

Drugs used for premedication and anesthesia during electroconvulsive therapy in psychiatry

Leki stosowane w celu premedykacji i znieczulenia podczas terapii elektrowstrząsowej w psychiatrii

Katarzyna Osten-Sacken¹, Agnieszka Permoda-Osip¹,
Alicja Bartkowska-Śniatkowska²

ABSTRACT

Electroconvulsive therapy (ECT) is the most important and the most effective biological method of treatment in psychiatry. Currently, ECT treatment is performed

with premedication, muscle relaxation and anaesthesia. For premedication, the drug most commonly used is midazolam, which has rapid sedative effect and allows to decrease the dosage of drugs used for induction of anaesthesia. Recently, a possibility of premedication with dexmedetomidine, which may have beneficial effects on post-ECT anxiety, agitation, and delirium, has been indicated. In contrast to midazolam, the drug does not possess anticonvulsant properties neither exerts negative effects on memory. Succinylcholine is currently the only muscle relaxant used. Drugs for anaesthesia during ECT treatment include thiopental, propofol and ketamine. A number of researches have been performed on these anaesthetics concerning their influence on the ECT effectiveness, the ECT procedure and possible adverse effects. Comparison between thiopental and propofol showed significantly better therapeutic effect in patients receiving propofol in spite of shorter duration of seizures. The use of propofol has been associated with fewer cardiovascular side-effects. The findings on antidepressant effect of ketamine infusions have prompted the use of this drug during anaesthesia for ECT. Patient receiving ketamine showed slightly faster time of clinical improvement compared to those given thiopental or propofol; however, the final results were similar. Some research analyses pointed to a higher frequency of cardiovascular side-effects and cognitive dysfunction during ketamine anaesthesia.



Received 12.04.2017
Accepted 13.05.2017

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- 2 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KEYWORDS

- electroconvulsive therapy
- Midazolam
- Dexmedetomidine
- thiopental
- propofol
- Ketamine

SŁOWA KLUCZOWE

- terapia elektrowstrząsowa
- midazolam
- deksmedetomidyna
- tiopental
- propofol
- ketamina

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Osten-Sacken
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
email: katarzyna.osten.sacken@gmail.com

STRESZCZENIE

Terapia elektrowstrząsowa (EW) jest najważniejszą i najbardziej skuteczną metodą leczenia biologicznego w psychiatrii. Obecnie zabiegi EW przeprowadzane

są z zastosowaniem premedykacji, zwiótczenia i znieczulenia. W premedykacji najczęściej stosowany jest midazolam, który ma szybkie działanie uspokajające i pozwala zmniejszyć dawki leków potrzebnych do indukcji znieczulenia. Ostatnio wskazuje się na możliwość użycia deksmedetomidyny, która może wywierać korzystny wpływ na występujące po zabiegach niepokój, pobudzenie i majaczenie. W przeciwieństwie do midazolamu nie ma właściwości przeciwdrgawkowych i nie wywiera negatywnego wpływu na pamięć. Jedynym stosowanym obecnie lekiem zwiótczającym jest sykcynylocholina. W znieczuleniu podczas zabiegów EW stosowane są tiopental, propofol i ketamina. Istnieje wiele prac badawczych poświęconych wpływowi użytego anestetyku na efekt kliniczny EW, sposób przeprowadzenia zabiegu i występowanie efektów ubocznych po

zastosowanym leczeniu. Badania porównujące wpływ tiopentalu i propofolu na zabiegi EW wykazały lepszy efekt terapeutyczny u pacjentów znieczulanych propofolem, pomimo krócej trwającej czynności napadowej. Stosowanie propofolu było również związane z mniejszą liczbą powikłań sercowo-naczyniowych. Doniesienia o przeciwdepresyjnym działaniu wlewu ketaminy wpłynęły na próby jej zastosowania podczas znieczulenia do EW. U pacjentów znieczulanych ketaminą poprawa podczas terapii EW występowała nieznacznie szybciej niż u pacjentów znieczulanych tiopentalem czy propofolem, nie wykazano jednak wpływu na końcowy efekt leczenia. W niektórych z przeprowadzonych badań zwracano uwagę na częstsze występowanie powikłań sercowo-naczyniowych oraz większe zaburzenia funkcji poznawczych podczas znieczulania ketaminą.

Electroconvulsive therapy as a treatment method

Electroconvulsive therapy (ECT) is the most important biological method of treatment applied in psychiatry. Since Ugo Cerletti and Lucio Bini introduced electroconvulsive therapy to clinical practice in 1938, this method has been used until today and, what is more, it is believed to be the most effective method of biological treatment in psychiatry. The Polish psychiatry course-book states that the most frequent indications for ECT include the following: severe depression in the course of the affective disorders, schizophrenia or schizoaffective disorders; acute catatonia in the course of the affective disorders and schizophrenia; a severe manic episode in the course of bipolar affective disorders. Electroconvulsive therapy is used when a rapid therapeutic response is required due to the intensification of mental symptoms, a severe somatic condition or when pharmacotherapy is ineffective or contraindicated (Hese and Zyss 2012). In the book "Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych" [*Standards for pharmacotherapy of some mental disorders*], the electroconvulsive therapy was called the gold standard for treatment of drug-resistant depression (Rybakowski *et al.* 2015).

The main contraindication for electroconvulsive therapy is the increase of the intracranial pressure. The relative contraindications include the following: a cerebral stroke in the last four weeks, intracranial tumour, myocardial infarction in the last 3 weeks, decompensated heart failure, severe valvular heart disease, unstable angina, complex dysrhythmia, aortic aneurysm, uncontrolled diabetes, decompensated kidney failure, severe metabolic disorders, severe lung diseases, acute glaucoma attack and retinal detachment (Antosik-Wójcińska and Świącicki 2014).

The side effects of ECT can be divided into the somatic and cognitive symptoms. The most frequent in the former group include the following: blood pressure fluctuations, changes in heart rate, temporary arrhythmia, muscle pains, headache and nausea. Disorders of cognitive functions and memory, such as retrograde and anterograde amnesia and delirium, are of a temporary nature in most patients (Hese 2007).

In the last few years, a few Polish scientific centres have carried out studies on the efficacy of the electroconvulsive procedure. Dąbrowski and Parnowski (2012) in their study covered 43 patients who were diagnosed with the bipolar affective disorder, recurrent depressive disorder, depressive episode, schizophrenia or schizoaffective disorders. Drug-resistance was the most frequent indication for electroconvulsive therapy. Remission of symptoms was observed in 58% of patients and an improvement in the clinical condition in further 35%. The best effects were observed in patients with psychotic symptoms. The efficacy of the electroconvulsive therapy among patients suffering from recurrent affective disorders was 80% and was higher in patients diagnosed with the bipolar affective disorder.

The study carried out by the Clinic of Adult Psychiatry of the Poznań University of Medical Sciences, Poland (Krzywotulski *et al.* 2013) investigated the ECT efficacy in the treatment of drug-resistant depression in the group of 91 patients. The therapy was more effective in patients diagnosed with the bipolar disorder than those who suffered from the recurring depressive disorders and in patients with a higher intensification of disease and a shorter period of the treated depressive episode.

Antosik-Wójcińska and Świącicki (2016) compared the safety and efficacy of electroconvulsive procedure in populations before and after the 60th year of age. The

study covered 107 people diagnosed with a single depressive episode, a depressive episode in the course of bipolar affective disorder, a depressive episode in the course of recurrent depressive disorders, a manic episode in the course of bipolar affective disorder and schizophrenia. Drug-resistance was the most frequent indication for electroconvulsive therapy. In the majority of the group of patients younger than 60 years of age, there were no side effects. In older patients the most common side effect consisted in dysmnnesia, the complications of the cardiovascular system together with cognitive function impairments were more common. In both groups, the proportion of remissions was comparable; however a significant improvement was more common in the older group. A better therapeutic effect was obtained in patients diagnosed with the bipolar affective disorder and in patients with no psychotic symptoms.

A correct performance of ECT is connected with the use of appropriate premedication, muscle relaxation and anaesthesia. The paper describes the drugs applied for this purpose.

