

The effect of ketamine anesthesia for electroconvulsive therapy on the level of brain natriuretic peptide

Wpływ ketaminy zastosowanej podczas znieczulenia do elektrowstrząsów na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego

Krystian J. Wiśniewski¹, Miłosz Krzywotulski¹, Alicja Bartkowska-Śniatkowska², Maria Chłopocka-Woźniak¹, Janusz Rybakowski¹

ABSTRACT

Aims. A demonstration of therapeutic effect of ketamine infusion in depression initiated the attempts of using it as an anaesthetic agent for electroconvulsive therapy (ECT). As ketamine exerts significant influence on the heart and circulatory system, the aim of this study was

to assess it by measuring serum concentration of brain natriuretic peptide (BNP) in patients for whom thiopental was used in all ECT sessions, compared to those for whom ketamine was used in 5 out of 10 sessions.

Material and methods. The study was performed on 27 patients (11 males, 16 females) aged 21–81 years (mean 54±15), treated for drug-resistant depression or drug-resistant schizophrenia (1 patient) in the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences, between 2013–2014. Each patient had at least ten ECT sessions. In the first group (16 patients), 2–5 mg/kg of thiopental was used as an anaesthetic for all sessions and in the second group (11 patients) – 1.0–1.5 mg/kg of ketamine was used for the 2nd, 4th, 6th, 8th, and 10th session. Measurements of BNP were performed prior to and after the 2nd, 6th and 10th sessions.

Results. No significant difference was found taking into consideration the BNP levels between the group with thiopental anaesthesia alone and the group with alternating anaesthesia of thiopental and ketamine. Either, no significant difference was observed while comparing successive BNP levels during the course of ECT within each group.

Conclusions. The results show that BNP levels reflecting the load of circulatory system are similar for patients with alternating anaesthesia with thiopental and ketamine as in patients having anaesthesia with thiopental alone.



Received 21.05.2015
Accepted 29.06.2015

AFFILIATIONS / AFILIACJE

1. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
2. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej

KEYWORDS

- electroconvulsive therapy
- ketamine
- thiopental
- brain natriuretic peptide
- drug-resistant depression

SŁOWA KLUCZOWE

- terapia elektrowstrząsowa
- ketamina
- tiopental
- mózgowy peptyd natriuretyczny
- depresja lekooporna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Krystian J. Wiśniewski
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 792 223 757, email: kwis85@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel pracy. Wykazanie terapeutycznego działania wlewu ketaminy w depresji zainicjowało próby zastosowania tego środka do znieczulenia przy zabiegach elektrowstrząsowych (EW). Ze względu na wpływ ketaminy

na serce i układ krążenia, celem pracy była ocena wpływu ketaminy na wydolność serca poprzez określenie stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide*; BNP) u pacjentów, u których w trakcie wszystkich zabiegów do znieczulenia stosowano tiopental, w porównaniu z pacjentami, u których przy 5 zabiegach EW stosowano ketaminę.

Materiał i metody. Badaniem objęto 27 pacjentów (11 mężczyzn, 16 kobiet) w wieku 21–81 lat (średnia 54 ± 15), leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w latach 2013–2014 z powodu depresji lekoopornej lub schizofrenii lekoopornej (1 pacjent). U każdego pacjenta wykonano co najmniej 10 zabiegów EW. W pierwszej grupie (16 pacjentów) do znieczulenia stosowany był zawsze tiopental w dawce 2–5 mg/kg, a w drugiej (11 pacjentów), u których nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania

wania ketaminy, anestetyk ten w dawce 1,0–1,5 mg/kg podawano zamiast tiopentalu w trakcie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu. Oznaczenie BNP wykonywano przed pierwszym zabiegiem EW oraz po drugim, szóstym i dziesiątym zabiegu.

Wyniki. Nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie BNP między grupą znieczulaną samym tiopentalem a grupą poddaną naprzemiennemu znieczuleniu tiopentalem i ketaminą. Nie stwierdzono również istotnej różnicy, porównując poziomy BNP po kolejnych zabiegach, u pacjentów z tych dwóch grup analizowanych osobno.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów, u których w trakcie zabiegów EW zastosowano ketaminę naprzemiennie z tiopentalem, poziom BNP jako markera niewydolności mięśnia sercowego jest podobny jak przy zabiegach z zastosowaniem samego tiopentalu.

