

## Ειδικό άρθρο

# Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία στην αντιμετώπιση της ανθιστάμενης στη φαρμακοθεραπεία κατάθλιψης: Νεότερα δεδομένα

Στυλιανή Χ. Καλιώρα

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί ένα από τα πιο συχνά νοσήματα ψυχικής υγείας που προκαλεί σοβαρή επιβάρυνση της λειτουργικότητας των ασθενών. Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπεία της κατάθλιψης. Η κεταμίνη αποτελεί ένα από τα αναισθητικά που έχουν εγκριθεί από τον American Psychiatric Association Task Force Report ως αναισθητικό για την ΗΣΘ. Ωστόσο, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της η μέχρι πρόσφατη χρήση της στην ΗΣΘ ήταν περιορισμένη. Η αρχική παρατήρηση ότι η κεταμίνη έχει αντικαταθλιπτική δράση προκαλώντας ταχεία απόκριση όταν χορηγηθεί σε υπαναισθητική δόση σε αργή ενδοφλέβια έγχυση επιβεβαιώθηκε σε πλήθος μελετών ασθενών που πάσχουν από μονοπολική, διπολική κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό. Ενώ η ΗΣΘ παραμένει η ίδια την τελευταία τουλάχιστον εικοσαετία, με μικρές μόνο τροποποιήσεις, έχει προσφάτως προταθεί και υποστηριχθεί από διάφορες μελέτες (όχι όμως όλες) ότι η χρήση κεταμίνης ως (συνήθως συνοδού) αναισθητικού ενδέχεται να βελτιώνει/επιταχύνει την αντικαταθλιπτική δράση της ΗΣΘ και να βελτιώνει το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ΗΣΘ στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Οι σοβαρότερες μεθοδολογικές αδυναμίες των μελετών αυτών είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η μεγάλη ετερογένεια στην επιλογή του αναισθητικού που συγχρησιμοποιείται με την κεταμίνη, η δόση της κεταμίνης και παράμετροι που αφορούν στην εφαρμογή της ΗΣΘ (θέση ηλεκτροδίων, μέθοδος υπολογισμού χορηγούμενου ηλεκτρικού ρεύματος). Η αποτελεσματικότητα της προσθήκης κεταμίνης ως αναισθητικού στην ΗΣΘ και η επίδρασή της στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες εξετάζονται σε έξι μετα-αναλύσεις. Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων αυτών και ορισμένων μεταγενέστερων μελετών που δεν περιλαμβάνονται σε αυτές δείχνουν ότι η κεταμίνη ενδέχεται να επιταχύνει την έναρξη δράσης της ΗΣΘ χωρίς ωστόσο να ενισχύει την αποτελεσματικότητά της ενώ μάλλον δεν φαίνεται να μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες που προκαλεί η ΗΣΘ. Μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται για την οριστική επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ:** Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, κεταμίνη, κατάθλιψη, ασφάλεια, νοητικές λειτουργίες.

### Εισαγωγή

Η κατάθλιψη σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί ένα από τα πιο συχνά νοσήματα ψυχικής υγείας. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που πάσχουν από κατάθλιψη παγκοσμίως, υπολογίζεται σε 322 εκατομμύρια και έχει αυξηθεί κατά 18,4% στο διάστημα μεταξύ 2005–2015. Η αύξηση αυτή αποδίδεται τόσο στη συνολική αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού όσο και στην αναλογική αύξηση της πληθυσμιακής ομάδας που

εμφανίζει τα υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης (55–74 έτη).<sup>1</sup> Υπολογίζεται ότι το 2030 η κατάθλιψη θα βρίσκεται πρώτη μεταξύ των νοσημάτων που προκαλούν σοβαρή επιβάρυνση στη ζωή του ασθενούς, ενώ τεράστια υπολογίζεται και η οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, π.χ. για τις ΗΠΑ το 2010 υπολογίστηκε στα 210,5 δισεκατομμύρια.<sup>2</sup>

Θεραπεία πρώτης εκλογής στην κατάθλιψη αποτελεί η από του στόματος χορήγηση αντικαταθλιπτικών. Ωστόσο, στη φαρμακευτική αγωγή θα ανταποκριθούν

τα 2/3 των ασθενών, ενώ ο χρόνος που απαιτείται για την έναρξη του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος, είναι τουλάχιστον δύο εβδομάδες – συχνά δε υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.<sup>3,4</sup> Το χρονικό αυτό διάστημα είναι κρίσιμο, ιδιαίτερα για εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν αυτοκτονικό ιδεασμό ή η κατάσταση της σωματικής τους υγείας είναι σοβαρά επιδεινωμένη από τη βαρύτητα της κατάθλιψης (κατατονία, άρνηση λήψης τροφής και ύδατος).

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) παραμένει ως σήμερα η πιο αποτελεσματική θεραπεία της κατάθλιψης με αποτελεσματικότητα που αγγίζει το 65–80%.<sup>5</sup> Παρά λοιπόν την υψηλή αποτελεσματικότητα της μεθόδου, κάποιοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται και αυτοί που θα ανταποκριθούν, θα χρειαστούν 2 περίπου εβδομάδες για την έναρξη της αντικαταθλιπτικής δράσης. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες –αν και παροδικές– αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα αντιδημοφιλίας της μεθόδου.