Drugs used for the purpose of relaxation and premedication prior the ECT procedure

Originally, electroconvulsive therapy was performed with no other accompanying drugs. Initially, the ECT procedure was modified by the attempts to use relaxation drugs for skeletal muscles. These attempts date back to 1940 when curare, which is a relaxing drug of the alkaloid group, was first used. Due to the presence of numerous circulatory system-related side effects, such as dysrhythmia and cardiac output decrease, reduction in the peripheral vascular resistance, a substantial drop of arterial blood pressure as well as vegetative ganglia blocking and increase of histamine secretion which induces laryngospasm, bronchospasm and erythematous rash, between 1944–1951 curare was gradually withdrawn and replaced by succinylcholine, which has been used up till now (Mateo *et al.* 1980).

Succinylcholine is succinic acid-derivative, the only depolarising relaxing drug applied nowadays. The drug is characterised by a rapid onset of action (upon intravenous administration it takes a dozen of seconds) as well as a short-term muscle relaxation (5–8 minutes). A specific symptom which accompanies the onset of succinylcholine action is fibrillation resulting from the depolarising mechanism of action. This medication is usually used in short-lasting medical procedures, which require muscle relaxation. Upon a single administration, it induces tachycardia; however, a longer administration may lead to bradycardia. Contraindications for use include conditions accompanied by hyperkalaemia and malignant hyperpyrexia (Widy-Tyszkiewicz 2007). For the purpose of the ECT, succinylcholine is applied in the dose of 1–1.5 mg/kg.

The introduction of muscle relaxing drugs into the electroconvulsive therapy initiated a new strategy of ECT procedure which was based on general anaesthesia. Due to this strategy, previous side effects of the therapy were almost completely eliminated. They included the following: a mandible dislocation, a tongue bite, a long bone breakage or a compression fracture of vertebral body (Hese and Zyss, 2007).

Among medications applied in premedication the following should be enumerated: atropine, midazolam and dexmedetomidine. Atropine is a drug of the alkaloid group presenting cholinolytic properties. In the past, it was commonly used in the course of electroconvulsive therapy. This was dictated by the reduction of the severe bradycardia risk and the reduction in saliva production, which facilitated ventilation of the non-intubated patients. At present, atropine is not often used in premedication for anaesthesia prior electroconvulsive procedure due to a possible risk of myocardial ischaemia (Jałowicki *et al.* 2007). A negative effect of atropine has been observed on the cognitive disorders present after electroconvulsive therapy, although the study carried out by Calev *et al.* (1991) did not confirm this theory.

Midazolam is a drug of the benzodiazepine group which has an effect of the GABA_A receptors. It has a sedative, sleep-inducing and myorelaxing effect. It is characterised by a rapid onset of action and medium-short time course of action. Similarly to other benzodiazepines, premedication with midazolam increases the convulsant threshold. It may also have a negative effect on the return to consciousness after the procedure and intensify memory disorders (Jałowicki *et al.* 2007, Shah *et al.* 2010). In the Clinic of Adult Psychiatry, Poland, this is the main drug applied for premedication. It is administered orally in the dose of 7.5 mg 30–60 minutes prior the procedure. In anaesthesia with ketamine, midazolam reduces tachycardia and arterial blood pressure growth. Its application in premedication allows to reduce the dose of thiopental used in the induction of anaesthesia by approximately 15%.

For some years, the drug that is increasingly used in premedication, including the electroconvulsive therapy, is dexmedetomidine. It is the imidazoline-derivative, an agonist of α_2 -adrenergic receptors which are located in the locus coeruleus. It causes sedation similar to the non-REM stage of physiological sleep. Dexmedetomidine also reveals analgesic properties. Due to the reduction in the noradrenalin level, it may lead to the arterial blood pressure decrease and bradycardia. Contrary to other medications applied while sedation and premedication, dexmedetomidine does not have a depressive effect on the respiratory system. As compared to other sedative and sleep-inducing drugs, dexmedetomidine less frequently causes anxiety, agitation or delirium in the period around postprocedure awakening (Wujtewicz *et al.* 2013; Brydges *et al.* 2016; Narang *et al.* 2017). The Chinese

study with dexmedetomidine carried out on animal model suggest a lesser degree of learning and memory disorders present after ECT (Gao *et al.* 2016).

The effect of dexmedetomidine and midazolam premedication was compared in terms of the agitation occurring after electroconvulsive procedures pointing to the usefulness of the above-mentioned medications in this respect (Mizrak *et al.* 2009). The study included 15 patients with a history of agitation in the period around postprocedure awakening upon the applied electroconvulsive therapy in whom ECT-resistance was observed. The patients had been diagnosed with depression episodes in the course of the recurrent depressive disorders and bipolar affective disorders. The subjects of the study were divided into 3 groups in which 10 minutes prior propofol-induced anaesthesia dexmedetomidine was administered in the dose of 0.5 µg/kg, midazolam in the dose of 0.025 mg/kg or physiological saline. Both dexmedetomidine and midazolam administrations resulted in the application of lower propofol doses during the procedure. In patients who received dexmedetomidine, the seizure was longer than in the remaining groups.

Intravenous medications for anaesthesia prior the ECT procedures

A perfect intravenous anaesthetic applied in the course of ECT should be characterised by a rapid onset of activity and mild and rapid awakening of a patient. A significant fact is a fast return to consciousness, a minimal amount of side effects and interactions with other drugs. In the Clinic of Adult Psychiatry of the University of Medical Sciences in Poznań, Poland, the medication which had initially been used for anaesthesia prior ECT was thiopental. In 2014, it was replaced by propofol, which has been applied until now. Owing to the fact that the research carried out by the clinic confirmed the rapid anti-depression effect of ketamine (Rybakowski *et al.* 2017), in recent years this drug has also been used as an anaesthetic in patients undergoing ECT.

Thiopental is a barbiturate acid-derivative and due to high lipid-solubility it exerts a rapid depression effect on the central nervous system. Upon intravenous administration, the action starts after 30–40 seconds and is maintained for approximately 30 minutes. The anaesthetic properties are usually accompanied by a depressive effect on the circulatory and respiratory systems (Kamiński 2007). Furthermore, thiopental reveals anticonvulsant properties. Recommended doses for the purpose of anaesthesia induction are 1.5–5 mg/kg.

Propofol is an organic compound of the phenol group. Similarly to thiopental, it is well-soluble in lipids, which affects its instant permeability through the blood-brain barrier and rapid action onset just after 25–40 seconds.

Awakening takes place after around 5 minutes and is accompanied by slight disturbances of consciousness. Propofol has a depressive effect on the respiratory and cardiovascular systems (Kamiński 2007); however, in the case of doses used in ECT anaesthesia this effect is marginal. Furthermore, propofol reveals the anxiety-relieving and antiemetic properties. Drug administration may cause pain at the injection site; therefore, it is recommended to be administered to bigger venous vessels, frequently preceded by addition of lignocaine. Propofol shortens the seizure time. It is usually used in the dose of 1.5–2.5 mg/kg (Jałowicki *et al.* 2007).

Numerous researchers stress the neuroprotective properties of propofol, which result from slowing down glucose metabolism in neurones, a reduction in the electrical activity of the brain, a decrease in oxygen use by neurones and a decrease of brain perfusion (Dam *et al.* 1990, Kochs *et al.* 1992; Ergün *et al.* 2002; Adembri *et al.* 2007). Other research papers report about the inhibiting effect of propofol on apoptosis processes (Li *et al.* 2010; Xi *et al.* 2011; Cui *et al.* 2013). Propofol reveals structural and functional similarity to vitamin E and similar antioxidative properties (Murphy *et al.* 1992; Kahraman and Demiryurek 1997).

There are a few papers which compare the activity of propofol and thiopental in the course of ECT procedures. The study carried out by Ingram *et al.* (2007) compared the clinical effect – the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the effect on cognitive functions (verbal and visual memory was assessed, attention and alternating attention tests were carried out) as well as the length of induced seizures. Despite inducing longer and more effective seizures, thiopental revealed a worse clinical effect in terms of the reduction of HDRS score; however, no differences were found in the assessment of the cognitive functions between the groups.

