

The level of vitamin B12 as a factor of efficacy of ketamine infusion in bipolar depression

Poziom witaminy B12 jako czynnik skuteczności wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Magda K. Malewska¹, Agnieszka Permoda-Osip¹, Alicja Bartkowska-Śniatkowska², Janusz Rybakowski¹

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study was to assess the efficacy of single ketamine infusion in patients with bipolar depression, receiving mood-stabilizing drugs, previously treated with antidepressant drugs, which was inefficient in the context of vitamin B12 level before the procedure application.

Methodology. Twenty eight patients suffering from bipolar depression were included in the study: 5 males and 23 females, aged 27–67 years (mean 46), receiving ≥ 1 mood-stabilizing drugs of the first or/and second generation. The infusion of ketamine 0.5 mg/kg was performed after ≥ 7 days of discontinuation of antidepressant drugs. The criterion for a clinical improvement was the $\geq 50\%$ reduction on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale on the 7th day after infusion as compared to the pre-infusion status. The patients were divided into three groups: 1) vitamin B12 level < 350 pg/ml (11 patients); 2) vitamin B12 level ≥ 350 pg/ml (10 patients); 3) vitamin B12 level < 350 pg/ml, injected with 1000 μ g before the infusion.

Results. The mean level of improvement in these groups after 7 days of treatment equalled 28%, 55% and 71%, respectively. Compared with the group 1, the improvement was significantly higher in group 2 ($p = 0.011$) and 3 ($p = 0.003$). A significant correlation was found between baseline vitamin B12 level (taking into account the supplementation in 7 patients) and clinical efficacy ($r = 0.51$; $p = 0.006$).

Conclusions. The results obtained suggest that high vitamin B12 level prior to ketamine infusion is associated with a better clinical efficacy. In patients with low vitamin B12 level, a supplementation with this vitamin may be recommended for achieving optimal effects.



Received 22.02.2016
Accepted 5.04.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Poznań University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry
- 2 Poznań University of Medical Sciences, Department of Anesthesiology and Pediatric Intensive Care

KEYWORDS

- bipolar disorder
- depression
- vitamin B12
- ketamine infusion

SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- depresja
- witamina B12
- wlew ketaminy

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Magda K. Malewska
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 664 227 499, email: m.malew@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Założenia. Celem pracy była ocena skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD),

otrzymujących leki normotymiczne, u których stosowanie leków przeciwdepresyjnych nie przyniosło poprawy, w kontekście poziomu witaminy B12 w surowicy przed zastosowaniem tej procedury.

Metodyka. Badaniem objęto 28 pacjentów (5 mężczyzn, 23 kobiety) w wieku 27–67 lat (średnia 46) z depresją w przebiegu ChAD, otrzymujących ≥ 1 lek normotymiczny pierwszej lub/i drugiej generacji. Po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych (≥ 7 dni) wykonywano wlew ketaminy (0,5 mg/kg masy ciała). Kryterium poprawy klinicznej stanowiło zmniejszenie o $\geq 50\%$ wyniku w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona po 7 dniach – w porównaniu ze stanem wyjściowym. Pacjentów podzielono na 3 grupy: (1) ze stężeniem witaminy B12 < 350 pg/ml (11 pacjentów); (2) ze stężeniem witaminy ≥ 350 pg/ml (10 pacjentów); (3) ze stężeniem witaminy

< 350 pg/ml, którym przed wlewem podano w iniekcji 1000 μg witaminy B12 (7 pacjentów).

Wyniki. Średni poziom poprawy po 7 dniach od wlewu ketaminy w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio 28%, 55% i 71%. W porównaniu z grupą 1 poprawa była istotnie większa w grupie 2 ($p = 0,011$) i w grupie 3 ($p = 0,003$). Stwierdzono istotną korelację między wyjściowym poziomem witaminy (uwzględniając efekt suplementacji u 7 pacjentów) a skutecznością kliniczną ($r = 0,51$; $p = 0,006$).

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, że wysoki poziom witaminy B12 przed zastosowaniem ketaminy wiąże się z lepszą skutecznością kliniczną tej procedury. U pacjentów, u których stężenie witaminy B12 jest niskie, wskazana jest suplementacja tą witaminą w celu uzyskania optymalnych rezultatów.