Και ενώ η ΗΣΘ παραμένει η ίδια, με μικρές μόνο τροποποιήσεις, την τελευταία τουλάχιστον εικοσαετία, έχει προσφάτως προταθεί και υποστηριχθεί από κάποιες μελέτες ότι η χρήση κεταμίνης ως αναισθητικό στην ΗΣΘ βελτιώνει την αντικαταθλιπτική της δράση και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες βελτιώνοντας το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου. Η ενδεχόμενη χρήση της ως αναισθητικό αποτελεί τη νεότερη πρόταση για τροποποίηση της ΗΣΘ και σε αυτή θα επικεντρωθεί το παρόν άρθρο.

## Η κεταμίνη ως αναισθητικό στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Η κεταμίνη, ένα μη βαρβιτουρικό αναισθητικό, χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στον άνθρωπο το 1965.<sup>6</sup> Από την πρώτη αυτή αναφορά διαπιστώθηκε ότι η κεταμίνη προκαλούσε αποσυνδεδετικά φαινόμενα, τα οποία προκαλούσαν έντονη δυσφορία στους μετέχοντες στη μελέτη (εθελοντές τρόφιμοι φυλακών) σε βαθμό τέτοιο ώστε 10% εξ αυτών αρνήθηκαν να λάβουν δεύτερη δόση.<sup>6,7</sup> Το 1969 υπήρξε μια πρώτη αναφορά της χρήσης της ως αναισθητικό στην τροποποιημένη ΗΣΘ και ακολούθησαν οι Breuger et al το 1972 με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη χρήση της καθώς τα ψυχομιμητικά συμπτώματα που διαπιστώθηκαν ήταν ελάχιστα.<sup>8</sup>

Το 1994 ο John Krystal σε μια διπλά τυφλή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε 19 υγιείς εθελοντές, χορήγησε υποαναισθητική δόση κεταμίνης σε αργή ενδοφλέβια έγχυση και διαπίστωσε μετά τη χορήγηση αντιληπτικές διαταραχές, ασυνήθιστο περιεχόμενο σκέψης, παραισθήσεις, ιδέες αναφοράς, παρανοϊκό ιδεασμό, χάλαση συνειρμού, συναισθηματική απόσυρση, επιπεδωμένο συναίσθημα και ψυχοκινητική επιβρά-

δυνση.<sup>9</sup> Στην αρθρογραφία της ΗΣΘ ωστόσο, αυτά τα συμπτώματα σπάνια αναφέρονταν.<sup>8,10,11</sup> Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αποπόλωση των νευρικών κυττάρων που προκαλείται στην επιληπτική κρίση, αποδεσμεύει την κεταμίνη από τη θέση πρόσδεσής της στον NMDA υποδοχέα.<sup>12,13</sup> Ένα σημαντικό πλεονέκτημα από τη χρήση της στην ΗΣΘ είναι ότι η κεταμίνη χαμηλώνει τον επιληπτικό ουδό και επιτρέπει καλής ποιότητας και διάρκειας επιληπτική κρίση με χρήση μικρότερης ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές ότι η κεταμίνη ως αναισθητικό στην ΗΣΘ ενδέχεται να περιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες (έκπτωση στη βραχεία μνήμη και οπισθοδρομική αμνησία).<sup>12,14</sup>

Άλλα πλεονεκτήματα από τη χρήση της κεταμίνης στην ΗΣΘ είναι η αναλγητική της δράση που διατηρείται μετά το πέρας της συνεδρίας καθώς επίσης η δυνατότητα χορήγησής της ενδομυϊκά καθώς και η ασφαλής χρήση της σε ασθενείς με πορφυρία για τους οποίους αντενδείκνυται η χρήση βαρβιτουρικών και σε ασθενείς με πνευμονική νόσο, λόγω του ότι προκαλεί λιγότερη καταστολή του αναπνευστικού συστήματος.<sup>8,12,13,15</sup> Παρόλ' αυτά, αν και εγκεκριμένη από το American Psychiatric Association Task Force Report ως αναισθητικό για την ΗΣΘ, δεν αποτέλεσε ποτέ αναισθητικό πρώτης εκλογής.<sup>11</sup>

Το ενδιαφέρον για την κεταμίνη στην ΗΣΘ αναθερμάθηκε μετά το 2000, όταν οι Berman et al χορήγησαν σε 7 ασθενείς με κατάθλιψη ενδοφλεβίως υπαναισθητική δόση κεταμίνης (0,5 mg/kg) ή φυσιολογικό ορό σε δύο χρονικά σημεία με μία εβδομάδα διαφορά.<sup>16</sup> Διαπίστωσε ότι η κεταμίνη είχε αντικαταθλιπτική δράση διάρκειας 72 ωρών. Οι Zarate et al σε μια πανομοιότυπη σε σχεδιασμό μελέτη με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών (N=18) επιβεβαίωσαν τα ευρήματα, διαπιστώνοντας ότι το 71% των ασθενών απάντησαν στην ενδοφλέβια χορήγηση κεταμίνης και στο 29% τα συμπτώματα υφέθηκαν την 1η ημέρα χορήγησης.<sup>17</sup> Επιπρόσθετα, το 35% των ασθενών διατήρησε το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα μία εβδομάδα μετά την έγχυση κεταμίνης. Τα αρχικά αυτά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν αργότερα από πλήθος άλλων μελετών που αφορούσαν στη μονοπολική κατάθλιψη, στη διπολική κατάθλιψη και στην αυτοκτονικότητα.<sup>17–19</sup>

