КАЗУИСТИКА
CASE REPORTS

Лечение с кетамин на пациент с терапевтично резистентна биполярна депресия (клиничен случай)

Ст. Кръстев[1], Св. Батаклиева[1], Сн. Тачева[1], А. Темелков[2], Р. Владимирова[1], В. Стоянова[1] и В. Миланова[1]

[1]Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска" – София

[2]Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска" – София

Ketamine therapy in a patient with treatment-resistant bipolar depression: a case report

St. Krastev[1], Sv. Bataklieva[1], Sn. Tacheva[1], A. Temelkov[2], R. Vladimirova[1], V. Stoyanova[1], V. Milanova[1]

[1]Clinic of Psychiatry, "Aleksandrovska" University Hospital – Sofia

[2]Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, "Aleksandrovska" University Hospital – Sofia

Резюме:

Описва се клиничен случай на пациент с терапевтично резистентна биполярна депресия, при който се провежда курсово лечение с кетамин, без да се прекъсва съпътстващата антидепресивна терапия. За разлика от повечето цитирани случаи, лечението води до устойчиво подобрение. Не се установяват рискове от алтернантно протичане на болестта, както и признаци на лекарствена зависимост. Допуска се, че докато тласъкът на подобрението се дължи на апликациите с кетамин, то трайността на терапевтичния отговор повече е свързана с паралелно провежданата конвенционална антидепресивна терапия.

Ключови думи: кетамин, биполярна депресия, терапевтична резистентност

Адрес за кореспонденция: *Д-р Стефан Кръстев, Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Александровска", ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, e-mail: stkrastev@hotmail.com*

Summary:

We present a clinical case of a patient with treatment-resistant bipolar depression in which we conducted a course of ketamine infusions without the concomitant antidepressant treatment to be discontinued. Unlike most of the cited cases, this kind of treatment led to sustained improvement. There were no identified risks of induction of mania and cycling, as well as signs of drug dependence. It was assumed that whereas the initial impact of improvement was due to the ketamine infusions, the long-term effectiveness of the therapeutic response was linked with the concomitant antidepressant treatment.

Key words: Ketamine, bipolar depression, treatment-resistance

Address for correspondence: *Stefan Krastev, M. D., Clinic of Psychiatry, "Aleksandrovska" University Hospital, 1, Sv. G. Sofyiski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: stkrastev@hotmail.com*

Въведение

Депресиите са най-често срещаните психични разстройства, като се смята, че възникват в някакъв период от живота на човека (пожизнена болестност) сред 10-25% от жените и 5-12% от мъжете [1, 6]. При своевременно и пълноценно лечение около 30% от пациентите с депресия се възстановяват за 2-3 месеца, други 30% се възстановяват за 6-8 месеца, но около 15% не се възстановяват за 2 години [3]. Именно послед-

ната група се определят като терапевтично резистентни депресии (ТРД), застрашени са от хронично протичане и представляват голям терапевтичен и клинико-социален проблем, особено ако терапевтичната резистентност е налице и след провеждане на електроконвулсивна терапия (ЕКТ) [1, 8].

Съвременната фармакотерапия на депресиите е с доказана ефективност и се отличава с прицелно действие върху моноаминергичните невротрансмитерни системи (серотонин, норадреналин, допамин) [3, 10, 11]. Основни и все още непреодолени недостатъци на антидепресантите са забавеното начало на антидепресивно действие, ограничената ефективност при около 40% от пациентите и възможното временно повишаване на суицидния риск в началото на терапията [9, 10]. Последните години се извършват мащабни проучвания в търсене на нови медикаменти с различен механизъм на действие, които да водят до по-бърз, по-мощен и траен антидепресивен и антисуициден ефект [3].

