodynamikę czy funkcje poznawcze [3, 4]. Nie istnieją ściśle wytyczne dotyczące wyboru leku znieczulającego przy EW, jest on zawsze uzależniony od oceny indywidualnego ryzyka, współistniejących chorób somatycznych czy przyjmowanych leków [5]. Mimo zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (American Psychiatric Association, APA) co do użycia metoheksytalu [2], również inne leki, jak tiopental, etomidat, propofol czy ketamina, znalazły szerokie zastosowanie w EW. Doświadczenia kliniczne oraz wyniki badań wskazywały na zjawisko podwyższania progu drgawkowego przez niektóre anestetyki, co ogranicza ich zastosowanie [5]. Na tle badań, etomidat i ketamina, pozbawione znaczącego wpływu przeciwdrgawkowego w porównaniu z propofolem czy tiopentalem, mogą okazać się bardziej przydatne przy EW [6]. Interesujące wydaje się postrzeganie ketaminy jako jednej ze strategii poprawy skuteczności EW [7]. Ketamina jest anestetykiem o okresie działania od 15 do 60 minut, niewykazującym depresyjnego wpływu na ośrodek oddechowy. Z drugiej strony kardiotoksyczność leku, zwiększanie ciśnienia krwi, częstości skurczów, rzutu serca, jak również możliwość wywoływania przejściowych stanów dysocjacyjnych czy dłuższy czas wybudzania pacjenta, mogą stanowić potencjalną przeszkodę do jej szerszego stosowania [8, 9].

Glutaminian jest neuroprzekaznikiem pobudzającym, odgrywającym rolę w plastyczności synaptycznej, procesach uczenia się i pamięci. Działa poprzez receptory występujące w czterech formach: trzy z nich są receptorami jonotropowymi nazywanymi AMPA, NMDA i kainowymi, czwarty to receptor metabotropowy oznaczany skrótem mGluR. Ketamina działa na wiele receptorów, jest m.in. niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) o wysokim powinowactwie. Słabiej wpływa na receptor sigma 1, receptor opioidowy μ oraz transportery: serotoniny i noradrenaliny. Ketamina, blokując receptory NMDA na interneuronach GABA w korze przedczołowej, powoduje odhamowanie uwalniania glutaminianu. Uwolniony glutaminian aktywuje postsynaptyczne receptory AMPA pośredniczące w szybkim przekazywaniu pobudzającym. Pobudzenie AMPA początkowo uruchamia kaskadę transdukcji sygnału ERK i AKT, końcowo aktywując mTOR, co skutkuje syntezą białek synaptycznych i zwiększeniem gęstości kolców dendrytycznych. Trwa dyskusja dotycząca głównego mechanizmu szybkiego działania przeciwdepresyjnego ketaminy, czy jest to blokada receptorów NMDA, czy następcza aktywacja AMPA, czy też sam wzrost gęstości kolców dendrytycznych [10, 11]. Badania potwierdzają zmiany w układzie glutaminianergicznym w patofizjologii m.in. depresji oraz wpływ leków przeciwdepresyjnych na ten układ [12].

Berman i wsp. jako pierwsi zwrócili uwagę na fakt przeciwdepresyjnych właściwości ketaminy. W randomizowanym badaniu pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-IV, lek ten podawany dożylnie w subanestetycznych dawkach (0,5 mg/kg m.c.) szybko zmniejszał nasilenie objawów choroby mierzonych Skalą Oceny Depresji Hamiltona (HDRS). Efekt okazał się krótkotrwały, a wyniki w HDRS osiągały wartości wyjściowe po 1–2 tygodniach od iniekcji [13]. Podobne rezultaty