Another study compared propofol and thiopental in terms of their effect on the duration time of induced seizure, electric charge required for the induction, the clinical effect and the effect on cognitive functions (Bauer *et al.* 2009). The study included 62 patients. Seizure duration was shorter in the propofol group than in the thiopental group. In the group of patients anaesthetised with propofol the electric charge to induce seizure was higher. There were no significant differences in the therapeutic effect assessed with the 17 – item HDRS.

Kumar *et al.* (2012) compared thiopental and propofol in terms of the seizure duration time, electric charge used to induce it and the therapeutic effect. The study was carried out on 28 persons, 14 of whom were anaesthetised with propofol and 14 with thiopental. Seizure duration time in propofol-anaesthetised persons was longer than in those anaesthetised with thiopental. To induce seizure in the propofol group, higher electric charge was used; it was also necessary to perform more procedures. In the course of procedure with propofol, there

were fewer haemodynamic disorders. Initial results on the Beck Depression Scale and MMSE (Mini-Mental State Examination) were comparable in both groups. Upon the electroconvulsive therapy completion there were no significant differences in the MMSE results between the groups; however, the propofol-anaesthetised group revealed higher improvement at the BECK Depression Scale.

Purtuloğlu *et al.* (2013) showed a higher efficacy of propofol in terms of the clinical effect of the electroconvulsive therapy as compared with thiopental. The results of treatment were assessed with the HRDS prior to ECT and after the 6th procedure.

Jarineshin *et al.* (2016) compared the activity of thiopental and propofol applied in the course of 100 electroconvulsive procedures, carried out on 50 patients treated for depression disorders, bipolar affective disorder, schizophrenia and the obsessive-compulsive disorders. While using propofol, the seizure duration time was shorter; yet, there were no differences in energy charge used to induce the seizure. Propofol also induced fewer haemodynamic changes, which may be significant in patients suffering from cardiovascular diseases.

Ketamine is a derivative of phencyclidine which causes the so-called dissociative anaesthesia, but also an analgesic reaction. Upon the intravenous administration of the drug the loss of consciousness takes place after 30–40 seconds and return after around 15 minutes. Ketamine has a stimulating effect on the circulatory system by increasing the cardiac activity and arterial blood pressure which is accompanied by a higher requirement of the myocardium for oxygen. These activities may be accompanied by the increased intracranial pressure. Side effects observed while using ketamine include hallucinations and psychomotor agitation while awakening. In women, particularly in pregnant women, ketamine may induce nausea and vomiting (Kamiński 2007). A review paper on ketamine application in the treatment of drug-resistant depression, initially in the form of intravenous infusion and later as an anaesthetic in the electroconvulsive therapy has recently been published in *Psychiatria Polska* (Kucia and Merk 2015).

The study comparing the neuroprotective and neurotoxic effect of propofol, ketamine and midazolam which was carried out on cell and animal models confirmed the neuroprotective effect of propofol without observing the same for midazolam and ketamine (Ulbrich *et al.* 2016).

For many years, the Clinic of Adult Psychiatry in Poznań, Poland, has been carrying out research on the antidepressant activity of a single, 40-minute ketamine infusion in the dose of 0.5 mg/kg. A recent report regards 53 patients diagnosed with a drug-resistant episode of depression in the course of the bipolar affective disorder. All participants were administered with ≥ 1 normothymic drug of the first and second generation for the period not shorter than a year. Antidepressants were discontinued at least 7 days prior ketamine infusion. The clinical

improvement was assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The improvement criterion was assumed to be the reduction of the HDRS score by 50% or more as compared with the initial score after 7 days upon the infusion. The criterion was fulfilled by 27 patients (51%). Better treatment outcomes were observed in males. There was no difference in terms of the improvement of the remaining studied factors: age, onset of the mental disease, history of alcohol abuse both in the patients and their relatives and among patients who used lithium, quetiapine or their combination. Ketamine infusion was well tolerated by patients (Rybakowski *et al.* 2017).

Some of the research papers compared ketamine and thiopental in terms of tolerance and clinical efficacy. The study which compared the dynamics of depression symptoms withdrawal in patients anaesthetised with thiopental and thiopental combined with ketamine in the dose of 0.5 mg/kg did not reveal any differences between the groups of patients (Abdallah *et al.* 2012). Loo *et al.* (2012) compared the effect of electroconvulsive therapy on cognitive functions and the clinical effect. 51 patients were anaesthetised with thiopental or with thiopental in addition of ketamine in the dose of 0.5 mg/kg. The previously suggested protective effect of ketamine on the cognitive deficits in patients undergoing ECT was not confirmed. Adding ketamine did not improve the final treatment outcome, although in patients anaesthetised with ketamine addition depression symptoms withdrew faster in the first week of the therapy. The study conducted by Yoosefi *et al.* (2014) carried out a comparison between thiopental and ketamine in terms of the effect on memory and depression (assessed with the MMSE and HDRS, respectively), the energy charge needed to induce seizure and its duration. Studied groups consisted of 15 patients anaesthetised with ketamine and 14 patients anaesthetised with thiopental. In the ketamine group a faster withdrawal of depression symptoms was observed, the seizure was longer and the MMSE results were better. Anaesthesia with the use of ketamine was better tolerated by the patients.

The summary of the above-described studies did not reveal a significant difference in the clinical effect between patients anaesthetised with thiopental and those who received ketamine. Two of the described studies showed that there is a link between ketamine and a better return to cognitive functions. One of the studies revealed the presence of an extensive seizure in patients anaesthetised with ketamine; however, the results might have been influenced by the heterogeneity of the compared groups. In patients anaesthetised with ketamine, cardiovascular side effects were much more frequent, in particular the increase of arterial blood pressure. In two patients receiving thiopental with ketamine in the dose of 0.5 mg/kg there was a change of the period of disease, from depressive to manic and hypomanic episodes (Fond *et al.* 2016).

In 2015, the Iranian scientists carried out a randomized double-blind trial to compare anaesthesia with thiopental (1.5 mg/kg) and ketamine (0.8 mg/kg) on the group of 160 patients diagnosed with the drug-resistant depression (Salehi *et al.* 2015). The scientists compared the clinical effect (assessed with the HDRS), duration time of seizure as well as side effects occurring within an hour upon the end of anaesthesia. For ketamine, the depression improvement was greater. Moreover, seizure duration time, arterial blood pressure increase, frequency of side effects such as nausea, headache, pain at the injection site, early or late delirium were higher in the ketamine group.

The study carried out at the Clinic of Adult Psychiatry in Poznań, Poland, assessed the effect of ketamine on the efficacy of electroconvulsive therapy and cognitive functions. 45 patients diagnosed with the drug-resistant depression were divided into 3 equal groups anaesthetised, respectively, with thiopental alone (group 1), thiopental with ketamine during the 2nd and 3rd EC procedure (group 2) and thiopental and ketamine during the 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th procedure (group 3). This manner of ketamine administration was supposed to prevent from the described in literature development of tolerance to the drug and necessity to increase its dosage. Thiopental was used in the dose of 2–3 mg/kg, ketamine in the dose of 1–1.5 mg/kg. Treatment efficacy was assessed upon each EC procedure with the HDRS. Upon completion of the therapy, a higher improvement was observed in group 3 as compared with group 1. Cognitive functions were assessed in terms of the visual-spatial functions, verbal memory as well as operational memory and executive functions, prior to and after the therapy. In the groups anaesthetised with ketamine, worse results were observed in terms of testing verbal memory as compared with patients who received thiopental alone (Rybakowski *et al.* 2016).

The centre in Poznań also investigated the effect of ketamine use in the course of electroconvulsive procedures on the concentration of the brain natriuretic peptide (BNP) which is a marker of myocardial failure. The BNP concentration was marked in serum prior to the first EC procedure and later after the 2nd, 6th and 10th procedure. In 16 patients, anaesthesia was carried out with thiopental in the dose of 2–5 mg/kg. During the 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th procedure, 11 patients received ketamine in the dose of 1.0–1.5 mg/kg instead of thiopental. Among the qualified patients, the drug-resistant depression was the main diagnosis. The analysis of the obtained results did not reveal any significant differences in BNP concentration both prior to the EC therapy and after consecutive EC procedures (Wiśniewski *et al.* 2015).