Introduction

The electroconvulsive therapy has been applied in the treatment of mental disorders for eight decades (Hese and Zyss 2007). At present, it is most frequently used in drug-resistant depression, both in the course of uni- and bipolar disorders (Bailine *et al.* 2009; Dierckx *et al.* 2012; Krzywotulski *et al.* 2013). Electroshocks are also used in drug-resistant schizophrenia. Medications applied in general anaesthesia, mainly barbiturates, have been used in the electroconvulsive therapy since the 1950s (Steven *et al.* 1954). Particular agents are subject to intense comparative studies in the context of clinical improvement (Dew *et al.* 2005; Kirkby *et al.* 1995; Mårtensson *et al.* 1994). The approved prerequisite for the success of the electroconvulsive therapy is obtaining potentials produced in ictal EEG within the range of 20–60 seconds (the so-called efficient seizures), which may be connected with the therapeutic effect (Dannon and Zahavi 2014; Hoyer *et al.* 2013; van Waarde *et al.* 2013). Furthermore, the assessment of this parameter became the reason to search for anaesthetic agents alternative to barbiturates.

An example of such an anaesthetic is ketamine, which was first used in the ECT over 40 years ago, with regard to its low — in comparison with barbiturates — convulsant threshold (Brewer *et al.* 1972). The revival of interest in ketamine as an agent useful in ECT was also caused by the anti-depressant potential of ketamine infusion revealed in recent years (Zarate *et al.* 2006), which is confirmed by the results of the Poznań faculty studies (Permoda-Osip *et al.* 2014). There is a hypothesis that ketamine used as an anaesthetic agent in

EC procedures may have a better therapeutic effect as compared with barbiturate-based anaesthesia.

In the Finnish study, S-ketamine used in the dose of 0.4 mg/kg, administered prior to EC procedures, in which propofol was later used for anaesthesia, did not increase its effectiveness in patients with drug-resistant depression, and led to a higher disorientation and anxiety after the session (Järventausta *et al.* 2013). Loo *et al.* (2012) and Abdallah *et al.* (2012) compared the application of thiopental alone and thiopental in combination with ketamine in the dose of 0.5 mg/kg. The first study revealed a slightly higher improvement in the first week of treatment, while the second study did not reveal any differences between these two types of anaesthesia. Wang *et al.* (2012) assessed the effect of propofol (1.5 mg/kg), ketamine (0.8 mg/kg) and their combination on the efficacy of a single EC session and stated faster reduction of depressive symptoms both after ketamine and after a simultaneous administration of these medications, as compared with the application of propofol alone. While comparing thiopental with ketamine during 6 EC sessions, Yoosefi *et al.* (2014) showed the advantage of ketamine used exclusively after the second procedure, and Rasmussen *et al.* (2014) stated, that using ketamine did not facilitate the anti-depressive activity of ECT, as compared to methohexital. Our own study showed a better anti-depressant activity when ketamine was used as anaesthetic in the second, fourth, sixth, eighth and tenth procedure (Bodnar *et al.* 2015).

One of the important issues associated with using ketamine are its side-effects, mainly the effect on heart and circulatory system resulting from generalised stimulation of the sympathetic nervous system

(Strayer and Nelson 2008). Contraindications for ketamine use include e.g. arterial hypertension, unstable coronary disease, cerebral circulation disorders or aneurisms or vascular malformations within the central nervous system.

For many years, the brain natriuretic peptide (BNP) has been used as a marker in the assessment of the degree of heart failure. BNP is produced by cardiomyocytes of heart ventricles, and its secretion is related to the hemodynamic stress at volumetric and/or pressure overload. The usefulness of BNP concentration measurement as a clinical marker of the degree of heart muscle failure is both grounded in theory and has been relatively long-practised (Naruse *et al.* 1994). For the last three decades, BNP measurement has been practically applied in monitoring of chronic cardiologic disorders, and in the last two decades there have been various studies regarding its application in the suspected acute cardiac incident (Lam *et al.* 2010; Maisel *et al.* 2002; Ogawa *et al.* 2002) and as a supporting agent in clinical diagnosis in individuals reporting pectoral angina. The concept of using BNP as a prognostic indicator of complications useful in qualifying patients to serious surgeries is also gaining a popularity (Hutfless *et al.* 2004).