Кетамин се използва като венозен анестетик в хирургията от 1964 г. [5]. По фармакологични свойства е глутаматергичен антагонист на N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите. За обща венозна анестезия се прилага в стандартна доза от 1,0 до 4,5 mg/kg т., като осъществява т.нар. „дисоциативна" анестезия. В същия дозов диапазон има и психозомиметични ефекти. Последните 10 години се открива неговото антидепресивно и антисуицидно действие при ТРД, когато се прилага в значително по-ниска доза [2, 4, 12]. Допуска се, че антидепресивните му свойства се дължат на възстановяване на нефункциониращи синаптични връзки [11]. Изтъкват се бързото му антидепресивно и антисуицидно действие, високата ефективност след еднократно приложение и добрият профил на безопасност. Основният му недостатък е краткотрайният антидепресивен ефект. Все още липсват утвърдени правила за приложението му като антидепресант. Клиничната му употреба не е широко разпространена и поради страх от лекарствена злоупотреба. По наши данни досега в България не е провеждано лечение на ТРД с кетамин. Описваме клиничен случай на терапевтично резистентна биполярна депресия с непълно, но трайно подобрение след 8 апликации на субанестезиологични дози кетамин за 32 дни.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

57-годишен мъж, семеен, но живеещ отделно от семейството си, с висше образование и добра професионална реализация до 2008 г. Фамилно обременен – първи братовчед по бащина линия с БАР I и двама синове с БАР II. Минали заболявания – артериална хипертония I ст. от 2008 г.

Психичното разстройство възниква през 1988 г., на 30-годишна възраст, с депресивен епизод, преодолян чрез амбулаторно лечение. От 1988 г. до 2008 г. са налице още един депресивен епизод, преодолян с 5 процедури ЕКТ, и един хипоманиен епизод, отзвучал спонтанно. За същия период е провеждана тимопрофилактика с литий с много добър ефект, като пациентът е бил в пълноценна ремисия общо 18 години.

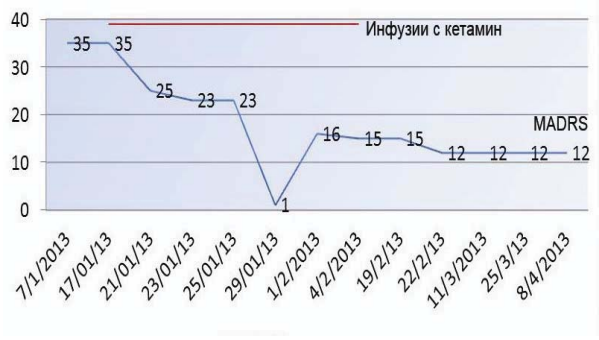
През 2008 г. се налага преустановяване на лечението с литий. Оттогава заболяването придобива хроничен ход с ежегодни депресивни протрахирани влошавания и признаци на терапевтична резистентност, вкл. към ЕКТ. Нараства суицидният риск, като през 2012 г. пациентът е извършил суициден опит с прерязване на вените на едната ръка. През цялото време се провежда монотерапия и комбинирано антидепресивно лечение с Paroxetine до 60 mg дн., Mirtazapine 45 mg дн., Venlafaxine 300 mg дн., Reboxetine 8 mg дн., Milnacipram 100 mg дн., Valdoxane 50 mg дн., Clomipramine 175 mg дн.; използвана е аугментация с Lithium до 900 mg дн., Flupentixol до 2 mg дн., Quetiapine до 200 mg дн., Aripiprazol до 15 mg дн., L-thyroxin до 100 mcg дн., проведена е двукратно ЕКТ – 8 и 11 процедури без ефект.

През януари 2013 г. се хоспитализира по повод поредно меланхолно-депресивно влошаване, около 1 месец след изписване от Клиниката и при редовно поддържащо лечение с Venlafaxine 300 mg дн., Reboxetine 8 mg дн., Quetiapine 200 mg дн., Litium 600 mg дн., Flupentixol 1,0 mg дн. и L-thyroxin 50 mcg дн. Стандартните лабораторни изследвания, вкл. КАТ на главен мозък, както и консултациите с интернист и невролог показват липса на клинично значимо соматично или неврологично заболяване. Плазменото ниво на Lithium беше в терапевтичен диапазон – 0,6 mmol/L. Потвърди се, че артериалната хипертония е под стабилен контрол при антихипертензивна терапия със Sarteg 160 mg/12,5 mg 1 табл. дн., която се провежда от 2010 г. и продължава дългосрочно.

От клиничното изследване се установи тежко меланхолно депресивно разстройство без психотични признаци, с водещи симптоми – забавеност, емоционална анестезност, анхедония, редуцирани интереси и поведенческа активност, нарушени концентрация и паметови възможности. При постъпването се проведоха тестове с клинични скали за тежест на депресивното състояние – Montgomery-Asberg Depression Rating

Scale (MADRS) – 35, за паметов капацитет – Wechsler Memory Scale (WMS) – 89, и за общ когнитивен статус – Mini-Mental State Examination (MMSE) – 29.