uzyskali autorzy amerykańscy, potwierdzając szybkie ustępowanie objawów depresji u chorych, którym podano ketaminę. Odpowiedź kliniczną po 24 godzinach obserwowano u 71% spośród nich, porównywalną do 6–8-tygodniowej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym [14]. W badaniu 10 pacjentów również obserwowano szybki efekt przeciwdepresyjny ketaminy, utrzymujący się średnio przez 19 dni po szóstej infuzji leku. Jedynie u jednego pacjenta odnotowano objawy depresyjne o niewielkim nasileniu po upływie trzech miesięcy [15]. Podobnie korzystny efekt jednorazowego wlewu ketaminy (0,5 mg/kg m.c.) uzyskano u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD przyjmujących leki normotymiczne. Istotnie statystycznie obniżenie punktacji w skali HDRS notowano już po 24 godzinach od podania ketaminy. Po 14 dniach remisję osiągnęło 40% leczonych. Autorzy zwracają uwagę na korelację pomiędzy korzystną reakcją na ketaminę w grupie osób uzależnionych od alkoholu [16]. Ponadto sugerują, iż wyższe stężenie witaminy B₁₂ w surowicy może być związane z przeciwdepresyjnym działaniem ketaminy [16, 17]. Rybakowski i wsp. stwierdzili związek pomiędzy surowiczym stężeniem neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) a odpowiedzią na pojedynczy wlew ketaminy. Stężenie BDNF było wyraźnie niższe po siedmiu dniach od wlewu ketaminy u osób bez efektu przeciwdepresyjnego [18]. Natomiast po dożylnym jej podaniu (0,5 mg/kg m.c.) pięciu pacjentom z rozpoznaniem depresji odpornej na leczenie, w tym na zabiegi EW, u czterech badanych obserwowano nieznaczną, przejściową poprawę kliniczną, co nie potwierdzało wcześniejszych obserwacji [19]. W miarę upływu czasu zwrócono uwagę na fakt, iż stosowanie ketaminy może być ograniczone poprzez takie objawy niepożądane jak euforia, dezorientacja, zaburzenia funkcji poznawczych czy przemijające stany dysocjacyjne [13, 14], stąd pojawiła się obawa przed możliwością zaostrzenia objawów psychopatologicznych u pacjentów. Obserwacje kliniczne wskazują, iż ryzyko wystąpienia objawów dysocjacyjnych zależy od dawki leku. Stwierdzano je przy stosowaniu subanestetycznych dawek leku (0,1–0,5 mg/kg m.c.). Incydentów psychomimetycznego działania ketaminy ani pobudzenia nie obserwowano, gdy była stosowana w pełnych dawkach anestetycznych w EW (0,7–2,8 mg/kg m.c.) [8]. Od momentu zauważenia szybkiego działania przeciwdepresyjnego ketaminy rozpoczęto badania nad jej zastosowaniem przy EW, z nadzieją na zwiększenie skuteczności zabiegów czy przyspieszenie ich działania. Akcentowano minimalny wpływ leku na próg drgawkowy w porównaniu z innymi anestetykami, umożliwiający wykorzystanie go u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na wcześniej wykonywane EW [20]. Hoyer i wsp. oceniali retrospektywnie wpływ różnych anestetyków zarówno na czas trwania napadu, jak i inne parametry 3 932 zabiegów EW. Analiza nie wykazała różnic czynności napadowej przy użyciu ketaminy lub etomidatu. Oba leki skutkowały dłuższym okresem napadu drgawkowego w stosunku do tiopentalu. Etomidat w przeciwieństwie do ketaminy był związany z dłuższym czasem napadu w porównaniu z propofolem. Potwierdzono ponadto, iż użycie ketaminy czy tiopentalu wiązało się z wyższym wskaźnikiem ponapadowej supresji, odróżniając te dwa anestetyki od etomidatu. Oceniając „jakość zabiegu” rozumianą jako łączną ocenę pięciu parametrów (czas trwania, ośrodkowa inhibicja, amplituda, synchroniczność, pobudzenie układu wegetatywnego), stosowanie ketaminy oraz etomidatu wiązało się z uzyskiwaniem napadów „wyższej jakości”

w porównaniu z tiopentalem. Jako „idealne” lub „bliskie ideałowi” określono 31,1% zabiegów w grupie ketaminy oraz 33,1% w grupie etomidatu. To, zdaniem autorów, kwalifikuje ketaminę oraz etomidat do anestetyków, które mogą być preferowane przy EW w porównaniu z innymi substancjami w kontekście jakości zabiegów i tym samym ich skuteczności klinicznej. Jednocześnie 47,3% napadów przy użyciu ketaminy skutkowało ponapadowym wzrostem ciśnienia tętniczego i ciśnieniem skurczowym ponad 200 mmHg w porównaniu z niższymi wartościami przy użyciu etomidatu, tiopentalu czy najniższych w grupie propofolu [21].