Introduction

One of the most significant events in psychopharmacology of the last decade was the discovery of a rapid therapeutic effect of ketamine infusion in the course of the major depressive disorder and bipolar depression. Ketamine is a phencyclidine derivative and acts as an antagonist of the NMDA receptor (N-methyl-D-aspartate). The first reports regarding this effect of ketamine infusion in the dose of 0.5 mg/kg in 4 patients were published by Berman *et al.* (2000), while Zarate *et al.* (2006) confirmed this effect in 17 patients suffering from drug-resistant depression in the study incorporating the double-blind placebo controlled trial. The last meta-analysis covering 437 patients reveals a significant anti-depressive effect of ketamine infusion which remained at least up to 7 days upon the application of this procedure (Coyle and Laws 2015).

Depression in the course of the bipolar disorder (BD) may reveal discrepancies as compared with the major depressive disorder (MDD) within the clinical symptomatology and the reaction to antidepressants, which was shown in the Polish studies DEP-BI and TRES-DEP (Rybakowski *et al.* 2007, 2013). The studies on ketamine infusion efficacy in the course of bipolar depression usually refer to patients treated with mood stabilisers. Diazgranados *et al.* (2010) were the first to describe beneficial effects of ketamine infusion as an addition to mood stabilisers (lithium or valproate) in patients with bipolar depression. Clinical improvement was observed in more than half of them and it remained for up to 14 days upon infusion. The replication of these results was also obtained after a few years by Zarate *et al.* (2012).

Department of Adult Psychiatry of the Poznań University of Medical Sciences, Poland, where ketamine infusions have been applied since 2011, the procedure has

been used in patients suffering from bipolar depression who receive mood stabilisers of the first (lithium, valproate, carbamazepine) and/or second generation (clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole (Rybakowski *et al.* 2007). Anti-depressants are discontinued at least 7 days prior to ketamine infusion (0.5 mg/kg). The criterion for a clinical improvement was the $\geq 50\%$ reduction of depression intensification on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) on the 7th day upon the infusion as compared to the pre-infusion state. In our last study, which covered 42 bipolar depression patients, this criterion was met by 22 persons (52%) (Permoda-Osip *et al.* 2014). However, another Polish study (Gosek *et al.* 2014) presents 5 patients with drug-resistant depression (including one patient with BD) who, apart from the anti-depressants, also received electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. The authors observed that the intravenous ketamine administration as a monotherapy caused only a slight and short-lived improvement in depression in these patients.

There has been an on-going search for biological factors connected with the quality of anti-depression ketamine infusion. Duncan *et al.* (2013) stated that patients with a stronger anti-depression activity of ketamine infusion revealed a higher delta sleep ratio (a greater amount of slow-wave sleep with delta waves). It was also revealed that the ketamine infusion efficacy is connected with the changes within the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), such as its growth in those who respond to the treatment and a decrease in those who do not respond to the treatment (Rybakowski *et al.* 2013; Haile *et al.* 2014). The American researchers concluded that a better response to ketamine is connected with a higher plasma concentration of the postsynaptic protein Shank 2, which is connected with the activity of the NKDA receptor

(Ortiz *et al.* 2014). Our last study revealed that the ketamine infusion efficacy may be connected with a higher concentration of R1 receptor for the vascular endothelial growth factor (VEGF) (Permoda-Osip *et al.* 2014).

A study carried out in the Department of Adult Psychiatry revealed that patients presenting a better ketamine infusion effect (responders) had a higher B12 vitamin concentration in serum (Permoda-Osip *et al.* 2013a). A hypothesis was therefore put forward stating that in patients with a lower vitamin B12 concentration, supplementation with this vitamin prior to ketamine infusion may facilitate the increase of efficacy of this procedure.

The aim of the study was to assess the efficacy of a single ketamine infusion in bipolar depression patients in the context of B12 vitamin level in serum — some patients with a low level were supplemented with this vitamin.

Methodology

The study covered 28 patients (5 males and 23 females) aged between 22–67 years (mean 46 ± 12) suffering from bipolar depression. All the studied subjects received at least one mood stabiliser of the 1st or 2nd generation (quetiapine — 17 patients; lithium carbonate — 16 patients; lamotrigine — 8 patients, valproates — 4 patients; carbamazepine — 2 patients aripiprazole and olanzapine — 2 patients). All patients were administered anti-depressants, which did not result in an improvement. The last anti-depressant used prior to ketamine infusion was venlafaxine — in 8 patients; paroxetine — in 6 patients; bupropion and sertraline — in 5 patients; mirtazapine — in 4 patients, reboxetine, fluvoxamine and escitalopram — in 3 patients and clomipramine, fluoxetine and mianserin — in 2 patients.