The aim of this paper was to compare BNP concentrations in two groups of patients who underwent ECT. In the first group, thiopental was used to anaesthetise all the patients, while in the second group ketamine was applied in the second, fourth, sixth, eighth and tenth EC session.

Methodology

Study subjects

The study covered 27 patients of the Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences, treated due to the drug-resistant depression or drug-resistant schizophrenia (1 patient) in 2013 and 2014. The group consisted of 16 female and 11 male subjects aged 21–81 (mean 54 ± 15). Each patient had at least ten EC sessions. The study was approved by the Bioethical Committee of the Poznań University of Medical Sciences.

Study technique

Prior to the ECT, each patient had undergone anaesthesiological and cardiologic consultation, in order to define their health condition before the EC treatment. In patients with any kind of contraindications for ketamine, all procedures were performed using thiopental anaesthesia. Eventually, 16 patients were qualified for ECT, in which thiopental in doses of 2–5 mg/kg was used in all sessions, while in 11 patients ketamine was applied in doses of 1.0–1.5 mg/kg during the second, fourth, sixth,

eighth and tenth session. The amount of ketamine anaesthesia was reduced to half due to the effect of tolerance towards this medication, which takes place while used repeatedly (Wang *et al.* 2012). Prior to the procedures, anticonvulsants and lithium were discontinued in all patients. In the majority of subjects, previous antidepressant treatment was continued; however, lower doses were administered.

Brain natriuretic peptide (BNP) level determination

In order to determine the level of BNP, venous blood was collected directly prior to the commencement of sessions and after the second, sixth and tenth session. BNP determination was performed by means of immunoassay with the Cobas h232 system manufactured by Roche Diagnostics and was determined semi-quantitatively. Due to the technical properties of the system for determination of BNP level, whose sensitivity did not provide for determinations below 15 pg/ml, all the BNP values were grouped in the ranges by 15 pg/ml (closed from the bottom and open from the top), which were labelled with consecutive natural numbers, starting from the range of <15 pg/ml and finishing at the range of <120; 135), i.e. “120 pg/ml = < and <135 pg/ml”.

Methodology of statistical calculations

Due to the fact that the subject of the calculations was the variations between the groups, in which the studied values were grouped in the consecutive sections (which were given the serial scale), the differences in BNP values were compared at the subsequent sessions between two groups (thiopental and thiopental as well as ketamine) with the Mann–Whitney U test. Furthermore, the distribution of BNP mean values at the subsequent sessions was determined in both groups. Next, the calculations for each group were performed separately, comparing the BNP values at the subsequent sessions with the Friedman’s analysis of variance by ranks, using the chi square distribution (χ^2).

Results

BNP concentrations in the studied groups prior to the sessions as well as after the second, sixth and tenth session were presented in Table 1.

None of the measurements revealed any significant difference in BNP concentration between both groups (Mann–Whitney U test). Moreover, no significant difference was found while comparing BNP levels after consecutive sessions, both in the thiopental group and in the thiopental and ketamine (Friedman test ANOVA).

Table 1 BNP concentrations (pg/ml) during ECT. Comparison of groups of patients receiving thiopental only and those receiving ketamine during the second, fourth, sixth, eighth and tenth sessions, as well as ketamine concentration changes during the sessions among different groups (reported as median and IQR).