Wyniki badań synergicznego z EW przeciwdepresyjnego działania ketaminy nie są jednoznaczne. Okamoto i wsp. donosili o szybkim efekcie klinicznym u pacjentów z ciężką lekooporną depresją poddawanych EW, których znieczulano ketaminą. Chorych losowo włączono do grup, w których stosowano propofol ($n = 20$) bądź ketaminę ($n = 11$). Uzyskano przy tym statystycznie znamiennej szybszą poprawę kliniczną u pacjentów z grupy ketaminy w porównaniu z propofolem, przy czym różnice widoczne po drugim i czwartym EW zanikały po szóstym i ósmym zabiegu. Co ważne, u dwóch pacjentów z grupy ketaminy uzyskano poprawę mimo wywiadu wskazującego na nieskuteczność EW w przeszłości z wykorzystaniem innego anestetyku [9]. W retrospektywnym porównaniu pacjentów, u których w trakcie EW stosowano ketaminę ($n = 16$) lub tiopental ($n = 26$), Kranaster i wsp. wykazali, że osoby chore z grupy ketaminy wymagały mniejszej ilości zabiegów do uzyskania remisji oraz wykazywały po leczeniu znacząco mniejszą liczbę punktów w skali HDRS. Obecność objawów psychotycznych czy ułożenie elektrod pozostawały bez wpływu na końcowe rezultaty. Również wyniki w skali MMSE (Mini-Mental State Examination) zarówno na początku, jak i końcu serii EW były nieco niższe w grupie tiopentalu, sugerując negatywny wpływ anestetyku na funkcje poznawcze. W grupie ketaminy częściej natomiast stosowano urapidil z powodu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Pomiędzy grupami nie obserwowano różnic stosowanego ładunku prądu czy odsetka pacjentów, u których wykorzystywano jednostronne ułożenie elektrod. U czterech pacjentów po użyciu tiopentalu stwierdzono ponapadowe pobudzenie (15,4%), którego nie było w grupie ketaminy. Do ograniczeń badania autorzy zaliczają jego retrospektywny charakter, małą liczebność populacji oraz możliwość nierównej dystrybucji pacjentów pod względem obecności objawów psychotycznych czy ułożenia elektrod stymulujących [4]. Natomiast Krystal i wsp. poddali analizie efekty zamiany metoheksitalu na ketaminę w trakcie EW wśród 36 pacjentów z powodu zbyt krótkiego czasu trwania napadów pomimo użycia maksymalnego, dopuszczonego przez FDA (Food and Drug Administration), ładunku prądu albo ze skracającego się czasu trwania napadu w trakcie EW. U 30 badanych (83%) uzyskano dłuższy czas trwania napadów przy zastosowaniu ketaminy. U 23 chorych, u których czas trwania napadu wynosił poniżej 25 sekund przy użyciu metoheksitalu, zamiana leku na ketaminę skutkowała wydłużeniem parametru, a w analizie zapisu EEG uwidoczniło się zwiększenie zarówno śródnapadowego odsetka fal o niskiej amplitudzie, jak i ponapadowej supresji. Istnieją dowody na związek pomiędzy stopniem ponapadowej supresji a odpowiedzią terapeutyczną [22], tłumacząc większą skuteczność EW z wykorzystaniem ketaminy. Wcześniejsze obserwacje dotyczyły jednak metoheksitalu, zatem dyskusyjna pozostaje