Prior to ketamine infusion, various laboratory tests were performed on the patients (blood count, electrolytes, general urinalysis, determination of thyroid hormones), ECG, X-ray of the chest as well as cardiologist

and anaesthesiologist examinations in order to determine any possible contraindications for the intravenous ketamine infusion. All the anti-depressants were discontinued 7 days prior to ketamine infusion at the latest. On the day of the study, each patient received ketamine in a 40-minute infusion procedure in the dose of 0.5 mg/kg of the body mass. Infusion started at 8.00 am. During the procedure and for 6 hours upon ketamine infusion patient's basic life parameters were monitored (arterial blood pressure, pulse and saturation).

To assess the mental condition of patients, the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used. Intensification of depression symptoms prior to ketamine infusion was at least 18 points in the HDRS scale (22.5 ± 5). The criterion for a clinical improvement was the $\geq 50\%$ reduction of depression intensification on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) on the 7th day upon ketamine infusion as compared with the initial intensification.

The vitamin B12 determination was performed by means of the immunodiagnostic method using the direct chemiluminescent method with the ADIVA Centaur VB12 test. In terms of the obtained concentration of vitamin B12, the patients were divided into three groups:

Group I: patients with vitamin B12 concentration < 350 g/ml (11 patients)

Group II: patients with vitamin B12 concentration ≥ 350 pg/ml (10 patients)

Group III: patients with vitamin B12 concentration < 350 pg/ml, who prior to infusion received a single injection of 1000 μ g B12 vitamin (7 patients)

The study was approved by the Bioethical Committee of the University of Medicine in Poznań.

Results

Table 1 presents the clinical characteristics of the studied groups, vitamin B12 concentrations as well as the improvement upon ketamine infusion.

Table 1 The clinical characteristics of the studied groups, the concentration of vitamin B12 and improvement upon ketamine infusion

	Group I <i>n</i> = 11	Group II <i>n</i> = 10	Group III <i>n</i> = 7
Sex M/F	0/11	3/7	2/5
Age (years) (mean \pm SD)	50 ± 11	47 ± 13	$37 \pm 11^{***}$
Vitamin B12 (pg/ml)	231 ± 57	457 ± 114	268 ± 30
Vitamin B12 upon supplementation (pg/ml)	-	-	995 ± 200
% of clinical improvement (mean \pm SD)	28 ± 22	$55 \pm 22^*$	$71 \pm 31^{**}$

Group I: patients with B12 vitamin concentration < 350 pg/ml

Group II: patients with B12 vitamin concentration ≥ 350 pg/ml

Group III: patients with B12 vitamin concentration < 350 pg/ml, who prior to infusion received a single injection of 1000 μ g of vitamin B12

* Significant difference as compared to group I, $p = 0.011$ (*t* Student test)

** Significant difference as compared to group I, $p = 0.003$ (*t* Student test)

*** Significant difference as compared to group I, $p = 0.027$ (*t* Student test)

The groups differed in terms of male representation and age. Group I included only females, group II included 3 males (30%) and group III included 2 males (40%). The age of patients in group III was significantly lower as compared with group I ($p = 0.027$).

The mean improvement level after 7 days upon ketamine infusion in separate groups was 28%, 55% and 71%, respectively. As compared to subjects with a low vitamin B12 level, the efficacy of the procedure was significantly higher in group II ($p = 0.011$) and group III ($p = 0.003$).

Next, the correlation between the concentration on vitamin B12 and the clinical efficacy measured with the clinical improvement percentage after 7 days was studied. In patients administered with vitamin B12, the value upon its administration was taken into account. In the studied group of 28 patients, the correlation coefficient was statistically significant ($r = 0.51$; $p = 0.006$).

Discussion

The obtained results suggest that the efficacy of ketamine infusion may be connected with the concentration of vitamin B12 (cobamidcyanide) prior to the procedure. This conclusion is based on the better infusion outcomes in patients with a higher concentration of this vitamin as well as in patients who were supplemented with it, and also on the obtained correlation between the improvement coefficient and the level of vitamin B12.