	Thiopental	Ketamine in sessions 2, 4, 6, 8 and 10	Difference between groups (Mann-Whitney test)
Prior to ECT	14 [7, 24]	13 [6, 34]	$p = 0.816$
After session 2	13 [6, 22]	20 [11, 28]	$p = 0.212$
After session 6	22 [11, 32]	12 [6, 21]	$p = 0.164$
After session 10	19 [9, 26]	13 [6, 17]	$p = 0.677$
Differences between sessions (Friedman – ANOVA test)	$\chi^2 (N = 8, df = 3) = 3.866$ $p = 0.276$	$\chi^2 (N = 15, df = 3) = 1.521$ $p = 0.678$	

Discussion

The study focused on cardiac and circulatory system sufficiency in patients anaesthetised for EC sessions exclusively with thiopental and while alternating with thiopental and ketamine by determining the concentration of the brain natriuretic peptide (BNP) in serum. This marker is of an established usefulness as a physiological marker of cardiac muscle overload, since it is specific for its damage (Naruse *et al.* 1994). Normal BNP level prior to the first EC session may be ascertained to be a credible indicator of lack of acute or chronic cardiac failure in patients qualified for the research (Cowie *et al.* 1997).

The obtained results suggest that in patients, who were administered ketamine and thiopental alternately, the level of brain natriuretic peptide is similar to the level obtained in the group treated with thiopental at all sessions. Therefore, the procedure we developed of using ketamine as an anaesthetic for ECT seems to be as safe for the circulatory system as the barbiturates established for this indication. However, the study should be treated as a pilot one and further research is necessary on a larger group of patients, regarding the safety of using ketamine for the purposes of anaesthesia in ECT.

Our results are significant as regards the possible therapeutic benefits from applying ketamine in EC therapy in the light of its anti-depressant effect, which was presented in our last paper (Bodnar *et al.* 2015), and

also confirmed in the meta-analysis by Fond *et al.* (2014). However, it should be stressed that only those who did not reveal any cardio-vascular contraindications were qualified to ketamine anaesthesia. If any contraindications were revealed, such an individual underwent EC with nothing except thiopental as the anaesthetic agent. Therefore, it cannot be ruled out that the most beneficial effect in the ketamine group might have been influenced by a better somatic condition of patients qualified for this procedure, which could be significant as it comes to the initial severity of depression.

Our research is limited by a small group of its participants. In our study we did not assess quantitatively BNP concentrations below 15 pg/ml, which is possible to obtain with more sensitive methods (Clerico *et al.* 1998). Yet, it should be taken into consideration that the applied method may give false positive results by including the proBNP concentration and, moreover, that the clinical cut-off point of 125 pg/ml ensures a sufficient diagnostic precision (Niederkofler *et al.* 2008).

As shown in this paper, the lack of differences in BNP concentrations between the group of patients who were administered thiopental and thiopental as well as ketamine may suggest that, while ensuring appropriate safety conditions (keeping in mind the contraindications), ketamine – as an anaesthetic agent – seems to be a safe adjuvant to anaesthesia with thiopental in patients with drug-resistant depression who undergo electroconvulsive therapy. ■

Wstęp

Terapia elektrowstrząsowa od ośmiu dekad jest obecna w leczeniu zaburzeń psychicznych (Hese i Zyss 2007). Obecnie najczęściej jest stosowana w depresji lekoopornej zarówno w przebiegu choroby jedno-, jak i dwubiegunowej (Bailine i wsp. 2009; Dierckx i wsp. 2012;

Krzywotulski i wsp. 2013). Elektrowstrząsy stosuje się również w schizofrenii lekoopornej.

Leki stosowane podczas znieczulenia ogólnego, głównie barbiturany, są używane w terapii elektrowstrząsowej od lat 50. XX wieku (Steven i wsp. 1954). Poszczególne preparaty są przedmiotem intensywnych porównań w kontekście poprawy klinicznej (Dew i wsp. 2005;

Kirkby i wsp. 1995; Mårtensson i wsp. 1994). Uznawaną przesłanką powodzenia terapii EW jest uzyskanie potencjałów wywołanych w śródnapadowym EEG w zakresie 20–60 sekund (tzw. skutecznych napadów), co może być związane z efektem terapeutycznym (Dannon i Zahavi 2014; Hoyer i wsp. 2013 van Waarde i wsp. 2013). Ocena tego parametru stała się też motywem poszukiwania leków znieczulających innych niż barbiturany.