A few papers presented a comparison of effectiveness and tolerance of ketamine and propofol as anaesthetic agents for the purpose of ECT. Wang *et al.* (2012) divided 48 patients into 3 groups, in which patients were respectively anaesthetised with propofol in the dose of 1.5 mg/

kg, ketamine in the dose of 0.8 mg/kg and both anaesthetics simultaneously. The comparative analysis focused on the therapeutic effect (assessed with the HDRS), the energy charge needed to induce seizure, seizure duration as well side effects. Both the patients anaesthetised with ketamine alone and with ketamine combined with propofol obtained an earlier and more extensive remission of depression symptoms. The side effects of the therapy were more visible in patients anaesthetised with ketamine as compared with those who received ketamine with propofol. The energy needed to induce seizure was higher and seizure duration was longer in the propofol group than in the propofol-ketamine group. It was suggested in the summary of the study that a combination of propofol and ketamine may become the method of first choice in the induction of anaesthesia for the purpose of ECT. Järventausta *et al.* (2013) compared the effect of propofol and propofol preceded by administration of ketamine in bolus (in the dose of 0.4 mg/kg) on the length and quality of seizure and the efficacy of electroconvulsive therapy in patients. 32 people participated in the study. Between both groups, there were no statistically significant differences in terms of the therapeutic effect, the length of seizure duration, convulsant threshold as well as the number of procedures performed in the course of the treatment. In patients anaesthetised with propofol with addition of ketamine, greater anxiety and disorientation were observed in the period around awakening.

Fernie *et al.* (2017) compared the number of performed procedures, therapeutic effect and effect on cognitive functions in patients anaesthetised with ketamine (in the dose of 2 mg/kg) and propofol (in the dose of 2.5 mg/kg) for electroconvulsive procedures. The double-blind trial included 40 patients diagnosed with the drug-resistant depression. The participants were assessed with the HDRS and the Montgomery-Asberg Depression Scale as well as the test which assessed memory deficits prior to the ECT commencement, after the 4th procedure, directly after and a month after the end of the treatment. The results did not reveal any statistically significant differences for the assessed parameters, not confirming at the same time the antidepressant activity of ketamine during anaesthesia for ECT and its protective effect on cognitive functions. Tolerance of anaesthesia was comparable in both groups.

Summary

The aim of this paper was to review literature regarding the medications applied in the course of premedication and anaesthesia at the electroconvulsive procedures. The choice of these drugs may affect the quality of the performed electroconvulsive procedure as well as the corresponding clinical effect and convalescence period after the therapy. It is also a significant factor

of increased risk of adverse effects. A standard muscle relaxation medication during ECT is succinylcholine. Midazolam is most frequently used in premedication. Recently, there have been publications pointing to the possibility of using dexmedetomidine for this purpose, which may exert a favourable effect on anxiety, agitation and delirium which occur after the procedures. Studies which compare the effect of anaesthetics on the course

and final effect of treatment with the use of electroconvulsive therapy revealed an advantage of propofol over thiopental. Reports on the efficacy of ketamine infusion in the therapy of drug-resistant depression had effect on the attempts to use it in anaesthesia for the ECT. However, the experience gained so far has not given an unequivocal answer whether ketamine application may constitute a significant progress in the EC therapy. ■

Terapia elektrowstrząsowa jako metoda leczenia

Terapia elektrowstrząsowa (EW) jest najważniejszą z biologicznych metod leczenia stosowaną w psychiatrii. Od czasu, kiedy Ugo Cerletti i Lucio Bini w 1938 roku wprowadzili leczenie elektrowstrząsami do praktyki klinicznej, terapia ta jest nadal stosowana oraz, co więcej, uważana za najskuteczniejszą metodę leczenia biologicznego w psychiatrii. Polski podręcznik psychiatrii jako najczęstsze wskazania do stosowania EW wymienia: ciężkie depresje występujące w przebiegu zaburzeń afektywnych, schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, ostrą katatonię w przebiegu zaburzeń afektywnych i schizofrenii, epizod ciężkiej manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Leczenie elektrowstrząsowe ma zastosowanie, gdy niezbędna jest szybka odpowiedź terapeutyczna ze względu na nasilenie objawów psychicznych, ciężki stan somatyczny, w przypadku braku skuteczności farmakoterapii lub przeciwwskazań do jej stosowania (Hese i Zyss 2012). W książce *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych* terapia elektrowstrząsowa nazwana została złotym standardem leczenia depresji lekoopornej (Rybakowski i wsp. 2015).

Głównym przeciwwskazaniem do przeprowadzenia elektrowstrząsów jest wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Jako przeciwwskazania względne wymieniane są: udar mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni, nowotwór wewnątrzczaszkowy, zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niewyrównana niewydolność serca, ciężkie wady zastawkowe serca, niestabilna dusznica bolesna, złożone zaburzenia rytmu serca, tętniak aorty, niewyrównana cukrzyca, niewyrównana niewydolność nerek, ciężkie zaburzenia metaboliczne, ciężkie choroby płuc, ostry napad jaskry, odklejenie siatkówki (Antosik-Wójcińska i Świąćicki 2014).

Objawy niepożądane leczenia EW można podzielić na objawy somatyczne oraz poznawcze. Do najczęstszych w pierwszej grupie zaliczyć można: wahania ciśnienia krwi, zmiany częstości akcji serca, przejściowe arytmie, bóle mięśni, bóle głowy, nudności. Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci, takie jak niepamięć wsteczna, następcza, majaczenia, mają u większości pacjentów charakter przejściowy (Hese, 2007).

W ostatnich latach w polskich placówkach naukowych przeprowadzono kilka badań nad skutecznością zabiegów elektrowstrząsowych. Dąbrowski i Parnowski (2012) badaniem objęli 43 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, choroby afektywnej jednobiegunowej, epizodu depresji, schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych. Najczęstszym wskazaniem do przeprowadzenia terapii elektrowstrząsowej była lekooporność. Remisję objawów zaobserwowano u 58% pacjentów, a poprawę stanu klinicznego u dalszych 35%. Najlepsze efekty obserwowano u chorych z zaburzeniami psychotycznymi. Skuteczność terapii elektrowstrząsowej wśród chorych z nawracającymi zaburzeniami afektywnymi wynosiła 80% i była większa u pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

W badaniach przeprowadzonych przez Klinikę Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Krzywotulski i wsp. 2013) wykazano skuteczność terapii EW w leczeniu depresji lekoopornej w grupie 91 pacjentów. Leczenie było skuteczniejsze u pacjentów z diagnozą choroby dwubiegunowej niż pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową oraz u chorych z większym nasileniem choroby i krótszym czasem trwania leczonego epizodu depresyjnego.

Antosik-Wójcińska i Świąćicki (2016) porównywali bezpieczeństwo i skuteczność zabiegów elektrowstrząsowych w populacjach przed i po 60. roku życia. Badaniem objęto 107 osób z rozpoznaniem pojedynczego epizodu depresji, epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, epizodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych, epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii. Wskazaniem do przeprowadzenia EW była głównie lekooporność. W grupie do 60. roku życia u większości chorych nie wystąpiły żadne działania niepożądane. U starszych pacjentów najczęstszym efektem ubocznym były zaburzenia pamięci, częściej występowały powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzenia funkcji poznawczych. W obu grupach podobny był odsetek remisji, natomiast w starszej grupie częściej występowała znacząca poprawa. Lepszy efekt terapeutyczny uzyskano u chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz u chorych bez objawów psychotycznych.

Prawidłowe przeprowadzenie EW wiąże się z zastosowaniem odpowiedniej premedykacji, zwiotczenia mięśniowego oraz znieczulenia ogólnego. W niniejszym artykule opisano leki stosowane w tym celu.