Our results may correspond well with the results of studies which show that a higher level of vitamin B12 is connected with a better efficacy of antidepressants. The Finnish researchers (Hintikka *et al.* 2003) showed in a group of 115 depression patients that a higher level of vitamin B12 corresponded with a better efficacy in the anti-depression treatment in the period of 6 months. Kate

et al. (2010) described two cases of drug-resistant depression in patients on a vegetarian diet with a confirmed low level of vitamin B12, and an apparent improvement took place upon supplementation with this vitamin.

In the context of the mechanism of ketamine action, which acts as an antagonist of the NMDA receptors, it can be noted that vitamin B12 has an effect on homocysteine, an amino acid which acts as an antagonist of the NMDA receptors and whose increased level is believed to play a role in depression pathogenesis (Gu *et al.* 2012). Numerous studies have revealed that the vitamin B12 concentration negatively correlates with the homocysteine level (Ebensum *et al.* 2012; Permoda-Osip *et al.* 2013a, 2013b). The effect of vitamin B12 may be connected with an increased activity of such enzymes as methionine synthase and methylmalonyl-CoA mutase, for which vitamin B12 is a cofactor (Bottiglieri 2013).

The study presents various limitations, which include the following: a small number of patients, discrepancies between groups regarding age and sex ratio, as well as using various mood stabilisers by the patients in the course of ketamine infusion. The relationship between ketamine efficacy and sex still remains unclear. Coyle and Laws (2015) point to a better anti-depression activity of ketamine in males after 7 days upon infusion. However, the study on mice showed that female mice respond better to ketamine effects after 30 minutes and 24 hours, yet its anti-depression effect lasts longer in male mice (up to day 7) (Franceschelli *et al.* 2015). Regardless of these limitations, the results of this paper show a correlation between a higher level of vitamin B12 and better therapeutic results of ketamine infusion in the studied population of patients with bipolar depression. Therefore, it seems justified to recommend that patients in the group with a vitamin B12 level lower than 350 pg/ml should be supplemented with this vitamin. ■

Wstęp

Jednym z istotnych wydarzeń psychofarmakologii w ostatniej dekadzie było odkrycie szybkiego terapeutycznego działania wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Ketamina jest pochodną fencyklidyny i działa antagonistycznie na receptory glutaminergiczne NMDA (N-methyl-D-aspartate). Pierwsze doniesienie dotyczące takiego efektu wlewu ketaminy w dawce 0,5 mg/kg u 4 pacjentów opublikowali Berman i wsp. (2000), natomiast Zarate i wsp. (2006) potwierdzili to u 17 pacjentów z depresją lekooporną w badaniu metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Ostatnia metaanaliza obejmująca 437 pacjentów wskazuje na istotne działanie przeciwdepresyjne wlewu ketaminy utrzymujące się co najmniej do 7. dnia od zastosowania tej procedury (Coyle i Laws 2015).

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) może wykazywać różnice w porównaniu z depresją okresową w zakresie symptomatologii klinicznej i reakcji na leki przeciwdepresyjne, co wykazano w polskich badaniach DEP-BI i TRES-DEP (Rybakowski i wsp. 2007, 2013). Badania skuteczności wlewu ketaminy w depresji w przebiegu ChAD dotyczą zwykle pacjentów otrzymujących leki normotymiczne. Po raz pierwszy Diazgranados i wsp. (2010) opisali korzystne efekty wlewu ketaminy jako dodatek do leków normotymicznych (litu lub walproinianu) u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD: u ponad połowy poprawa kliniczna utrzymywała się do 14. dnia po infuzji, a replikację tych wyników uzyskali po kilku latach Zarate i wsp. (2012).

W Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie wlewy ketaminy stosuje

się od 2011 roku, procedurę tę wykonuje się u chorych na depresję w przebiegu ChAD otrzymujących leki normotymiczne pierwszej (lit, walproinian, karbamazepina) lub/i drugiej generacji (klozapina, olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) (Rybakowski i wsp. 2007). Leki przeciwdepresyjne odstawiane są na co najmniej 7 dni przed wlewem ketaminy (0,5 mg/kg). Jako kryterium poprawy klinicznej przyjmuje się redukcję nasilenia depresji mierzoną w 17-punktowej skali oceny depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) o $\geq 50\%$ 7. dnia po infuzji w porównaniu z punktacją przed wlewem. W naszym ostatnim badaniu, obejmującym 42 pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, kryterium takie spełniły 22 osoby (52%) (Permoda-Osip i wsp. 2014). Jednak inne polskie badanie (Gosek i wsp. 2014) prezentuje pięciu pacjentów z depresją oporną na leczenie (w tym jednego z ChAD), którzy oprócz leków przeciwdepresyjnych byli również leczeni terapią elektrowstrząsową i przezczaszkową stymulacją magnetyczną. Autorzy podają, że u tych pacjentów dożylnie podanie ketaminy jako monoterapia powodowało jedynie nieznaczną i krótkotrwałą poprawę depresji.