kwestia ich odnoszenia do ketaminy. Wszechstronna orientacja po zabiegu powracała szybciej, a stosowanie ketaminy było bezpieczne i dobrze tolerowane, pomimo trendu zwiększania wartości ciśnienia rozkurczowego [20]. Ghasemi i wsp. podjęli ciekawą próbę porównania efektu przeciwdepresyjnego ketaminy z EW u 18 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-IV. W tym celu jednej grupie podano trzy wlewy dożylnie ketaminy (0,5 mg/kg m.c. w czasie 45 minut), u badanych drugiej grupy przeprowadzono trzy zabiegi EW co 48 godzin każdy. Statystycznie znamienne zmniejszenie nasilenia depresji uzyskano w grupie otrzymującej ketaminę zarówno po pierwszej i drugiej iniekcji, jak i w całym okresie badania w porównaniu z EW. Najwyraźniejsze zmniejszenie nasilenia choroby – o 42% – uzyskano po pierwszym podaniu ketaminy, natomiast u 44% tych chorych punktacja w skalach oceny depresji zmniejszyła się o połowę. Jedynie u trzech pacjentów po podaniu dożylnym obserwowano przejściowy wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca. Autorzy wnioskują o szybkim, jednak krótkotrwałym efekcie przeciwdepresyjnym ketaminy [23]. W badaniu z randomizacją, obejmującym 29 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-IV, porównywano ketaminę z tiopentalem. Funkcje poznawcze oraz nasilenie depresji oceniano odpowiednio korzystając ze skal MMSE oraz HDRS. Po serii sześciu EW w obu grupach uzyskano poprawę kliniczną, jednak znamienne statystycznie zmniejszenie nasilenia depresji oraz szybszą normalizację funkcji poznawczych obserwowano jedynie przed drugim zabiegiem EW z zastosowaniem ketaminy. Czas trwania napadu był dłuższy przy użyciu ketaminy, a stosowany w EW ładunek prądu rósł linearnie w obu grupach, jednak w większym stopniu przy stosowaniu tiopentalu [24].

Z drugiej strony, opublikowano prace podające w wątpliwość wyższość terapeutyczną ketaminy w EW. Rassmussen i wsp. opisywali pacjentów przydzielonych losowo do grupy metoheksytalu ($n = 17$) lub ketaminy ($n = 21$). U każdego chorego nasilenie depresji określano za pomocą skal Patient Health Questionnaire-9 oraz HDRS, funkcje poznawcze mierzono MMSE, dodatkowo oceniano parametry hemodynamiczne i objawy niepożądane po wybudzeniu. Po przeprowadzonym leczeniu nie zaobserwowano pomiędzy obiema grupami statystycznie istotnych różnic ani w skalach oceniających nasilenie depresji czy zaburzenia funkcji poznawczych, ani w zakresie pozabiegowej dezorientacji. W żadnym momencie badania nie odnotowano przewagi ketaminy. Nie stwierdzono różnic w zakresie czasu wybudzenia, jednak w grupie ketaminy pacjenci częściej zgłaszali subiektywne uczucie dezorientacji. Stosowanie ketaminy wiązało się ponadto z nieznacznym wzrostem ciśnienia skurczowego. Ketamina powodowała dłuższy czas trwania napadu, jednocześnie nie uwidoczniło różnic w dawce ładunku inicjującego napad w odniesieniu do obu anestetyków. Podsumowując, nie potwierdzono szybszego przeciwdepresyjnego działania EW. Być może, jak sugerują autorzy, ketamina zwiększa efekt przeciwdepresyjny EW jedynie na początku serii, który zanikał z upływem czasu. Zwracając jednocześnie uwagę na korzyść płynącą z użycia ketaminy, jaką jest wydłużenie czasu trwania napadów, z perspektywą wykorzystania jej w sytuacji skracania tego czasu wskutek użycia innych anestetyków [25]. Ewentualny wpływ subanestetycznej dawki ketaminy (0,5 mg/kg m.c.) dodanej do standardowej anestezji tiopentalem

badano u 18 chorych leczonych EW. Stopień nasilenia depresji oceniano przy użyciu HDRS na początku oraz w 24 i 72 godzinie po pierwszym i szóstym EW. Autorzy nie uzyskali dowodów na przyspieszenie odpowiedzi terapeutycznej w grupie, która otrzymywała dodatkowo ketaminę. Nie obserwowano różnicy w zakresie punktacji HDRS w obu grupach po pierwszym i szóstym EW. Nie odnotowano również dowodów na szybki efekt przeciwdepresyjny ketaminy bezpośrednio po jej podaniu, co stoi w sprzeczności z wcześniejszymi doniesieniami. Nie zaobserwowano również wydłużania przez ketaminę czasu trwania napadu, sugerując możliwy współdziałanie innych leków w wywoływaniu tego zjawiska [26]. Zespół kierowany przez Loo w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą ocenił wpływ ketaminy na efekt przeciwdepresyjny EW oraz możliwość jej ochronnego wpływu na funkcje poznawcze. Populację 51 pacjentów podzielono na dwie grupy, którym dodatkowo podawano ketaminę (0,5 mg/kg m.c.) lub placebo do podstawowego anestetyku – tiopentalu. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w wynikach testów neuropsychologicznych pomiędzy omawianymi grupami, co sugeruje brak ochronnego wpływu ketaminy na funkcje poznawcze w trakcie EW. Nie obserwowano również dłuższego czasu trwania napadów w grupie ketaminy. Po jej podaniu wykazano natomiast nieznacznie większą poprawę w zakresie objawów depresji wyłącznie w pierwszym tygodniu leczenia oraz tydzień po zakończeniu serii EW [27]. Oceniano również efekty działania izomeru S-ketaminy w EW osób z rozpoznaniem lekoopornej depresji (n = 32). Badanym przed iniekcją propofolu podawano bolus S-ketaminy (0,4 mg/kg m.c.) lub placebo. Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy pacjentami w zakresie ustępowania objawów depresji, szybkości odpowiedzi na EW czy liczby zabiegów. Podobnie nie stwierdzono różnic w stosowanych ładunkach prądu, czasach trwania napadów czy zmianach progu drgawkowego. Pacjenci wybudzali się w podobnym czasie, jednak ci otrzymujący S-ketaminę prezentowali większy odsetek incydentów dezorientacji pozabiegowej oraz niepokoju [28].