Εύλογα, δημιουργήθηκε το ερώτημα αν η κεταμίνη έχει συνεργική αντικαταθλιπτική δράση όταν χορηγηθεί ως αναισθητικό στην ΗΣΘ, είτε ως μόνο αναισθητικό είτε σε συγχορήγηση με άλλο. Επίσης, αν η χρήση της θα βελτίωνε την ασφάλεια της μεθόδου μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν απαντώντας στο ερώτημα, είχαν κατά κανόνα μικρό αριθμό ασθενών και τα ευρήματα ήταν αντιφατικά. Για τον λόγο αυτόν η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην περιγραφή των αποτελε-

σμάτων έξι μετα-αναλύσεων των μελετών της κεταμίνης στην ΗΣΘ, καθώς μόνο οι μετα-αναλύσεις επιτρέπουν την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων όταν οι πρωτότυπες εργασίες γίνονται σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων.<sup>20-26</sup> Επιπροσθέτως, αναφέρονται ορισμένες πρωτότυπες ερευνητικές μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευθεί μετά τη δημοσίευση των μετα-αναλύσεων και δεν περιλαμβάνονται σε αυτές.

Η πρώτη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των McGirr et al το 2015<sup>20</sup> περιλαμβάνει πέντε διπλά τυφλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=165).<sup>20,27-31</sup> Δύο εξ αυτών περιλαμβάνουν ασθενείς με μονοπολική και διπολική κατάθλιψη (N=17).<sup>28,29</sup> Στη μετα-ανάλυση αυτή διαπιστώθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ με χρήση κεταμίνης ως αντικαταθλιπτικό, στατιστικώς όμως μη σημαντική. Ενδιαφέρον σημειώνει η μελέτη των Yoosefi et al στην οποία δεν υπήρξαν ασθενείς που να απάντησαν στην ΗΣΘ (σύνολο συνεδριών 6).<sup>31</sup> Εξαιρώντας τη μελέτη αυτή, τα ποσοστά των ασθενών που απάντησαν στη θεραπεία και εκείνων στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση των συμπτωμάτων είναι υψηλότερα (ύφεση διαπιστώθηκε στο 31,3% της ομάδας των ασθενών που έλαβαν κεταμίνη έναντι 28,8% της ομάδας ελέγχου, και απάντησαν στην ΗΣΘ το 52,9% εκείνων που έλαβαν ΗΣΘ με κεταμίνη έναντι 57,6% της ομάδας ελέγχου) χωρίς ωστόσο να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους.

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώνονται ψυχοκινητική ανησυχία, μετακριτική σύγχυση/μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο (ντελίριο) και υπέρταση. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες η μετακριτική σύγχυση και το μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο διαπιστώνονται συχνότερα στην ομάδα ασθενών που έλαβαν κεταμίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Μόνο δύο μελέτες περιλαμβάνουν στοιχεία αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.<sup>29,31</sup> Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά: Στη μελέτη των Loo et al 2021 οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχονται με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων και τον έλεγχο της αυτοβιογραφικής μνήμης.<sup>29</sup> Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες της ομάδας ασθενών που έλαβαν κεταμίνη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη των Yoosefi et al οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχονται από το Mini Mental State Examination (MMSE).<sup>31</sup> Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες (κεταμίνη ή θειοπεντάλη) εμφάνισαν βελτίωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στην τελευταία συνεδρία ΗΣΘ σε σχέση με την τιμή αναφοράς κατά την ένταξη του ασθενούς στη μελέτη – η βελτίωση ήταν όμως στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα της κεταμίνης.

Έξι μελέτες με 185 ασθενείς συνολικά περιλαμβάνει η μετα-ανάλυση των Romeo et al οι οποίοι καταλήγουν ότι η κεταμίνη ενδέχεται να πλεονεκτεί στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μόνο την πρώτη εβδομάδα ΗΣΘ, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν διατηρείται στις επόμενες συνεδρίες ΗΣΘ.<sup>26-32</sup>

Η ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Ren et al το 2018 περιλαμβάνει 16 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=928) με διάγνωση μείζονα κατάθλιψη.<sup>23,27-42</sup> Πέντε εξ αυτών περιλαμβάνουν ασθενείς με μονοπολική και διπολική κατάθλιψη<sup>28,34,38,41,42</sup> και σε τρεις η κατάθλιψη προσδιορίζεται σαφώς ως ανθιστάμενη στη φαρμακευτική αγωγή.<sup>37,39,40</sup>