Trwają poszukiwania czynników biologicznych związanych z jakością przeciwdepresyjnego wlewu ketaminy. Duncan i wsp. (2013) stwierdzili, że osoby z silniejszym przeciwdepresyjnym działaniem wlewu ketaminy mają wyższy wskaźnik snu delta (większa ilość snu wolnofalowego z falami delta). Wykazano również, że skuteczność wlewu ketaminy wiąże się ze zmianami w zakresie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), takimi jak jego wzrost u tych, którzy reagują na leczenie, i spadek u tych, którzy nie reagują (Rybakowski i wsp. 2013; Haile i wsp. 2014). Badacze amerykańscy stwierdzili, że lepsza reakcja na ketaminę wiąże się z wyższym stężeniem w osoczu białka postsynaptycznego Shank 3, związanego z czynnością receptora NMDA (Ortiz i wsp. 2014). W ostatnim badaniu własnym wykazano, że skuteczność wlewu ketaminy może wiązać się z wyższym stężeniem receptora R1 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) (Permoda-Osip i wsp. 2014).

W pracy wykonanej w Klinice Psychiatrii Dorosłych wykazano, że osoby z lepszym działaniem wlewu ketaminy (*responders*) miały wyższe stężenie witaminy B12 w surowicy (Permoda-Osip i wsp. 2013a). W związku z tym wysunięto hipotezę, że u osób z niższym stężeniem witaminy B12, suplementacja tą witaminą przed wlewem ketaminy może się przyczynić do zwiększenia skuteczności tej procedury.

Celem pracy była ocena skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), w kontekście poziomu witaminy B12 w surowicy – u części pacjentów z niskim poziomem zastosowano suplementację tą witaminą.

Metodyka badań

Badaniem objęto 28 pacjentów (5 mężczyzn, 23 kobiety) w wieku 22–67 lat (średnio 46 ± 12) z depresją w przebiegu ChAD. Wszystkie osoby badane otrzymywały przynajmniej jeden lek normotymiczny I lub II generacji (kwetiapinę – 17 pacjentów, węglan litu – 16 pacjentów, lamotryginę – 8 pacjentów, walproinian – 4 pacjentów, karbamazepinę – 2 pacjentów, aripiprazol i olanzapinę – 2 pacjentów). U wszystkich stosowano leki przeciwdepresyjne, które nie przyniosły poprawy. Ostatnim lekiem przeciwdepresyjnym stosowanym przed wlewem ketaminy była u 8 pacjentów wenlafaksyna, u 6 – paroksetyna, u 5 – bupropion i sertralina, u 4 – mirtazapina, u 3 reboksetyna, fluwoksamina i escitalopram, u 2 – klomipramina, fluoksetyna i mianseryna.

Pacjentom przed infuzją ketaminy wykonano szereg badań laboratoryjnych (morfologia, elektrolity, badanie ogólne moczu, oznaczenia hormonów tarczycy), EKG, RTG klatki piersiowej oraz konsultacje kardiologiczną i anesteziologiczną w celu wykluczenia przeciwwskazań do podania dożylnego ketaminy. Wszystkie leki przeciwdepresyjne zostały odstawione najpóźniej na 7 dni przed infuzją. W dniu badania każdy pacjent otrzymywał w 40-minutowym wlewie ketaminę w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Infuzja leku rozpoczynała się o godzinie 8.00. Podczas wlewu i przez 6 godzin po podaniu ketaminy monitorowano podstawowe parametry życiowe pacjenta (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, saturacja).

Do oceny stanu psychicznego posłużyła 17-stopniowa Skala Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Nasilenie objawów depresji przed infuzją ketaminy wynosiło co najmniej 18 punktów w skali HDRS ($22,5 \pm 5$). Za kryterium poprawy klinicznej przyjęto zmniejszenie się o połowę lub więcej ($\geq 50\%$) wyniku w Skali Depresji Hamiltona po 7 dniach od podania ketaminy – w porównaniu z nasileniem wyjściowym.