Wśród innych niż barbiturany leków znieczulających należy wymienić ketaminę, którą już przed ponad 40 laty użyto podczas zabiegów EW, zwracając uwagę na jej mały, w porównaniu z barbituranami, wpływ na próg drgawkowy (Brewer i wsp. 1972). Na renesans zainteresowania ketaminą jako środkiem przydatnym w terapii elektrowstrząsowej wpłynęło także wykazanie w ostatnich latach przeciwdepresyjnego działania wlewu ketaminy (Zarate i wsp. 2006), co potwierdzają wyniki badań ośrodka poznańskiego (Permoda-Osip i wsp. 2014). Wysunięto hipotezę, że ketamina używana jako środek znieczulający do zabiegów EW może powodować lepszy efekt terapeutyczny w porównaniu ze znieczuleniem za pomocą barbituranów.

W badaniu fińskim S-ketamina zastosowana w dawce 0,4 mg/kg, podana przed zabiegami EW, w których później do znieczulenia podawano propofol, nie zwiększała ich efektywności u chorych z depresją lekooporną, a powodowała większą dezorientację i niepokój po zabiegu (Järventausta i wsp. 2013). Loo i wsp. (2012) oraz Abdallah i wsp. (2012) porównywali stosowanie samego tiopentalu oraz tiopentalu łącznie z ketaminą w dawce 0,5 mg/kg. W pierwszym badaniu wykazano nieco większą poprawę w pierwszym tygodniu leczenia, podczas gdy w drugim nie stwierdzono różnic między tymi dwoma rodzajami znieczulenia. Wang i wsp. (2012) oceniali wpływ propofolu (1,5 mg/kg), ketaminy (0,8 mg/kg) oraz ich połączenia na skuteczność jednorazowego zabiegu EW, stwierdzając szybszą redukcję objawów depresji po ketaminie i po podaniu jednoczasowym tych leków, w porównaniu z zastosowaniem samego propofolu. Porównując tiopental z ketaminą w trakcie 6 zabiegów EW, Yoosefi i wsp. (2014) wykazali przewagę ketaminy tylko po drugim zabiegu, a Rasmussen i wsp. (2014) stwierdzili, że stosowanie ketaminy w porównaniu z metoheksytalem nie przyspieszało przeciwdepresyjnego działania EW. W badaniu własnym wykazano lepsze działanie przeciwdepresyjne, gdy ketamina używana była jako anestetyk w trakcie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu (Bodnar i wsp. 2015).

Jednym z istotnych problemów związanych ze stosowaniem ketaminy są jej efekty uboczne, głównie działanie na serce i układ krążenia, wynikające z uogólnionej stymulacji układu współczulnego (Strayer i Nelson 2008). Przeciwwskazania do podawania ketaminy obejmują m.in. nadciśnienie tętnicze, niestabilną chorobę wieńcową, zaburzenia ukrwienia mózgu czy tętniaki

lub malformacje naczyniowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Od wielu lat markerem przydatnym w ocenie stopnia niewydolności mięśnia sercowego jest mózgowy peptyd natriuretyczny (*brain natriuretic peptide*, BNP). BNP jest wytwarzany przez kardiomiocyty komór serca, a jego wydzielanie wiąże się ze stresem hemodynamicznym przy przeciążeniu objętościowym i/lub ciśnieniowym. Użyteczność pomiaru stężenia BNP jako klinicznego wyznacznika stopnia niewydolności mięśnia sercowego ma tak ugruntowanie teoretyczne, jak i stosunkowo długą praktykę (Naruse i wsp. 1994). Od trzech dekad pomiar BNP ma praktyczne zastosowanie przy monitorowaniu kardiologicznych schorzeń przewlekłych, a w ciągu ostatnich dwóch dekad pojawiło się wiele badań dotyczących stosowania go przy podejrzeniu nagłego incydentu sercowego (Lam i wsp. 2010; Maisel i wsp. 2002; Ogawa i wsp. 2002) oraz jako wspomagającego diagnozę kliniczną u osób zgłaszających dolegliwości dławicowe. Popularność zdobywa również koncepcja użycia BNP jako czynnika predykcyjnego powikłań, użytecznego w kwalifikacji do poważnych zabiegów chirurgicznych (Hutfless i wsp. 2004).

Celem niniejszej pracy było porównanie stężeń BNP w dwóch grupach pacjentów, u których przeprowadzono EW. W pierwszej grupie do znieczulenia do wszystkich zabiegów stosowano tiopental, natomiast w drugiej podawano ketaminę w trakcie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu EW.