След подробно екипно обсъждане, консултация с анестезиолог и получаване на информирано съгласие от пациента, се назначи терапия с кетамин 0,5 mg/kg т. във венозна инфузия с 500 ml физиологичен разтвор за 40 мин на гладно. Приложиха се 8 инфузии за 32 дни, както следва: на 17.01., 21.01., 23.01, 25.01, 29.01., 01.02., 04.02. и 19.02.2013 г. За оценка на терапевтичния отговор в хода на лечението регулярно се прилагаше MADRS – 24 часа след 1-вата, 2-рата, 4-ата, 7-ата инфузия и след 8-ата инфузия в деня на изписването – 22.02., на 11.03., 25.03 и 08.04.2013 г. За оценка на когнитивния статус двукратно се приложиха WMS и MMSE – преди началото и в края на лечението Още при първата инфузия, но на следващия ден, се наблюдава отчетливо степенно подобрение. След 4-ата процедура настъпи пълноценно възстановяване за три дни (26, 27 и 28.01), след което отново персистира изразено и трайно подобрение, но без да се достига пълноценна ремисия (фиг. 1).



Фиг. 1

По време на инфузиите пациентът беше в ясно съзнание, с леко изразени перцептивни нарушения от дисоциативен тип – изтръпване и подуване на тялото, хиперакузис и лек дискомфорт. В първите 20 минути на всяка апликация се регистрираше преходно покачване на артериалното налягане и пулсовата честота до 20 единици. Всички оплаквания отзвучаваха напълно до 1 час след инфузията, без да се наблюдават сериозни странични явления. За всяка процедура се осигуряваше постоянно сестринско наблюдение. Приемът на храна и течности се разрешаваше 1 час след преустановяване на инфузията. През цялото време се провеждаше антидепресивна терапия с Venlafaxine 300 mg дн., Reboxetine 4 mg дн. и Quetiapine 100 mg дн., както и антихипертензивна терапия със Sarteg 160 mg/25 mg 1 табл. дн. При изписването пациентът беше с възстановена психомоторна активност, като персистираха единствено субективни оплаквания от намалени интереси, особено в първата половина на деня. Антидепресивното лечение продължи с Venlafaxine 300 mg дн., Reboxetine 8 mg дн., Quetiapine 100 mg дн., Lithium 600 mg дн., L-thyroxin 50 mcg дн. и Sulpirid 100 mg дн. Клиничните скали след целия курс на лечение: MADRS – 12, WMS – 108 и MMSE – 29.

ОБСЪЖДАНЕ

Според повечето международни консенсусни клинични критерии ТРД е налице, когато липсва терапевтичен отговор (поне 50% редуциране на депресивните симптоми) след адекватно лечение с два антидепресанта от различни фармакологични групи [1, 3, 8].

От въвеждането на първия трицикличен антидепресант (Imipramine) в края на 50-те години на миналия век досега антидепресантите оказват своя ефект чрез повлияване на серотониновата и норадреналиновата моноаминергична невротрансмитерна система [10, 11].

Особено голям проблем са ТРД, които не се подобряват дори след комбинирано антидепресивно лечение, аугментация и ЕКТ. За тези проблемни случаи усилено се търсят нови терапевтични средства с различен механизъм на фармакологично действие [10]. През 2000 г., изследователски екип на Йелския университет в Калифорния за първи път съобщава за използване на кетамин при ТРД с много добър и бързо настъпващ, но нетраен ефект, след еднократно приложение на субанестезиологична доза [2]. Впоследствие тези резултати се потвърждават и медикаментът постепенно навлиза в клиничната психиатрична практика, въпреки че все още не е включен от оторизираните институции в клинико-фармакологичната група на антидепресантите. На този етап индикации за лечение с кетамин са ТРД, при които липсва терапевтичен отговор след ЕКТ. Прилага се инфузионно за 40 минути в доза, много по-ниска от анестезиологичната – 0,3-0,5 mg/kg тел. т. При еднократна апликация в 70-80% от случаите се постига бърз антидепресивен и антисуициден ефект, вкл. за часове, но с нетрайна продължителност – приблизително 7 (± 3) дни. Липсват утвърдени правила за броя, честотата и продължителността на апликациите. Смята се, че препаратът не предизвиква лекарствена зависимост [4, 10, 12, 13, 14].