Oznaczenie witaminy B12 wykonano metodą immunodiagnostyczną, stosując bezpośrednią metodę chemoluminescencyjną z zastosowaniem testu ADIVA Centaur VB12. Pod względem uzyskanego stężenia witaminy B12 pacjentów podzielono na 3 grupy:

Grupa I: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 < 350 pg/ml (11 pacjentów).

Grupa II: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 ≥ 350 pg/ml (10 pacjentów).

Grupa III: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 < 350 pg/ml, którym przed wlewem podano jednorazowo w iniekcji 1000 μ g witaminy B12 (7 pacjentów).

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną badanych grup, stężenia witaminy B12 oraz poprawę po zastosowaniu wlewu ketaminy.

Tabela 1 Charakterystyka kliniczna badanych grup, stężenia witaminy B12 oraz poprawa po zastosowaniu wlewu ketaminy

	Grupa I n = 11	Grupa II n = 10	Grupa III n = 7
Płeć M/K	0/11	3/7	2/5
Wiek (lata) (średnia ±SD)	50 ±11	47 ±13	37 ±11***
Witamina B12 (pg/ml)	231 ±57	457 ±114	268 ±30
Witamina B12 po suplementacji (pg/ml)	-	-	995 ±200
% poprawy klinicznej (średnia ±SD)	28 ±22	55 ±22*	71 ±31**

Grupa I: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 <350 pg/ml

Grupa II: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 ≥350 pg/ml

Grupa III: pacjenci ze stężeniem witaminy B12 <350 pg/ml, którym przed wlewem podano jednorazowo w iniekcji 1000 µg witaminy B12

* Różnica w porównaniu z grupą I istotna, $p = 0,011$ (test t Studenta)

** Różnica w porównaniu z grupą I istotna, $p = 0,003$ (test t Studenta)

*** Różnica w porównaniu z grupą I istotna, $p = 0,027$ (test t Studenta)

Poszczególne grupy różniły się, jeżeli chodzi o reprezentację mężczyzn i o wiek. W grupie I były same kobiety, w grupie II znalazło się 3 mężczyzn (30%), a w grupie III 2 mężczyzn (40%). Wiek pacjentów w grupie III był istotnie niższy w porównaniu z grupą I ($p = 0,027$).

Średni poziom poprawy po 7 dniach od wlewu ketaminy w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio 28%, 55% i 71%. W porównaniu z osobami z niskim poziomem witaminy B12 skuteczność procedury była istotnie większa w grupie II ($p = 0,011$) i w grupie III ($p = 0,003$).

Następnie zbadano korelację między stężeniem witaminy B12 a skutecznością kliniczną mierzoną procentem poprawy klinicznej po 7 dniach. U pacjentów, u których podano witaminę B12, uwzględniono wartość po jej podaniu. W badanej grupie 28 pacjentów współczynnik korelacji był statystycznie istotny ($r = 0,51$; $p = 0,006$).

Omówienie

Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność wlewu ketaminy może mieć związek ze stężeniem witaminy B12 (cyjanokobalaminy) przed zastosowaniem procedury. Dowodem są lepsze rezultaty infuzji u pacjentów z wyższym poziomem tej witaminy oraz u pacjentów, u których dokonano suplementacji tą witaminą, oraz uzyskana korelacja między współczynnikiem poprawy a poziomem witaminy B12.

Nasze rezultaty mogą korespondować z wynikami badań wskazującymi, że wyższy poziom tej witaminy jest związany z lepszą skutecznością leków przeciwdepresyjnych. Badacze fińscy (Hintikka i wsp. 2003) w grupie 115 chorych na depresję wykazali, że wyższy poziom witaminy B12 wiązał się z lepszą skutecznością leczenia przeciwdepresyjnego w okresie 6 miesięcy. Kate i wsp. (2010) opisali dwa przypadki depresji lekoopornej

u pacjentów będących na diecie wegetariańskiej, gdzie stwierdzono niski poziom witaminy B12, a wyraźna poprawa nastąpiła po suplementacji tą witaminą.