Η μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται να είναι μεγαλύτερη με τη χρήση της κεταμίνης στις πρώτες συνεδρίες ΗΣΘ (μέχρι την 6η) ενώ μετά την 6η συνεδρία δεν διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά. Σημειώνεται ότι όταν η κεταμίνη χρησιμοποιείται σε αναισθητική δόση, υπερτερεί ως προς τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μόνο στην πρώτη ΗΣΘ ενώ στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ δεν προκύπτει πλεονέκτημα. Η απάντηση στην ΗΣΘ και η ύφεση των συμπτωμάτων ελέγχθηκε σε 10 μελέτες και η χρήση κεταμίνης δεν φαίνεται να προσθέτει στο τελικό αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της ΗΣΘ.

Τα ελλείμματα στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες ελέγχθηκαν σε 11 μελέτες. Σε μία εξ αυτών η κεταμίνη μειώνει τον χρόνο ανάκτησης των αισθήσεων (recovery time), σε τρεις η χορήγηση κεταμίνης έχει θετική επίδραση στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, ενώ σε 7 μελέτες δεν διαπιστώνεται διαφορά στο προφίλ των ανώτερων νοητικών λειτουργιών με τη χρήση κεταμίνης ως αναισθητικό. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις πρώτες ενδείξεις ότι η κεταμίνη στην ΗΣΘ συμβάλλει στη μείωση του χρόνου για ανάκτηση του προσανατολισμού και στην ανάκληση λέξεων.<sup>12,14</sup>

Οι Zheng et al το 2019 ανέλυσαν τα δεδομένα από 17 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=1035).<sup>24,28,29,31,33-46</sup> Στη μετα-ανάλυση αυτή η κεταμίνη σε συγχρόνηση με άλλο αναισθητικό μειώνει ταχύτερα τα καταθλιπτικά συμπτώματα (την 1-2 εβδομάδα) σε σχέση με το άλλο αναισθητικό όταν χορηγείται μόνο του. Αυτό το θετικό εύρημα δεν διαπιστώνεται ωστόσο στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ ούτε 1-4 εβδομάδες μετά το τέλος των συνεδριών ΗΣΘ. Επίσης, η ΗΣΘ με κεταμίνη ως μόνο αναισθητικό δεν φαίνεται να μειώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα ταχύτερα από την ομάδα ελέγχου, η οποία έλαβε ΗΣΘ με άλλον αναισθητικό παράγοντα. Ωστόσο, η μελέτη των Zhong et al περιγράφει ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα.<sup>42</sup> Σ' αυτή διαπιστώνεται υπεροχή τόσο της κεταμίνης, μόνης όσο και σε συνδυασμό με άλλο αναισθητικό, στην ταχύτερη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Το αποτέλε-



σμα αυτό θα μπορούσε ίσως να εξηγηθεί από τη διάγνωση των ασθενών: 37,8% εξ αυτών έπασχαν από ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία διπολική κατάθλιψη.<sup>24</sup> Η επίδραση της κεταμίνης μόνη ή σε συνδυασμό στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες δεν μπορούσε να αξιολογηθεί στη μελέτη αυτή καθώς τα δεδομένα δεν ήταν αναλύσιμα.

Οι Aisworth et al το 2019 συμπεριέλαβαν 18 διπλά τυφλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες από τις οποίες δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη βαρύτητα των συμπτωμάτων στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κεταμίνη ως αναισθητικό (μόνη ή σε συνδυασμό) και της ομάδας ελέγχου.<sup>25,27-31,33-36,38,42,43,45-48</sup> Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε ταχύτερη απάντηση στην ΗΣΘ με κεταμίνη σε σχέση με την ΗΣΘ με άλλο αναισθητικό.

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες που εξετάστηκαν, ήταν η σφαιρική νοητική λειτουργικότητα (global cognition), οι εκτελεστικές λειτουργίες, η μνήμη και η μάθηση και η ταχύτητα επεξεργασίας ερεθισμάτων/πληροφοριών. Η ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε ΗΣΘ με κεταμίνη (μόνη ή σε συνδυασμό), δεν υπερέχει σε καμία από τις προαναφερόμενες νοητικές λειτουργίες της ομάδας ελέγχου (ΗΣΘ με άλλο αναισθητικό). Επιπλέον, εξετάστηκε η επίδραση της κεταμίνης στη διάρκεια της προκαλούμενης επιληπτικής κρίσης και στη δόση του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού ρεύματος. Διαπιστώθηκε ότι η κεταμίνη συγχρηγομένη με άλλο αναισθητικό ενισχύει στατιστικά σημαντικά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης ενώ η κεταμίνη μόνη της δεν υπερέχει στατιστικά σημαντικά. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια καθώς και στην ύπαρξη μελετών με ακραία θετική απόκλιση.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, καταγράφονται η ψυχοκινητική διέγερση, το μετακριτικό οξύ συγχυτικό επεισόδιο, οι ψευδαισθήσεις, η κεφαλαλγία, η υπέρταση, η ναυτία/έμετος και η ταχυκαρδία. Η κεταμίνη προκαλεί υπέρταση όταν χορηγηθεί μόνη της ενώ δεν διαπιστώνεται στη συγχρηγήσή της με άλλο αναισθητικό. Το αποτέλεσμα αυτό στηρίζεται σε περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της κεταμίνης (11 μελέτες, N=568).