Ketofol to mieszanina ketaminy oraz propofolu w proporcjach, które zdaniem badaczy miały wywierać korzystny wpływ na czas trwania napadu w porównaniu z propofolem oraz wywoływać mniej hemodynamicznych skutków ubocznych względem ketaminy. Yalcin i wsp. podzielili populację 80 pacjentów na trzy grupy otrzymujące odpowiednio propofol, ketaminę oraz ketofol jako anestetyk przy EW. Czas trwania napadu okazał się znacząco krótszy w grupie propofolu, jednocześnie we wszystkich grupach nie opisano znaczących różnic w zakresie objawów niepożądanych. Użycie ketofolu łączyło się z większym bezpieczeństwem hemodynamicznym w porównaniu z ketaminą i propofolem. Czas wybudzenia był jednak dłuższy w grupie ketaminy w porównaniu z grupami propofolu i ketofolu [29]. W badaniu Wang i wsp. 48 pacjentów z rozpoznaniem depresji podzielono na trzy grupy, z których jedna otrzymała propofol w dawce 1,5 mg/kg m.c., druga ketaminę 0,8 mg/kg m.c., a trzecia mieszaninę obu anestetyków. Zmiany oceniano w skali HDRS przed, jak i kilka dni po pierwszym zabiegu, a następnie je kontynuowano, jeśli wymagała tego sytuacja kliniczna. Szybsze ustąpienie objawów depresji oraz wyższy wskaźnik energii napadu i dłuższy czas jego trwania odnotowano w grupie ketaminy oraz ketofolu w porównaniu z grupą propofolu. Objawy niepożądane były rzadsze w grupie ketofolu w porównaniu z grupą ketaminy,

z uwagi na działanie propofolu wyciszającego nadmierną aktywację układu krążenia wywołowaną przez ketaminę [30].

Podsumowanie

Z dotychczas przeprowadzonych badań wyłaniała się obiecująca perspektywa wykorzystania szybkiego przeciwdepresyjnego efektu ketaminy, zwłaszcza w połączeniu z EW. Doniesienia dotyczące wyników takiego postępowania nie są jednoznaczne. Wydaje się, iż w świetle opublikowanych prac główną korzyścią ze stosowania ketaminy w EW jest wydłużanie czasu napadu, co przekładałoby się na wzrost skuteczności klinicznej zabiegów. Z uwagi na małą liczebność badanych populacji i często retrospektywny charakter prac trudno o wysuwanie daleko idących konkluzji. Kwestia odpowiedzi na wiele kluczowych pytań o skuteczność czy trwałość obserwowanych zmian nadal wymaga dalszej eksploracji obejmującej znacznie większą grupę chorych.