Leki stosowane w celu zwiotczenia i premedykacji do zabiegów EW

Początkowo elektrowstrząsy były przeprowadzane bez udziału innych leków. Pierwszą modyfikacją sposobu ich przeprowadzania były próby użycia leków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane. Sięgają one roku 1940, kiedy to zastosowano kurarę, środek zwiotczający z grupy alkaloidów. Ze względu na występowanie licznych działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, takich jak zaburzenia rytmu i spadek rzutu serca, zmniejszenie oporu obwodowego naczyń oraz znaczny spadek ciśnienia tętniczego, a także blokowanie zwojów wegetatywnych i wzrost wydzielania histaminy wywołujący kurcz głośni, oskrzeli i wysypki rumieniowate, w latach 1944–1951 stopniowo zrezygnowano z używania kurary, na rzecz stosowanej dziś sukcylinylocholin (Mateo i wsp. 1980).

Sukcylinylocholina jest pochodną kwasu bursztynowego, obecnie jedynym stosowanym depolaryzującym lekiem zwiotczającym. Lek ten charakteryzuje się szybkim początkiem działania (przy podaniu dożylnym działa już po kilkunastu sekundach) oraz krótkotrwałym zwiotczeniem mięśni (5–8 minut). Specyficznym objawem towarzyszącym początkowi działania sukcylinylocholin jest drżenie włókienkowe wynikające z depolaryzacyjnego mechanizmu działania. Lek stosowany jest zwykle w krótko trwających procedurach medycznych, wymagających zwiotczenia mięśni. Po jednorazowym podaniu wywołuje tachykardię, natomiast dłuższe podawanie może prowadzić do bradykardii. Przeciwwskazaniami do podawania leku są stany, którym towarzyszy hiperkaliemia i hipertermia złośliwa (Widy-Tyszkiewicz 2007). Podczas wykonywania EW sukcylinylocholina stosowana jest w dawkach 1–1,5 mg/kg.

Wprowadzenie leków zwiotczających mięśnie podczas procedury wykonywania elektrowstrząsów rozpoczęło nową strategię postępowania w EW, opartą na znieczuleniu ogólnym. Dzięki takiej strategii praktycznie wyeliminowano uprzednie efekty uboczne terapii, takie jak: wywichnięcia szczęki, przygryzienie języka, złamania kości długich czy kompresyjne złamania trzonów kręgów (Hese i Zyss 2007).

Wśród leków stosowanych w premedykacji należy wymienić: atropinę, midazolam i deksmedetomidynę. Atropina jest lekiem z grupy alkaloidów o właściwościach cholinolitycznych. W przeszłości była standardowo podawana w czasie zabiegów elektrowstrząsowych. Było to podyktowane obniżaniem ryzyka wystąpienia ciężkiej bradykardii oraz zmniejszaniem wydzielania

śliny, co ułatwiało wentylację chorych niezaintubowanych. Obecnie zwykle nie stosuje się atropiny w premedykacji do znieczulenia przed zabiegami elektrowstrząsowymi ze względu na możliwość powodowania niedokrwienia mięśnia sercowego (Jałowiecki i wsp. 2007). Wskazuje się na negatywny wpływ atropiny na zaburzenia poznawcze występujące po leczeniu elektrowstrząsami, chociaż badania przeprowadzone przez Calev i wsp. (1991) tego nie potwierdziły.

Midazolam jest lekiem należącym do grupy benzodiazepin oddziałującym na receptory GABA_A. Działa uspokajająco, nasennie i miorelaksacyjnie. Charakteryzuje się szybkim początkiem i średnio krótkim czasem działania. Premedykacja midazolamem, podobnie jak w przypadku innych benzodiazepin, zwiększa próg drgawkowy. Może mieć również negatywny wpływ na powrót świadomości po zabiegu oraz nasilać zaburzenia pamięci (Jałowiecki i wsp. 2007, Shah i wsp. 2010). W Klinice Psychiatrii Dorosłych jest to główny lek stosowany do premedykacji. Podawany jest doustnie w dawce 7,5 mg 30–60 minut przed zabiegiem. W przypadku znieczulenia ketaminą midazolam ogranicza tachykardię i wzrost ciśnienia tętniczego. Użycie go w premedykacji pozwala zmniejszyć o około 15% dawkę tiopentalu stosowaną w indukcji znieczulenia ogólnego.

Od kilku lat lekiem znajdującym coraz większe zastosowanie podczas premedykacji, również podczas zabiegów EW, jest deksmedetomidyna. Jest to pochodna imidazolin, agonista receptorów alfa 2-adrenergicznych, zlokalizowanych w miejscu sinawym. Powoduje ona wystąpienie sedacji przypominającej fazę *non-REM* snu fizjologicznego. Deksmetomidyna wykazuje także działanie przeciwbólowe. Ze względu na zmniejszanie poziomu noradrenaliny może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego i bradykardii. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych podczas sedacji i premedykacji, deksmedetomidyna nie wpływa depresyjnie na układ oddechowy. W porównaniu z innymi lekami uspokajająco-nasennymi deksmedetomidyna rzadziej powoduje występowanie niepokoju, pobudzenia oraz majaczenia w okresie okołowybudzeniowym (Wujtewicz i wsp. 2013; Brydges i wsp. 2016; Narang i wsp. 2017). Badania chińskie z zastosowaniem deksmedetomidyny przeprowadzone na modelu zwierzęcym sugerują mniejsze zaburzenia uczenia i pamięci występujące po EW (Gao i wsp. 2016).

Porównywano wpływ premedykacji deksmedetomidyną i midazolamem na występujące po zabiegach elektrowstrząsowych pobudzenie wykazując przydatność wymienionych leków w tym zakresie (Mizrak i wsp. 2009). Badaniem objęto grupę 15 pacjentów, u których w przeszłości występowało pobudzenie w okresie okołowybudzeniowym po zastosowanej terapii elektrowstrząsowej, u których stwierdzano oporność na leczenie EW. Były to osoby z rozpoznaniem epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej. Badanych podzielono na 3 grupy, w których

10 minut przed indukcją znieczulenia przy użyciu propofolu podano deksmedetomidynę w dawce 0,5 µg/kg, midazolam w dawce 0,025 mg/kg lub sól fizjologiczną. Zarówno podanie deksmedetomidyny, jak i midazolamu skutkowało używaniem mniejszych dawek propofolu podczas zabiegu. U pacjentów, którzy otrzymali deksmedetomidynę, czynność napadowa trwała dłużej niż w pozostałych grupach.

Leki dożylnie stosowane w celu znieczulenia ogólnego dla zabiegów EW

Idealny anestetyk dożylny stosowany w trakcie zabiegu EW powinien charakteryzować się szybkim początkiem działania i łagodnym oraz szybkim wybudzeniem pacjenta. Istotny jest też szybki powrót świadomości, minimalna ilość działań ubocznych i interakcji z innymi lekami. W Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu lekiem początkowo stosowanym podczas znieczulenia do EW był tiopental. W 2014 roku został on zastąpiony propofolem, stosowanym do dzisiaj. W związku z potwierdzeniem w badaniach kliniki szybkiego przeciwdepresyjnego działania ketaminy (Rybakowski i wsp. 2017), w ostatnich latach lek ten znalazł również zastosowanie jako anestetyk u pacjentów poddawanych terapii EW.

Tiopental jest pochodną kwasu barbiturowego i dzięki wysokiej rozpuszczalności w lipidach wywiera szybki wpływ depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy. Po podaniu dożylnym działanie rozpoczyna się już po 30–40 sekundach, a utrzymuje się około 30 minut. Działaniu anestetycznemu towarzyszy zwykle depresyjny wpływ na układ krążenia i układ oddechowy (Kamiński 2007). Tiopental ma również właściwości przeciwdrgawkowe. Zalecane dawki do indukcji znieczulania wynoszą 1,5–5 mg/kg.