Οι Xiao-Mei Li et al το 2020 εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφαλείας όταν χρησιμοποιείται η κεταμίνη μόνη ή σε συνδυασμό με προποφόλη συγκριτικά με μόνη την προποφόλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μία μόνο συνεδρία ΗΣΘ.<sup>49</sup> Η μετα-ανάλυση αυτή περιλαμβάνει 4 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (N=239) δύο εκ των οποίων δημοσιευμένες στην κινεζική γλώσσα.<sup>27,48</sup> Από τη μετα-ανάλυση αυτή προκύπτει στατιστικώς σημαντική υπεροχή της κεταμίνης μόνης έναντι της προποφόλης ως προς τη μείωση των αντικαταθλιπτικών συμπτωμάτων 1,3 και 7 ημέρες μετά τη

συνεδρία ΗΣΘ. Το θετικό εύρημα ωστόσο οφείλεται στην αποκλίνουσα με ακραία ευρήματα μελέτη των Wang et al<sup>27</sup> και αν αυτή εξαιρεθεί δεν προκύπτει στατιστικώς σημαντική υπεροχή της κεταμίνης έναντι της προποφόλης. Η μετα-ανάλυση αυτή αποτελείται από 4 μόνο μελέτες, χαμηλής αξιοπιστίας με μικρό αριθμό ασθενών, μεγάλη ετερογένεια και μεθοδολογικές αδυναμίες (π.χ. δεν περιγράφεται η διαδικασία τυχαίοποίησης).

Οι πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις των Zheng & Ainsworth ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία μέχρι το 2018. (22.12.2018 και 30.06.2018 αντίστοιχα). Έκτοτε, πέντε επιπλέον μελέτες έχουν δημοσιευθεί οι οποίες εξετάζουν τη χρήση της κεταμίνης στην ΗΣΘ. Οι Brunelin et al σε μια διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Ketamine for ECT: Optimization Strategy (KEOpS) συνέκριναν το ποσοστό ύφεσης μετά από 8 και μετά από 16 συνεδρίες ΗΣΘ σε 27 ασθενείς με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη που έλαβαν αναισθησία είτε με συνδυασμό χαμηλής δόσης κεταμίνης και προποφόλης είτε προποφόλη με εικονικό φάρμακο.<sup>50</sup> Η βαρύτητα των συμπτωμάτων καθορίστηκε από την κλίμακα Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) με κριτήριο εισόδου στη μελέτη MADRS>20. Η ύφεση ορίστηκε ως MADRS<10. Η κλίμακα χρησιμοποιήθηκε εβδομαδιαία για την παρακολούθηση των ασθενών. Χρησιμοποιήθηκε για την ΗΣΘ η συσκευή Spectrum 5000Q (Mecta Corporation, Tualatin, OR, USA) και η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ήταν είτε δεξιά μονόπλευρη είτε αμφικροταφικά. Η επιλογή γινόταν από τον ιατρό που εφάρμοζε την ΗΣΘ λαμβάνοντας υπόψη την επιβάρυνση στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες που εμφάνιζαν οι ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας. Το κατώφλι της επιληπτικής κρίσης προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της τιτλοποίησης στην 1η συνεδρία και στην επόμενη συνεδρία ΗΣΘ για τη μεν δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρικό ρεύμα έξι φορές πάνω από το κατώφλι ενώ για την αμφικροταφική δυόμισι φορές πάνω από το κατώφλι. Ως είθισται, στην ΗΣΘ με δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε υπερβραχύ παλμικό κύμα διάρκειας 0,3 msc ενώ στην ΗΣΘ με αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χρησιμοποιήθηκε βραχύ παλμικό κύμα διάρκειας 1 ms. Η συχνότητα των συνεδριών ΗΣΘ ήταν 2 φορές εβδομαδιαία. Η αναισθησία περιελάμβανε είτε προποφόλη (1-2 mg/kg) με κεταμίνη (0, 5 mg/kg) είτε προποφόλη (1-2 mg/kg) με φυσιολογικό ορό.