Metodyka badań

Osoby badane

Badaniem objęto 27 pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu leczonych z powodu depresji lekoopornej lub schizofrenii lekoopornej (1 pacjent) w latach 2013–2014. W grupie tej było 16 kobiet i 11 mężczyzn w wieku 21–81 lat (średnia 54 ± 15), u których wykonano co najmniej 10 zabiegów elektrowstrząsowych.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Sposób przeprowadzenia badania

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem EW każdy pacjent był poddany konsultacji anestezyjologicznej i kardiologicznej w celu określenia jego stanu zdrowia przed włączeniem leczenia z zastosowaniem EW. U pacjentów, u których istniały jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania ketaminy, wszystkie zabiegi były wykonywane w znieczuleniu tiopentalem. Ostatecznie do EW, w których wszystkie zabiegi wykonywano w znieczuleniu tiopentalem w dawce 2–5 mg/kg, zostało zakwalifikowanych

16 pacjentów, natomiast u 11 pacjentów stosowano ketaminę w dawce 1,0–1,5 mg/kg w trakcie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu. Ilość znieczuleń z zastosowaniem ketaminy ograniczono do połowy ze względu na zjawisko tolerancji na działanie tego leku, co ma miejsce podczas wielokrotnie powtarzanych dawek (Wang i wsp. 2012).

Przed zabiegami u wszystkich pacjentów odstawiano leki o działaniu przeciwdrgawkowym oraz lit. U większości pacjentów utrzymywano dotychczasowe leczenie przeciwdepresyjne, zwykle jednak stosując niższe dawki.

Oznaczanie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP)

Krew żylną w celu oznaczenia poziomu BNP pobierano bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegów oraz po drugim, po szóstym i po dziesiątym zabiegu. Oznaczanie BNP wykonywano metodą immunologiczną z użyciem aparatu Cobas h232 firmy Roche Diagnostics i opisywano półilościowo. Ze względu na właściwości techniczne aparatu do oznaczania poziomu BNP, którego czułość nie pozwalała na oznaczanie stężeń poniżej 15 pg/ml, wszystkie wartości poziomu BNP zostały zgrupowane w przedziałach co 15 pg/ml (domkniętych od dołu i otwartych od góry), którym nadano kolejne liczby naturalne, rozpoczynając od przedziału <15 pg/ml, a kończąc na przedziale <120; 135), czyli „120 pg/ml =< oraz <135 pg/ml”.

Metodyka obliczeń statystycznych

Ze względu na to, że obliczano różnice między dwoma badanymi grupami, w których badane wartości zostały pogrupowane w następujące po sobie przedziały (którym nadano skalę porządkową), porównano różnice wartości BNP między dwoma grupami (tiopental oraz tiopental + ketamina) przy kolejnych zabiegach za pomocą testu Manna-Whitney'a. Ustalono także rozkład wartości średnich BNP w obu grupach przy kolejnych zabiegach. Następnie wykonano obliczenia dla obu badanych grup z osobna, porównujące wartości BNP przy kolejnych zabiegach, za pomocą testu analizy wariancji Friedmana, z użyciem rozkładu chi kwadrat (χ^2).

Wyniki

Stężenie BNP w badanych grupach przed zabiegami, po drugim, szóstym i dziesiątym zabiegu przedstawiono w tabeli 1.

W żadnym z pomiarów nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu BNP między obiema grupami (test Manna-Whitney'a). Nie stwierdzono też istotnej różnicy, porównując poziomy BNP po kolejnych zabiegach, zarówno w obrębie grupy tiopentalu, jak i tiopentalu i ketaminy (test Friedmana ANOVA).

Omówienie

W pracy badano poziom wydolności serca i układu krążenia u chorych znieczulanych do zabiegów EW z zastosowaniem wyłącznie tiopentalu oraz tiopentalu naprzemiennie z ketaminą, za pomocą pomiaru stężenia w surowicy mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Marker ten ma ustaloną przydatność jako wskaźnik fizjologiczny obciążenia mięśnia sercowego, gdyż jest specyficzny dla jego uszkodzenia (Naruse i wsp. 1994). Prawidłowy poziom BNP przed pierwszym zabiegiem EW można uznać za wiarygodną przesłankę braku ostrej lub przewlekłej niewydolności serca u chorych kwalifikowanych do badania (Cowie i wsp. 1997).

Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów, u których stosowano ketaminę naprzemiennie z tiopentalem, poziom mózgowego peptydu natriuretycznego jest podobny jak w grupie, w której stosowano tiopental przy wszystkich zabiegach. Tak więc opracowana przez nas procedura stosowania ketaminy jako leku używanego do znieczulenia w EW wydaje się równie bezpieczna dla układu krążenia jak używane w tym celu substancje z grupy barbituranów. Naszą pracą należałoby jednak traktować jako pilotażową i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w większej grupie pacjentów dotyczących bezpieczeństwa przy stosowaniu ketaminy do znieczulania przy zabiegach EW.

Nasze rezultaty mają istotne znaczenie w odniesieniu do możliwych korzyści terapeutycznych ze stosowania

Tabela 1 Stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (pg/ml) w trakcie terapii EW. Porównanie grup pacjentów otrzymujących sam tiopental i pacjentów otrzymujących ketaminę w trakcie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu oraz przebieg stężenia ketaminy w trakcie zabiegów w poszczególnych grupach (wartości podano jako medianę i rozstęp kwartylowe)

	Tiopental	Ketamina 2., 4., 6., 8., 10. zabieg	Różnice między grupami (test Manna-Whitney'a)
Przed zabiegami	14 [7, 24]	13 [6, 34]	p = 0,816
Po 2. zabiegu	13 [6, 22]	20 [11, 28]	p = 0,212
Po 6., zabiegu	22 [11, 32]	12 [6, 21]	p = 0,164
Po 10., zabiegu	19 [9, 26]	13 [6, 17]	p = 0,677
Różnice między zabiegami (test Friedmana – ANOVA)	χ^2 (N = 8, df = 3) = 3,866 p = 0,276	χ^2 (N = 15, df = 3) = 1,521 p = 0,678	

ketaminy w kuracji EW w świetle jej efektu przeciwdepresyjnego, wykazanego w naszej ostatniej pracy (Bodnar i wsp. 2015), jak również stwierdzonego w metaanalizie Fonda i wsp. (2014). Należy jednak podkreślić, że do znieczulenia ketaminą zakwalifikowane były tylko osoby, u których nie stwierdzono przeciwwskazań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jeśli zaistniały jakiegokolwiek przeciwwskazania, osoba taka była poddawana zabiegom EW z użyciem wyłącznie tiopentalu jako leku znieczulającego. W związku z tym nie można wykluczyć, że na korzystniejszy efekt w grupie ketaminy mógł wpłynąć lepszy stan somatyczny pacjentów kwalifikowanych do tej procedury, co mogło mieć też znaczenie, jeżeli chodzi o wyjściowe nasilenie depresji.

Ograniczeniem niniejszej pracy była mała grupa badanych pacjentów. W naszym badaniu nie oceniano

również ilościowo stężenia BNP poniżej 15 pg/ml, co jest możliwe do uzyskania za pomocą bardziej czułych metod (Clerico i wsp. 1998). Należy jednak uwzględnić, że stosowana metoda może dawać wyniki fałszywie dodatnie, poprzez objęcie również stężenia proBNP, a ponadto że kliniczny punkt odcięcia 125 pg/ml zapewnia wystarczającą dokładność diagnostyczną (Niederkofler i wsp. 2008).

Wykazany w niniejszej pracy brak różnic w stężeniu BNP między grupą chorych, u których stosowano tiopental oraz tiopental i ketaminę, może wskazywać, że przy zachowaniu odpowiednich warunków bezpieczeństwa (uwzględnieniu przeciwwskazań) ketamina jako środek anestetyczny wydaje się być bezpiecznym uzupełnieniem znieczulenia tiopentalem u chorych z depresją lekooporną poddanych kuracji elektrowstrząsami. ■