Propofol jest związkiem organicznym z grupy fenoli. Podobnie jak tiopental jest dobrze rozpuszczalny w tłuszczach, co ma wpływ na jego błyskawiczne przenikanie przez barierę krew-mózg i szybki początek działania, następujący po 25–40 sekundach. Budzenie następuje po około 5 minutach i towarzyszą mu niewielkie zaburzenia świadomości. Propofol wpływa depresyjnie na układ oddechowy i układ krążenia (Kamiński 2007), jednak w przypadku dawek stosowanych do znieczulenia podczas EW wpływ ten jest niewielki. Propofol wykazuje także właściwości przeciwlękowe i przeciwwymiotne. Podanie leku może wywoływać ból w miejscu wstrzyknięcia, dlatego preferuje się podawanie go do większych naczyń żylnych, często poprzedzone dodatkiem lignokainy. Propofol skraca czas trwania napadu drgawkowego. Zwykle stosowany jest w dawkach 1,5–2,5 mg/kg (Jałowicki i wsp. 2007).

Wielu badaczy zwraca uwagę na właściwości neuroprotektoryjne propofolu, które wynikają z spowalniania metabolizmu glukozy w komórkach nerwowych,

obniżenia aktywności elektrycznej mózgu, zmniejszenia zużycia tlenu przez neurony oraz obniżenia perfuzji mózgowej (Dam i wsp. 1990; Kochs i wsp. 1992; Ergün i wsp. 2002; Adembri i wsp. 2007). Inne prace donoszą o hamującym wpływie propofolu na procesy apoptozy (Li i wsp. 2010; Xi i wsp. 2011; Cui i wsp. 2013). Propofol wykazuje strukturalne i funkcjonalne podobieństwo do witaminy E i ma podobne do niej właściwości antyoksydacyjne (Murphy i wsp. 1992; Kahraman i Demiryurek 1997).

Istnieje kilka prac porównujących działanie propofolu i tiopentalu podczas zabiegów EW. W badaniu przeprowadzonym przez Ingram i wsp. (2007) porównywano efekt kliniczny – skalę depresji Hamiltona (HDRS), wpływ na funkcje poznawcze (oceniało pamięć werbalną i wzrokową, wykonano testy uwagi i przerzutności uwagi) oraz długość wywoływanych napadów. Tiopental mimo wywoływania dłuższych i bardziej skutecznych napadów dawał gorszy efekt kliniczny w sensie obniżenia punktacji w HDRS, nie wykazano natomiast różnic w ocenie funkcji poznawczych pomiędzy grupami.

W kolejnym badaniu porównywano propofol i tiopental pod względem wpływu na czas wywoływania napadu, ładunku elektrycznego potrzebnego do jego wywołania, efektu klinicznego oraz wpływu na funkcje poznawcze (Bauer i wsp., 2009). Badaniem objęto 62 chorych. Czas trwania napadu był krótszy w grupie otrzymującej propofol niż w grupie, w której stosowano tiopental. W grupie pacjentów znieczulanych propofolem używano wyższego ładunku elektrycznego do wywołania napadu. Nie wykazano znaczących różnic w efekcie leczniczym ocenianym za pomocą 17-itemowej HDRS.

Kumar i wsp. (2012) porównali tiopental i propofol w zakresie długości trwania napadu, użytej do jego wywołania energii elektrycznej oraz efektu terapeutycznego. Badanie przeprowadzono na 28 osobach, z których 14 było znieczulanych propofolem i 14 tiopentalem. Czas trwania napadu w przypadku osób znieczulanych propofolem był dłuższy niż u osób znieczulanych tiopentalem. Do wywołania napadu u pacjentów z grupy propofolowej używano wyższej energii elektrycznej, istniała też potrzeba wykonania większej ilości zabiegów. W czasie zabiegu z użyciem propofolu obserwowano mniej zaburzeń hemodynamicznych. Początkowe wyniki skali depresji Becka i MMSE (*Mini-Mental State Examination*) były podobne w obu grupach. Po zakończeniu terapii elektrowstrząsowej w wynikach MMSE nie odnotowano znaczących różnic między grupami, natomiast w ocenie za pomocą skali depresji Becka grupa znieczulana propofolem osiągnęła większą poprawę.

Purtuloğlu i wsp. (2013) wykazali większą skuteczność propofolu w zakresie klinicznego efektu terapii elektrowstrząsowej względem tiopentalu. Wynik leczenia oceniano za pomocą HDRS przed rozpoczęciem terapii EW i po szóstym zabiegu.

Jarineshin i wsp. (2016) porównali działanie tiopentalu i propofolu zastosowanych podczas 100 zabiegów

elektrowstrząsowych, przeprowadzonych u 50 pacjentów leczonych z powody zaburzeń depresyjnych, choroby afektywnej dwubiegunowej, schizofrenii i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Podczas stosowania propofolu czas trwania czynności napadowej był krótszy, jednak nie odnotowano różnic w energii używanej do wywołania napadu. Propofol wywoływał też mniejsze zmiany hemodynamiczne, co może być istotne u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ketamina jest pochodną fencyklidyny powodującą znieczulenie, tak zwaną anestezję zdysocjowaną, ale także działanie przeciwbólowe. Przy podaniu dożylnym leku utrata przytomności następuje po 30–40 sekundach, a jej powrót po około 15 minutach. Ketamina wpływa pobudzająco na układ krążenia poprzez przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego, czemu towarzyszy większe zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Działaniom tym może towarzyszyć podwyższenie ciśnienie śródczaszkowego. Efektem ubocznym występującym przy stosowaniu ketaminy mogą być omamy oraz pobudzenie psychoruchowe w czasie budzenia. U kobiet, zwłaszcza ciężarnych, ketamina może wywoływać nudności i wymioty (Kamiński 2007). Praca poglądowa na temat zastosowania ketaminy w terapii depresji lekoopornej, początkowo w formie wlewu dożylnego, a później jako leku znieczulającego w zabiegach elektrowstrząsowych ukazała się ostatnio w Psychiatrii Polskiej (Kucia i Merk 2015).

W badaniu porównującym neuroprotektyny i neurotoksyczny wpływ propofolu, ketaminy i midazolamu, przeprowadzonym na modelu komórkowym oraz zwierzęcym, potwierdzono neuroprotektynne działanie propofolu, nie wykazując go dla midazolamu i ketaminy (Ulbrichi *wsp.* 2016).

W Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu od wielu lat prowadzone są badania nad przeciwdepresyjnym działaniem pojedynczego, 40-minutowego wlewu ketaminy, w dawce 0,5 mg/kg. Ostatnie doniesienie dotyczy 53 pacjentów z rozpoznaniem lekoopornego epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wszyscy uczestnicy przyjmowali ≥ 1 lek normotymiczny należący zarówno do pierwszej, jak i drugiej generacji, przez okres nie krótszy niż rok. Leki przeciwdepresyjne były odstawione przynajmniej 7 dni przed wykonaniem wlewu ketaminy. Poprawę kliniczną oceniano przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (HDRS). Jako kryterium poprawy przyjęto obniżenie punktacji w HDRS o 50% lub więcej względem wyniku początkowego po 7 dniach od wlewu. Kryterium to spełniło 27 pacjentów (51%). Płeć męska była związana z lepszymi efektami leczenia. Nie wykazano różnicy w zakresie poprawy co do pozostałych badanych czynników: wieku, początku wystąpienia choroby psychicznej, obciążenia chorobą alkoholową zarówno u samego pacjenta jak i jego krewnych oraz pomiędzy chorymi, u których stosowano lit, kwetiapiinę lub kombinację tych leków.

Wlew ketaminy był dobrze tolerowany przez chorych (Rybakowski i *wsp.* 2017).