W kontekście mechanizmu działania ketaminy, jakim jest antagonizm w stosunku do receptorów NMDA, można zwrócić uwagę na to, że witamina B12 wywiera wpływ na homocysteinę, aminokwas będący agonistą receptorów NMDA, którego zwiększonemu stężeniu przypisuje się rolę w patogenezie depresji (Gu i wsp. 2012). W wielu badaniach wykazano, że stężenie witaminy B12 koreluje ujemnie z poziomem homocysteiny (Ebensum i wsp. 2012; Permoda-Osip i wsp. 2013a, 2013b). Efekt witaminy B12 może mieć związek ze zwiększeniem aktywności takich enzymów, jak syntazy metioniny oraz mutazy metylmalonylo koenzymu A, których witamina B12 jest kofaktorem (Bottiglieri 2013).

Praca ma liczne ograniczenia. Są nimi: mała liczba pacjentów, różnice między grupami dotyczące wieku i proporcji płci, jak również stosowanie przez badanych pacjentów w przebiegu wlewu ketaminy różnych leków normotymicznych. Zależność skuteczności ketaminy od płci pozostaje niejasna. Coyle i Laws (2015) wskazują na lepsze przeciwdepresyjne działanie ketaminy u mężczyzn po 7 dniach od wlewu. Natomiast badania przeprowadzone na myszach wykazały, że samice lepiej reagują na efekty ketaminy po 30 minutach i 24 godzinach, ale jej efekt przeciwdepresyjny trwa dłużej u samców (do dnia 7.) (Franceschelli i wsp. 2015). Niezależnie jednak od tych ograniczeń, wyniki niniejszej pracy wskazują na związek między wyższym poziomem witaminy B12 a lepszymi wynikami terapeutycznymi procedury wlewu ketaminy w badanej populacji pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. Wydaje się więc, że u chorych z tej grupy, u których poziom witaminy B12 jest niższy niż 350 pg/ml, zalecenie suplementacji tą witaminą przed wykonaniem wlewu ketaminy jest uzasadnione. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: according to the order of authors / według kolejności

References / Piśmiennictwo

- 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.
- Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and S-adenosylmethionine. *Psychiatr Clin N Am* 2013; 36: 1-13.
- Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30: 152-163.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S *et al.* A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793-802.
- Duncan WC Jr, Selter J, Brutsche N, Sarasso S, Zarate CA Jr. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 145: 115-119.
- Ebsum MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owwoye OA. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B(12), folate, serotonin lipids and lipoproteins in depressed patients. *Afr J Psychiatry* 2012; 15: 25-29.
- Franceschelli A, Sens J, Herchick S, Thelen C, Pitychoutis PM. Sex differences in the rapid and the sustained antidepressant-like effects of ketamine in stress-naïve and „depressed” mice exposed to chronic mild stress. *Neuroscience* 2015; 290: 49-60.
- Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P, Święcicki Ł. Skuteczność stosowania ketaminy u pacjentów z depresją oporną na leczenie elektrowstrząsowe lub rTMS. *Psychiatr Pol.* 2014; 48: 49-58
- Gu P, DeFina LF, Leonard D, John S, Weiner MF, Brown ES. Relationship between serum homocysteine levels and depressive symptoms: The Cooper Center Longitudinal Study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 691-695.
- Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A *et al.* Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 331-336.
- Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamäki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003; 3: 17.
- Kate N, Grover S, Agarwal M. Does B12 deficiency lead to lack of treatment response to conventional antidepressants? *Psychiatry* 2010; 7: 42-44.
- Ortiz R, Niciu MJ, Lukkahati N, Saligan LN, Nugent AC, Luckenbaugh DA *et al.* Shank3 as a potential biomarker of antidepressant response to ketamine and its neural correlates in bipolar depression. *J Affect Disord* 2014; 172C: 307-311.
- 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: 227-228. (a)
- Permoda-Osip A, Dorszewska J, Skibińska M, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Hyperhomocysteina in bipolar depression: clinical and biochemical correlates. *Neuropsychobiology* 2013; 68: 193-196. (b)
- Permoda-Osip A, Skibińska M, Bartkowska-Sniatkowska A, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2014; 48: 35-47.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007; 40: 153-158.
- Rybakowski JK, Dudek D, Pawlowski T, Lojko D, Siwek M, Kiejna A. Use of the Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1051 patients with major depressive disorder. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 577-581.
- Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibińska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 87-90.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-864.
- Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 2012; Jan 30 [e-pub ahead of print].