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 ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contribution / Wkład autorów: KJW – data collection, preparation of the first version of the manuscript / zebranie danych, przygotowanie pierwszej wersji artykułu; MK – ECT sessions, statistical calculations / wykonywanie zabiegów, obliczenia statystyczne; AB-Ś – conceptual work, supervision of anesthesia, preparation of the article / koncepcja pracy, nadzór nad znieczuleniem, przygotowanie artykułu; MCh-W – conceptual work, ECT sessions / koncepcja pracy, wykonywanie zabiegów; JR – conceptual work, preparation of the final version of the manuscript / koncepcja pracy, przygotowanie ostatecznej wersji artykułu

References / Piśmiennictwo

1. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi *et al.* Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012; 28: 157–161.
2. Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rasmussen K *et al.* Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 121: 431–436.
3. Bodnar A, Krzywotulski M, Lewandowska A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski J. The Effect of Electroconvulsive Therapy on Cognitive Functions in Treatment-resistant Depression. *European Psychiatry* 2015; 30: 837.
4. Brewer C, Davidson J, Hereward S. Ketamine (“Ketalar”). A Safer Anaesthetic for ECT. *The British Journal of Psychiatry* 1972; 120 (559): 679–680.
5. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M *et al.* Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21: 170–179.
6. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA *et al.* Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1353.
7. Dannon P, Zahavi G. Comparison of anesthetics in electroconvulsive therapy: an effective treatment with the use of propofol, etomidate, and thiopental. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 383.
8. Dew R, Kimball J, Rosenquist P, McCall W. Seizure length and clinical outcome in electroconvulsive therapy using methohexital or thiopental. *J ECT* 2005; 21: 16–18.
9. Dierckx B, Heijnen W, van den Broek W, Birkenhäger T. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipol Disord* 2012; 14: 146–150.
10. Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lancon C, Brittner M *et al.* Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2014; 231: 3663–3676.
11. Hese RT, Zyss T. Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
12. 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 Psychiatr Clin Neurosci* 2013; 264: 255–261.
13. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla M, Tuluata A, Chen A *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1873–1879.

14. Järventausta K, Chrapek W, Kampman O, Tuohimaa K, Björkqvist M, Häkkinen H *et al.* Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *J ECT* 2013; 29: 158–161.
15. Kirkby K, Beckett W, Matters R, King T. Comparison of propofol and methohexitone in anaesthesia for ECT: Effect on seizure duration and outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 1995; 29: 299–303.
16. Krzywotulski M, Chłopocka-Woźniak M, Abramowicz M, Różański M, Rybakowski J. Analiza retrospektywna skuteczności terapii elektrowstrząsami w depresji lekoopornej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2013; 1: 51–56.
17. Lam L, Cameron P, Schneider H, Abramson M, Müller C, Krum H *et al.* Meta-analysis: Effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann Int Med* 2010; 153: 728.
18. 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: 233–240.
19. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–167.
20. Mårtensson B, Bartfai A, Hallén B, Hellström C, Junthé T, Olander M. A comparison of propofol and methohexital as anesthetic agents for ECT: Effects on seizure duration, therapeutic outcome, and memory. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 179–189.
21. Naruse M, Takeyama Y, Tanabe A, Hiroshige J, Naruse K, Yoshimoto T *et al.* Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Hypertension*. 1994; 23 (1Suppl): 231–234.
22. Niederkofler EE, Kiernan UA, O’Rear J, Menon S, Saghri S *et al.* Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008; 1: 258–264.
23. Ogawa K, Oida A, Sugimura H, Kaneko N, Nogi N, Hasumi M *et al.* Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients. *Circ J*. 2002; 66: 122–122.
24. 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.
25. Rasmussen K, Kung S, Lapid M, Oesterle T, Geske J, Nuttall G *et al.* A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2014; 215: 362–365.
26. Steven R, Tovell R, Johnson J, Delgado E. Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Anesthesiology* 1954; 15: 623–636.
27. Strayer R, Nelson L. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 985–1028.
28. Van Waarde JA, van Oudheusden LJ, Verwey B, Giltay EJ, van der Mast RC. Clinical predictors of seizure threshold in electroconvulsive therapy: a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 263: 167–175.
29. 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.
30. Yoosefi A, Sepehri A, Kargar M, Akhondzadeh S, Sadeghi M, Rafei A. Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder. *J ECT* 2014; 30: 15–21.
31. 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.