Από τη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε υπεροχή της κεταμίνης ως προς το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα, καθώς μετά την 8η ΗΣΘ σε στατιστικώς σημαντικά περισσότερους ασθενείς από την ομάδα ελέγχου (προποφόλη και εικονικό φάρμακο) διαπιστώθηκε ύφεση των συμπτωμάτων (5/16, 31%) σε σχέση με την ομάδα

που έλαβε κεταμίνη με προποφόλη (0/11, 0%) ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,040$ ). Επίσης, στο καταληκτικό σημείο της μελέτης μετά τη 16η εβδομάδα λιγότεροι ήταν οι ασθενείς που πέτυχαν ύφεση των συμπτωμάτων στην ομάδα της προποφόλης και κεταμίνης σε σχέση με την ομάδα της προποφόλης με εικονικό φάρμακο και η βαθμολογία της MADRS ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα ελέγχου από την ομάδα της προποφόλης και κεταμίνης. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκε διαφορά υπέρ της κεταμίνης στη βαθμολογία της MADRS ανά εβδομάδα μέχρι την 8η εβδομάδα. Σημειώνεται ότι μεγαλύτερος αριθμός ασθενών από την ομάδα της κεταμίνης αποσύρθηκαν από τη μελέτη πριν την ολοκλήρωση της μελέτης λόγω ιατρικών λόγων ή ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Lei Zou et al συμπεριλάβανε 157 ασθενείς άνω των 60 ετών με μείζονα κατάθλιψη οι οποίοι έλαβαν είτε κεταμίνη (0,3 mg/kg) και προποφόλη (1,5 mg/kg) είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) με φυσιολογικό ορό ως αναισθητικό στην ΗΣΘ.<sup>51</sup> Εφαρμόστηκε ΗΣΘ με αμφικροταφική τοποθέτηση ηλεκτροδίων, το κατώφλι της επιληπτικής κρίσης προσδιορίστηκε με τη μέθοδο του «ημίσεως της ηλικίας του ασθενούς» και αυξήθηκε κατά 5% στην επόμενη συνεδρία και χορηγήθηκαν 8–10 συνεδρίες ΗΣΘ μέχρι να επιτευχθεί η ύφεση των συμπτωμάτων. Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα HAMD 24 η οποία χορηγήθηκε κατά την ένατη στη μελέτη, μία ημέρα μετά την 1η, 2η, 4η και 6η ΗΣΘ και 1 ημέρα μετά το πέρας των συνεδριών. Το MMSE χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στα ίδια χρονικά σημεία. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την απάντηση και την ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ ως προς την ταχύτητα έναρξης του αντικαταθλιπτικού αποτελέσματος η βαθμολόγηση στη HAMD ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της κεταμίνης

με προποφόλη μετά την 4η και 6η συνεδρία, όχι όμως μετά την 1η ή 2η και στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην επιβάρυνση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών μεταξύ των 2 ομάδων μετά το τέλος των συνεδριών.

Στη μελέτη των Chen et al 132 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (μονοπολική) και αυτοκτονικό ιδεασμό υποβλήθηκαν σε ΗΣΘ με αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων λαμβάνοντας είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) και κεταμίνη (0,3 mg/kg) είτε προποφόλη (1,5 mg/kg) με φυσιολογικό ορό.<sup>52</sup> Η ομάδα της κεταμίνης και προποφόλης δεν διέφερε ως προς την αποτελεσματικότητα (απάντηση, ύφεση των συμπτωμάτων και μείωση αυτοκτονικού ιδεασμού) στο τέλος των συνεδριών ΗΣΘ, αλλά απαιτούνταν 3 λιγότερες συνεδρίες ΗΣΘ για απάντηση στη θεραπεία και 1 συνεδρία ΗΣΘ για την ύφεση των συμπτωμάτων στην ομάδα που έλαβε κεταμίνη και προποφόλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η μείωση της αυτοκτονικότητας διαπιστώθηκε νωρίτερα (3 συνεδρίες ΗΣΘ λιγότερες) στην ομάδα της κεταμίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τέλος, οι υποτροπές ήταν παρόμοιες στην προς μελέτη ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στους έξι μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συμπερασματικά, η κεταμίνη ενδέχεται να προσφέρει ταχεία μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, άρα να επιταχύνει την έναρξη της αντικαταθλιπτικής δράσης της ΗΣΘ χωρίς ωστόσο να μπορεί από τις μέχρι τώρα μελέτες να συμπεράνει κανείς ότι η ΗΣΘ με κεταμίνη υπερτερεί είτε μειώνοντας τον συνολικό αριθμό συνεδριών είτε αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Επιπρόσθετα, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την προστατευτική δράση της κεταμίνης στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

## Βιβλιογραφία

- World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://apps.who.int/iris>
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015, 76:155–162, doi: 10.4088/JCP.14m09298
- Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 2000, 61:712–721, doi: 10.4088/jcp.v61n1002
- Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, Stewart JW. Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1984, 41:782–786, doi: 10.1001/archpsyc.1984.0179019056007
- Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001, 17:244–253, doi: 10.1097/00124509-200112000-00003
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man. *Clin Pharmacol Ther* 1965, 6:279–291, doi: 10.1002/cpt196563279
- Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966, 45:29–40, PMID: 5325977
- Brewer CL, Davidson JR, Hereward S. Ketamine ("Ketalor"): a safer anaesthetic for ECT. *Br J Psychiatry* 1972, 120:679–680, doi: 10.1192/bjp.120.559.679
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:199–214, doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004