Piśmiennictwo

1. Fava M. *Diagnosis and definition of treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2003; 53(8): 649–659.
2. American Psychiatric Association. *Committee on ECT: The practice of electroconvulsive therapy. Recommendations for treatment, training, and privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. Washington: APA; 2001.
3. Eser D, Nothdurfter C, Schüle C, Damm J, Steng Y, Möller HJ. i wsp. *The influence of anaesthetic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy*. World J. Biol. Psychiatry 2010; 11: 447–456.
4. Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, Sartorius A. *Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2011; 261(8): 575–582.
5. Wagner KJ, Möllenberg O, Rentrop M, Werner C, Kochs EF. *Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy*. CNS Drugs 2005; 19(9): 745–758.
6. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. *Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part II)*. Anesth. Analg. 1990; 70(4): 433–444.
7. Loo C, Simpson B, MacPherson R. *Augmentation strategies in electroconvulsive therapy*. J. ECT 2010; 26(3): 202–207.
8. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. *Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy*. Convuls. Ther. 1996; 12(4): 217–223.
9. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. *Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia*. J. ECT 2010; 26(3): 223–227.
10. Stahl SM. *Mechanism of action of ketamine*. CNS Spectr. 2013; 18(4): 171–174.
11. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata JM. i wsp. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. Science 2010; 329: 959–964.

12. O' Connor RM, Puscieddu MM, Dinan TG, Cryan JF. *Impact of early-life stress, on group III mGlu receptor levels in the rat hippocampus: effects of ketamine, electroconvulsive shock therapy and fluoxetine treatment.* Neuropharmacology 2013; 66: 236–241.
13. 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(4): 351–354.
14. 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.
15. aan het Rot M, Collins KA, Murrrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS. i wsp. *Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression.* Biol. Psychiatry 2010; 67(2): 139–145.
16. Permoda-Osip A, Skibińska M, Bartkowska-Śniatkowska A, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. *Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.* Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 35–47.
17. Permoda-Osip A, Dorszewska J, Bartkowska-Sniatkowska 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(6): 227–228.
18. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. *Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved?* Hum. Psychopharmacol. 2013; 28(1): 87–90.
19. Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P, Święcicki Ł. *Skuteczność zastosowania ketaminy u pacjentów z depresją oporną na leczenie elektrowstrząsowe lub rTMS.* Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 49–58.
20. Krystal AD, Weiner RD, Dean MD, Lindahl VH, Tramontozzi LA 3rd, Falcone G. i wsp. *Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT.* J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2003; 15(1): 27–34.
21. Hoyer C, Kranaster L, Janke C, Sartorius A. *Impact of the anesthetic agents ketamine, etomidate, thiopental, and propofol on seizure parameters and seizure quality in electroconvulsive therapy: a retrospective study.* Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2014; 264(3): 255–261.
22. Krystal AD, Coffey CE, Weiner RD, Holsinger T. *Changes in seizure threshold over the course of electroconvulsive therapy affect therapeutic response and are detected by ictal EEG ratings.* J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1998; 10: 178–186.
23. Ghasemi M, Kazemi MH, Yoosefi A, Ghasemi A, Paragomi P, Amini H. i wsp. *Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder.* Psychiatry Res. 2014; 215(2): 355–361.
24. Yoosefi A, Sepehri AS, Kargar M, Akhondzadeh S, Sadeghi M, Rafei A. i wsp. *Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind study.* J. ECT 2014; 30(1): 15–21.
25. Rasmussen KG, Kung S, Lapid MI, Oesterle TS, Geske JR, Nuttall GA. i wsp. *A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy.* Psychiatry Res. 2014; 215(2): 362–365.
26. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. *Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting.* J. ECT 2012; 28(3): 157–161.
27. Loo CK, Katalinic N, Garfield JB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D, Mac-Pherson R. *Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: a randomised controlled trial.* J. Affect. Disord. 2012; 142(1–3): 233–240.

28. Järventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Björkqvist M, Häkkinen H. i wsp. *Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a randomized pilot study*. J. ECT 2013; 29(3): 158–161.
29. Yalcin S, Aydoğan H, Selek S, Kucuk A, Yuce HH, Karababa F. i wsp. *Ketofol in electroconvulsive therapy anesthesia: two stones for one bird*. J. Anesth. 2012; 26(4): 562–567.
30. Wang X, Chen Y, Zhou X, Liu F, Zhang T, Zhang C. *Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder*. J. ECT 2012; 28(2): 128–132.

Adres: Wojciech Merk
Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
SPSK Nr 7 SUM GCM im. prof. Leszka Gieca
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47

Otrzymano: 20.06.2014

Zrecenzowano: 20.07.2014

Otrzymano po poprawie: 22.09.2014

Przyjęto do druku: 25.09.2014