W kilku pracach porównywano ketaminę i tiopental pod względem tolerancji i skuteczności klinicznej. W badaniu porównującym dynamikę ustępowania objawów depresyjnych u pacjentów znieczulanych tiopentalem i tiopentalem z dodatkiem ketaminy w dawce 0,5 mg/kg nie wykazano różnic pomiędzy grupami chorych (Abdallah i *wsp.* 2012). Loo i *wsp.* (2012) porównali wpływ terapii elektrowstrząsami na funkcje poznawcze oraz efekt kliniczny. 51 chorych znieczulano tiopentalem lub tiopentalem z dodatkiem ketaminy w dawce 0,5 mg/kg. Nie potwierdzono, sugerowanego wcześniej, protekcyjnego wpływu ketaminy na deficyty poznawcze u chorych poddawanych terapii elektrowstrząsowej. Dodanie ketaminy nie poprawiało również końcowego efektu leczenia, choć u pacjentów znieczulanych z jej użyciem objawy depresyjne ustępowały szybciej w pierwszym tygodniu terapii. W badaniach przeprowadzonych przez Yoosefi i *wsp.* (2014) porównywano tiopental i ketaminę pod względem wpływu na pamięć i depresję (oceniane odpowiednio za pomocą MMSE i HRDS), ilości energii potrzebnej do wywołania czynności napadowej oraz czasu jej trwania. Grupy badawcze tworzyło 15 chorych znieczulanych ketaminą i 14 chorych znieczulanych tiopentalem. U osób znieczulanych ketaminą obserwowano szybsze ustępowanie objawów depresyjnych, dłuższą czynność napadową oraz lepsze wyniki MMSE. Anestezja z użyciem ketaminy była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Podsumowanie wyników powyższych badań nie wykazało znaczącej różnicy w efekcie klinicznym pomiędzy pacjentami znieczulonymi tiopentalem i tymi, u których użyto ketaminę. Dwa z opisywanych badań wskazywały na związek pomiędzy ketaminą i lepszym powrotem funkcji poznawczych. Jedno z badań wskazywało na występowanie dłuższej czynności napadowej u chorych znieczulanych ketaminą, jednak na różnice w wynikach mogła mieć wpływ heterogenność porównywanych grup. U pacjentów znieczulanych z użyciem ketaminy znacząco częściej występowały objawy uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza wzrost ciśnienia tętniczego. U dwóch pacjentów otrzymujących w znieczuleniu tiopental z ketaminą w dawce 0,5 mg/kg nastąpiła zmiana fazy choroby z depresyjnej na maniacką i hipomaniacką (Fond i *wsp.* 2016).

W 2015 roku badacze irańscy przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą porównujące znieczulenie tiopentalem (1,5 mg/kg) i ketaminą (dawce 0,8 mg/kg) na grupie 160 pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej (Salehi i *wsp.* 2015). Badacze porównywali efekt kliniczny (oceniany za pomocą HDRS), długość trwania czynności napadowej oraz efekty uboczne występujące w ciągu godziny od zakończenia znieczulenia. W przypadku ketaminy poprawa depresji była większa. Również czas trwania czynności napadowej,

wzrost ciśnienia tętniczego krwi, częstość występowania efektów ubocznych takich jak nudności, bóle głowy, ból w miejscu podania leku, wczesne i późne majaczenie były większe w grupie otrzymującej ketaminę.

W badaniu Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu ocenie poddano wpływ ketaminy na skuteczność terapii elektrowstrząsowej i funkcje poznawcze. 45 chorych z rozpoznaniem depresji lekoopornej podzielono na trzy równe grupy znieczulane odpowiednio samym tiopentalem (grupa 1), tiopentalem i ketaminą w czasie drugiego i trzeciego zabiegu EW (grupa 2) oraz tiopentalem i ketaminą w czasie drugiego, czwartego, szóstego, ósmego i dziesiątego zabiegu (grupa 3). Taki sposób stosowania ketaminy miał na celu zapobiec opisywanemu w literaturze rozwinięciu tolerancji na lek i konieczności zwiększania jego dawek. Tiopental był stosowany w dawce 2–3 mg/kg, ketamina w dawce 1–1,5 mg/kg. Skuteczność leczenia oceniano po każdym zabiegu EW przy użyciu HRDS. Po zakończeniu terapii wykazano większą poprawę w grupie 3 w porównaniu z grupą 1. Funkcje poznawcze oceniano w zakresie funkcji wzrokowo-prze-strzennych, pamięci werbalnej oraz pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, przed i po zakończeniu terapii. W grupach znieczulanych ketaminą uzyskano gorsze wyniki testów badających pamięć werbalną w porównaniu z chorymi, u których stosowano sam tiopental (Rybakowski i wsp. 2016).

W ośrodku poznańskim badano również wpływ stosowania ketaminy podczas zabiegów elektrowstrząsowych na stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide* – BNP), który jest markerem niewydolności mięśnia sercowego. Stężenie BNP oznaczano w surowicy przed pierwszym zabiegiem EW oraz po drugim, szóstym i dziesiątym zabiegu. U 16 chorych znieczulenie było przeprowadzane przy użyciu tiopentalu w dawce 2–5 mg/kg. 11 pacjentów podczas drugiego, czwartego, szóstego, ósmego oraz dziesiątego zabiegu zamiast tiopentalu otrzymywało ketaminę w dawce 1,0–1,5 mg/kg. Wśród zakwalifikowanych pacjentów głównym rozpoznaniem była depresja lekooporna. Analiza uzyskanych wyników nie wykazała istotnych różnic w stężeniu BNP zarówno przed rozpoczęciem terapii elektrowstrząsowej, jak i po kolejnych zabiegach EW (Wiśniewski i wsp. 2015).

W kilku pracach porównano skuteczność i tolerancję ketaminy i propofolu jako znieczulenia do EW. Wang i wsp. (2012) podzielili 48 chorych na trzy grupy, w których chorzy byli znieczulani odpowiednio propofolem w dawce 1,5 mg/kg, ketaminą w dawce 0,8 mg/kg, oraz obydwojema anestetykami jednocześnie. Analizie porównawczej poddano efekt terapeutyczny (oceniany przy użyciu HRDS), poziom energii używany do wywołania czynności napadowej, czas trwania napadu oraz obecność efektów ubocznych. Zarówno pacjenci znieczulani przy użyciu samej ketaminy, jak i za pomocą ketaminy i propofolu uzyskali wcześniejszą i większą remisję

objawów depresyjnych. Efekty uboczne terapii były bardziej zauważalne u chorych znieczulanych ketaminą względem tych, którym podano ketaminę z propofolem. Energia potrzebna do wywołania czynności napadowej była wyższa, a czas trwania napadu był dłuższy w grupie propofolowej niż propofolowo-ketaminowej. W podsumowaniu badania sugerowano, że połączenie propofolu z ketaminą może być metodą pierwszego rzutu w indukcji znieczulenia do EW.

Järventausta i wsp. (2013) porównywali wpływ propofolu oraz propofolu poprzedzonego podaniem ketaminy w bolusie (w dawce 0,4 mg/kg) na długość i jakość napadu drgawkowego oraz skuteczność terapii elektrowstrząsowej u pacjentów. W badaniu uczestniczyły 32 osoby. Pomiędzy obiema grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w efekcie terapeutycznym, długości trwania czynności napadowej, progu drgawkowym oraz ilości zabiegów wykonanych w czasie leczenia. U pacjentów znieczulanych propofolem z dodatkiem ketaminy występował większy niepokój i dezorientacja w okresie okołowybudzeniowym.

Ferne i wps. (2017) porównywali liczbę wykonywanych zabiegów, efekt kliniczny i wpływ na funkcje poznawcze u pacjentów znieczulanych z użyciem ketaminy (w dawce do 2 mg/kg) i propofolu (w dawce do 2,5 mg/kg) do zabiegów EW. W badaniu z podwójnie ślepą próbą uczestniczyło 40 pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej. Uczestnicy byli oceniani przy użyciu HDSR i Skala Depresji Montgomery-Asberg oraz testu oceniającego deficyty pamięciowe przed rozpoczęciem EW, po czwartym zabiegu, bezpośrednio po i miesiąc po zakończeniu leczenia. W wynikach nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla ocenianych parametrów, nie potwierdzając tym samym przeciwdepresyjnego działania ketaminy podczas znieczulenia od EW i jej protekcyjnego wpływu na funkcje poznawcze. Tolerancja znieczulenia była podobna w obu grupach.