10. McInnes EJ, James NM. A comparison of ketamine and methohexital in electroconvulsive therapy. *Med J Aust* 1972, 1:1031–1032, doi: 10.5694/j.1326-5377.1972.tb108067.x
11. American Psychiatric Association. Task Force on Electroconvulsive T. The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging. *Convuls Ther* 1990, 6:85–120, PMID: 11659302
12. Krystal AD, Weiner RD, Dean MD, Lindahl VH, Tramontozzi LA 3rd, Falcone G et al. Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003, 15:27–34, doi: 10.1176/jnp.15.1.27
13. Rasmussen KG, Jarvis MR, Zorumski CF. Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1996, 12:217–223, PMID: 9034696
14. McDaniel WW, Sahota AK, Vyas BV, Laguerta N, Hategan L, Oswald J. Ketamine appears associated with better word recall than etomidate after a course of 6 electroconvulsive therapies. *J ECT* 2006, 22:103–106, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824d1d02
15. Sackeim H, Decina P, Prohovnik I, Malitz S. Seizure threshold in electroconvulsive therapy. Effects of sex, age, electrode placement, and number of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:355–360, doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800160067009
16. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000, 47:351–354, doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9
17. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:856–864, doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
18. DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:1605–1611, doi: 10.4088/JCP.09m05327blu
19. Zarate CA, Jr., Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012, 71:939–946, doi: 10.1016/j.biopsych.2011.12.010
20. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* 2015, 62:23–30, doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.01.003
21. Li DJ, Wang FC, Chu CS, Chen TY, Tang CH, Yang WC et al. Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017, 27:29–41, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.008
22. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Chan PY, Yatham LN, Lam RW. Adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017, 210:403–407, doi: 10.1192/bjp.bp.116.195826
23. Ren L, Deng J, Min S, Peng L, Chen Q. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018, 104:144–156, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.003
24. Zheng W, Li XH, Zhu XM, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2019, 250:123–131, doi: 10.1016/j.jad.2019.02.044
25. Ainsworth NJ, Sepehry AA, Vila-Rodriguez F. Effects of Ketamine Anesthesia on Efficacy, Tolerability, Seizure Response, and Neurocognitive Outcomes in Electroconvulsive Therapy: A Comprehensive Meta-analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *J ECT* 2020, 36:94–105, doi: 10.1097/YCT.0000000000000632
26. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Time-Course of Depression Improvement With Ketamine Adjunction in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2016, 32:80–81, doi:10.1097/YCT.0000000000000293
27. 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, 28:128–132, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824d1d02
28. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012, 28:157–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e31824f8296
29. Loo CK, Katalinic N, Garfield JB, Sainsbury K, Hadzi-Pavlovic D, MacPherson R. Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: a randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2012, 142:233–240, doi: 10.1016/j.jad.2012.04.032
30. Jarventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Bjorkqvist M, Hakkinen H et al. 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, 29:158–161, doi: 10.1097/YCT.0b013e318283b7e9
31. Yoosefi A, Sepehri AS, Kargar M, Akhondzadeh S, Sadeghi M, Rafei A et al. Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *J ECT* 2014, 30:15–21, doi: 10.1097/YCT.0b013e3182a4b4c6
32. Rasmussen KG, Ritter MJ. Some considerations of the tolerability of ketamine for ECT anesthesia: a case series and review of the literature. *J ECT* 2014, 30:283–286, doi:10.1097/YCT.0000000000000100
33. Shams Alizadeh N, Maroufi A, Nasseri K, Sadeghi Najafabadi SH, Mousavi Taghiabad A, Gharibi F et al. Antidepressant Effect of Combined Ketamine and Electroconvulsive Therapy on Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015, 9:e1578, doi: 10.17795/ijpbs-1578
34. Anderson IM, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, Dunn G et al. Ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression (Ketamine-ECT): a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, superiority trial. *Lancet Psychiatry* 2017, 4:365–377, doi: 10.1016/S2215-0366(17)30077-9
35. Chen Q, Min S, Hao X, Peng L, Meng H, Luo Q et al. Effect of Low Dose of Ketamine on Learning Memory Function in Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy-A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Study. *J ECT* 2017, 33:89–95, doi: 10.1097/YCT.0000000000000365
36. Fernie G, Currie J, Perrin JS, Stewart CA, Anderson V, Bennett DM et al. Ketamine as the anaesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017, 210:422–428, doi: 10.1192/bjp.bp.116.189134
37. Kuscu OO, Karacaer F, Biricik E, Gulec E, Tamam L, Gunes Y. Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine-Thiopental Combination during Electroconvulsive Therapy for Depression. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015, 43:313–317, doi: 10.5152/TJAR.2015.92668
38. Ray-Griffith SL, Eads LA, Han X, Golden K, Stowe ZN. A Randomized Pilot Study Comparing Ketamine and Methohexital Anesthesia for Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression. *J ECT* 2017, 33:268–271, doi: 10.1097/YCT.0000000000000413
39. Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, Chlopocka-Wozniak M, Michalak M, Rosada-Kurasinska J et al. Ketamine Anesthesia, Efficacy of Electroconvulsive Therapy, and Cognitive Functions in Treatment-Resistant Depression. *J ECT* 2016, 32:164–168, doi: 10.1097/YCT.0000000000000317
40. Salehi B, Mohammadbeigi A, Kamali AR, Taheri-Nejad MR, Moshiri I. Impact comparison of ketamine and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with