Кетамин оказва своето действие чрез глутаматергичната невротрансмитерна система като антагонист на N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецепторите. Има афинитет и към сигма-опиоидните рецептори. Предполага се, че антидепресивният му ефект се осъществява по невропластичен и невромодулиращ път чрез стимулиране на синаптогенезата и възстановяване на синаптични връзки, инхибирани от хроничен стрес [7, 11].

Представеният клиничен случай е на пациент, който от 2008 г. е с терапевтично резистента биполярна депресия, вкл. към ЕКТ, като е регистриран и един суициден опит през 2012 г. При поредно депресивно обостряне в началото на 2013 г. се проведе терапия с кетамин 0,5 mg/kg т. в 8 последователни инфузии за 32 дни, без да се прекъсва конвенционалната терапия с венлафаксин, ребоксетин и кветиапин, както и антихипертензивната терапия със сартег. Лечението доведе до отчетлив терапевтичен отговор с начално настъпване на кратка пълна ремисия за три дни след 4-тата инфузия. Впоследствие се констатира изразено частично и устойчиво подобрение, граничещо с пълноценно възстановяване. Терапията се характеризира с подчертано добра поносимост, като еднствено по време на инфузиите пациентът споделяше дискретни дисоциативни симптоми, съпътствани с лек дискомфорт. В началото на всяка инфузия настъпваше преходно (за 15-20 минути) покачване на артериалното налягане и пулсовата честота до 20 единици без субективни оплаквания.

Заключение

При описания клиничен случай се провежда курсово лечение с кетамин, без да се прекъсва съпътстващата антидепресивна терапия, на пациент с терапевтично резистентна биполярна депресия. За разлика от повечето цитирани случаи, лечението води до устойчиво подобрение. Освен това не се установяват рискове от алтернантно протичане на болестта, както и признаци на психична или физическа зависимост. Допускаме, че докато тласъкът на подобрението се дължи на апликациите с кетамин, то трайният характер на терапевтичния отговор повече е свързан с паралелно провежданата конвенционална антидепресивна терапия.

Библиография

1. Миланова, В. Афективни разстройства. – В: Психиатрия. Ред. В. Миланова. С., Мед. и физк., 2013, 217-245.
2. Berman, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. – Biol. Psych., 47, 2000, № 4, 351-354.
3. Bauer, M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. – World J. Biol. Psych., 8, 2007, 67-104.
4. Correll, G. E. et G. E. Futter. Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions. – Pain Med., 7, 2006, № 1, 92-95.
5. Domino, E. F. Taming the ketamine tiger. 1965. – Anesthesiology, 113, 2010, № 3, 678-684.
6. Dryman, A. et W. W. Eaton. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. – Acta Psychiatr. Scand., 84, 1991, 1-5.
7. Duman, S. R. et K. G. Aghajanian. Synaptic dysfunction in depression. – Potential Ther. Targ. Sci., 338, 2012, № 6, 68-72.
8. Greden, J. F. The burden of disease for treatment-resistant depression. – J. Clin. Psych., 62, 2001, Suppl. 16, 26-31.
9. Harada, T. et al. Incidence and predictors of activation syndrome induce by antidepressants. – Depression and Anxiety, 25, 2008, 1014-1019.
10. Mathew, S. J. et al. Ketamine for treatment-resistance unipolar depression: Current evidence. – CNS Drugs, 26, 2012, № 3, 189-204.
11. Nestler, E. J., S. E. Hyman et R. C. Malenka. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. Second Edition. New York, McGraw-Hill Companies, Inc., 2009.
12. Rot, M., D. Chaney et S. Mathews. Intravenous ketamine for treatment-resistance major depressive disorder. – Primary Psychiatry, 15, 2008, № 4, 39-47.
13. Zarate, C. A. et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression : A randomized controlled add-on trial. – Biol Psich., 71, 2012, № 11, 939-946.
14. Zarate, C. A. et al. A randomized trial of an N-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. – Arch. Gen. Psych., 63, 2006, № 8, 856-864.

Постъпила за печат на 9 април 2013 г.