- drug-resistant; a double-blind randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth* 2015, 18:486–490, doi: 10.4103/0971-9784.166444
41. Zhang M, Rosenheck R, Lin X, Li Q, Zhou Y, Xiao Y et al. A randomized clinical trial of adjunctive ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy for depression. *J Affect Disord* 2018, 227:372–378, doi: 10.1016/j.jad.2017.11.034
42. Zhong X, He H, Zhang C, Wang Z, Jiang M, Li Q et al. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2016, 201:124–130, doi: 10.1016/j.jad.2016.05.011
43. Carspecken CW, Borisovskaya A, Lan ST, Heller K, Buchholz J, Ruskin D et al. Ketamine Anesthesia Does Not Improve Depression Scores in Electroconvulsive Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2018, 30:305–313, doi:10.1097/ANA.0000000000000511
44. Erdil F, Begec Z, Kayhan GE, Yologlu S, Ersoy MO, Durmus M. Effects of sevoflurane or ketamine on the QTc interval during electroconvulsive therapy. *J Anesth* 2015, 29:180–185, doi: 10.1007/s00540-014-1899-2
45. Erdil F, Ozgul U, Colak C, Cumurcu B, Durmus M. Effect of the Addition of Ketamine to Sevoflurane Anesthesia on Seizure Duration in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2015, 31:182–185, doi: 10.1097/YCT.0000000000000225
46. Gamble JJ, Bi H, Bowen R, Weisgerber G, Sanjanwala R, Prasad R et al. Ketamine-based anesthesia improves electroconvulsive therapy outcomes: a randomized-controlled study. *Can J Anaesth* 2018, 65:636–646, doi: 10.1007/s12630-018-1088-0
47. Erdogan Kayhan G, Yucel A, Colak YZ, Ozgul U, Yologlu S, Karlidag R et al. Ketofol (mixture of ketamine and propofol) administration in electroconvulsive therapy. *Anaesth Intensive Care* 2012, 40:305–310, doi: 10.1177/0310057X1204000214
48. Yalcin S, Aydogan H, Selek S, Kucuk A, Yuce HH, Karababa F et al. Ketofol in electroconvulsive therapy anesthesia: two stones for one bird. *J Anesth* 2012, 26:562–567, doi: 10.1007/s00540-012-1378-6
49. Li XM, Shi ZM, Wang PJ, Hu H. Effects of ketamine in electroconvulsive therapy for major depressive disorder: meta-analysis of randomised controlled trials. *Gen Psychiatr* 2020, 33:e100117, doi: 10.1136/gpsych-2019-100117
50. Brunelin J, Iceta S, Plaze M, Gaillard R, Simon L, Suaud-Chagny MF et al. The Combination of Propofol and Ketamine Does Not Enhance Clinical Responses to Electroconvulsive Therapy in Major Depression-The Results From the KEOpS Study. *Front Pharmacol* 2020, 11:562137, doi: 10.3389/fphar.2020.562137
51. Zou L, Min S, Chen Q, Li X, Ren L. Subanesthetic dose of ketamine for the antidepressant effects and the associated cognitive impairments of electroconvulsive therapy in elderly patients-A randomized, double-blind, controlled clinical study. *Brain Behav* 2021, 11:e01775, doi: 10.1002/brb3.1775
52. Chen Q, Dong J, Luo J, Ren L, Min S, Hao X et al. Effects of Low-Dose Ketamine on the Antidepressant Efficacy and Suicidal Ideations in Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2020, 36:25–30, doi: 10.1097/YCT.0000000000000636



## Special article

# Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression: What is new?

Styliani C. Kaliora

*1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece*

### ABSTRACT

Despite major advances in the treatment of mood disorders, major depression, a common mental disorder, remains a serious public health problem. Electroconvulsive therapy (ECT) regardless of the anesthetic agent used, is the most effective form of treatment in major depression and the gold standard therapy in treatment resistant depression. Ketamine is one of the anesthetic drugs approved by the American Psychiatric Association Task Force Report for use in ECT. However, it has been used infrequently as an anesthetic in ECT. The initial reports suggested that ketamine has antidepressant properties resulting in rapid antidepressant response when administered in subanesthetic dose (0.5 mg/kg) in slow intravenous injection in patients suffering from depression. In recent trials has been reported that ketamine as the only anesthetic or as an adjunctive to another anesthetic agent may enhance the antidepressant effect of ECT either by increasing efficacy or by producing a rapid antidepressant response. ECT with ketamine may also cause less cognitive side effects. The most notable limitations of these studies are the small number of patients enrolled and several methodological differences (patients characteristics, electrode placements, titration method, anesthetic agent used with ketamine). The results of the clinical trials have been summarized in six meta-analysis and suggest that ketamine when used as a sole anesthetic agent or as an adjunctive anesthetic in ECT may accelerates the antidepressant response but does not augment ECT efficacy. It also does not improve the cognitive profile of the treatment. Larger, double-blind randomized controlled trial are needed for a definite conclusion.

**KEYWORDS:** Electroconvulsive therapy, ketamine, depression, safety, cognitive functions.