Podsumowanie

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa dotyczącego leków stosowanych podczas premedykacji i znieczulenia przy zabiegach elektrowstrząsowych. Wybór tych leków może mieć wpływ na jakość przeprowadzonego zabiegu elektrowstrząsowego i związanego z nim efektu klinicznego oraz czas rekonwalescencji po zabiegu. Jest on też istotnym czynnikiem zwiększonego ryzyka efektów niepożądanych. Standardowo stosowanym lekiem zwiotczającym mięśnie podczas EW jest suksynylocholina. W premedykacji najczęściej stosowany jest midazolam. W ostatnim czasie opublikowano badania wskazujące na możliwość wykorzystania w tym celu deksmedetomidyny, która może wywierać korzystny wpływ na występujące po zabiegach niepokój, pobudzenie i majaczenie. Badania porównujące wpływ anestetyków na

przebieg i końcowy efekt leczenia z wykorzystaniem elektrowstrząsów wykazały przewagę propofolu nad tiopentalem. Doniesienia o skuteczności wlewu ketaminy w terapii depresji lekoopornej wpłynęły na próby

stosowania jej w znieczuleniu do EW. Dotychczasowe doświadczenia nie dają jednak jednoznacznej odpowiedzi, czy stosowanie ketaminy może stanowić istotny postęp w terapii EW. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper 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' contributions / Wkład autorów: KOS – collecting literature, first draft / zebranie piśmiennictwa, napisanie pierwszej wersji pracy, APO – substantial contribution in the concept and design of the paper, a review / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, recenzja, ABS – review pertaining to the content of the paper / recenzowanie pod kątem merytorycznej zawartości pracy.

Piśmiennictwo / References

- Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *JECT* 2012; 28: 157–161.
- Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 333–351.
- Antosik-Wójcicka A, Świącicki Ł. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów elektrowstrząsowych w populacjach przed i po 60. roku życia. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(5): 1015–1026.
- Antosik-Wójcicka AZ, Świącicki Ł. Terapia elektrowstrząsowa – skuteczna i bezpieczna alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii. *Psychiatria* 2014; 3: 166–170.
- Bauer J, Hageman I, Dam H, Báez A, Bolwig T, Roed J *et al.* Comparison of propofol and thiopental as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, blinded comparison of seizure duration, stimulus charge, clinical effect, and cognitive side effects. *JECT* 2009; 25(2): 85–90.
- Brydges D, Tibrewal P, Waite S, Dhillon R. Use of dexmedetomidine in treatment-refractory post-electroconvulsive therapy agitation. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50(4): 386–387.
- Calev A, Drexler H, Tubi N. Atropine and cognitive performance after electroconvulsive therapy. *Convuls. Ther.* 1991; 7: 92–98.
- Cui D, Wang L, Jiang W, Qi A, Zhou Q, Zhang X. Propofol prevents cerebral ischemia-triggered autophagy activation and cell death in the rat hippocampus through the NF- κ B/p53 signaling pathway. *Neuroscience* 2013; 246: 117–132.
- Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, *et al.* The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology* 1990; 73: 499–505.
- Dąbrowski M, Parnowski T. Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego. *Psychiatria Polska* 2012; 46: 345–360.
- Ergün R, Akdemir G, Sen S, Taşçı A, Ergüngör F. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 2002; 25: 95–98.
- Fernie G, Currie J, Perrin JS, Stewart CA, Anderson V, Bennett DM *et al.* Ketamine as the anesthetic for electroconvulsive therapy: the KANECT randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*, doi: 10.1192/bjp.bp.116.189134.
- Fond G, Bennabi D, Haffen E, Brunel L, Micoulaud-Franchi JA, Loundou A *et al.* A Bayesian framework systematic review and meta-analysis of anesthetic agents effectiveness/tolerability profile in electroconvulsive therapy for major depression. *Sci Rep.* 2016; 6: 19847.
- Gao X, Zhuang FZ, Qin SJ, Zhou L, Wang Y, Shen QF *et al.* Dexmedetomidine protects against learning and memory impairments caused by electroconvulsive shock in depressed rats: Involvement of the NMDA receptor subunit 2B (NR2B)-ERK signaling pathway. *Psychiatry Res.* 2016, sep 30; 243: 446–452.
- Hese RT. Objawy niepożądane i powikłania związane z terapią EW. W: Hese RT, Zyss T (red.). *Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2007; 68–75.
- Hese RT, Zyss T. Leczenie elektrowstrząsowe oraz inne pokrewne metody stymulacji elektrycznej i magnetycznej. W: Wiórka J, Pużyński S, Rybakowski J (red.). *Psychiatria. T. III.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2012; 234–242.
- Hese RT, Zyss T. Rys historyczny leczenia drgawkowego. W: Hese RT, Zyss T (red.). *Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej.* Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2007; 3–6
- Ingram A, Schweitzer I, Ng CH, Saling MM, Savage G. A comparison of propofol and thiopental use in electroconvulsive therapy: cognitive and efficacy effects. *JECT* 2007; 23(3): 158–162.
- Jałowicki P, Majewski W, Palugniok R. Postępowanie anestetyczne u chorych kwalifikowanych do terapii elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. *Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2007; 103–114.*
- Jarineshin H, Kashani S., Fekrat F, Vatankhah M, Golmirzaei J, Alimolaei E, Zafarpour H. Seizure Duration and Hemodynamic State during Electroconvulsive Therapy: Sodium Thiopental versus Propofol. *Glob J Health Sci.* 2016 Feb; 8(2): 126–131.
- 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: a randomized pilot study. *JECT* 2013; 29(3): 158–161.

22. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997; 84: 1127–1129.
23. Kamiński B. Premedykacja i znieczulenie ogólne (anestezja). W: Kostkowski W, Herman ZS (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom II. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007; 44–59.
24. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte Am Esch J. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 245–252.
25. 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.
26. Kucia K, Merk W. Stosowanie ketaminy w zabiegach elektrowstrząsowych. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49: 1255–1263.
27. Kumar A, Sharma DK, Mani R. A comparison of propofol and thiopentone for electroconvulsive therapy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28(3): 353–357.
28. Li J, Han B, Ma X, Qi S. The effects of propofol on hippocampal caspase-3 and Bcl-2 expression following forebrain ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res* 2010; 1356: 11–23.
29. 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.
30. Matteo RS, Nishitaten K, Pua EK, Spector S. Pharmacokinetics of d-tubocurarine in man: effect of an osmotic diuretic on urinary excretion. *Anesthesiology* 1980; 52(4): 335–338.
31. Mizrak A, Koruk S, Ganidagli S, Bulut M, Oner U. Premedication with dexmedetomidine and midazolam attenuates agitation after electroconvulsive therapy. *J Anesth.* 2009; 23: 6–10.
32. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613–618.
33. Narang P, Ivanovich F, Sarai SK, Lippmann S. Benefits of dexmedetomidine in management of post-ECT agitation. *J ECT.* 2017 Feb 8. doi: 10.1097/YCT.
34. Purtuloğlu T, Özdemir B, Erdem M, Deniz S, Balkç A, Ünlü G *et al.* Effect of propofol versus sodium thiopental on electroconvulsive therapy in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J ECT* 2013; 29: 37–40.
35. Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, Chłopocka-Woźniak M, Michalak M, Rosada-Kurasińska J *et al.* Ketamine anesthesia, efficacy of electroconvulsive therapy, and cognitive functions in treatment-resistant depression. *J ECT* 2016; 32(3): 164–168.
36. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Jarema M (red.). *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Gdańsk, 20015; 115–117.
37. Rybakowski J, Permoda-Osip A., Bartkowska-Śniatowska A. Ketamine augmentation rapie improves depression scores In inpatients with treatment – resistant bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017. DOI: 10.1080/13651501.2017.1297834.
38. Salehi B, Mohammadbegi A, Kamali AR, Taheri-Nejad MR, Moshiri I. Impact comparison of ketaminê and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with drug-resistant; double-blind randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth.* 2015; 18: 486–490.
39. Shah PJ, Dubey KP, Watti C, Lalwani J. Effectiveness of thiopentone, propofol and midazolam as an ideal intravenous anaesthetic agent for modified electroconvulsive therapy: A comparative study. *Indian J Anaesth.* 2010; 54(4): 296–301.
40. Ulbrich F, Eisert L, Buerkle H, Goebel U, Schallner N. Propofol, but not ketamine or midazolam, exerts neuroprotection after ischaemic injury by inhibition of Toll-like receptor 4 and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cell signaling. A combined in vitro and animal study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 670–680.
41. 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.
42. Wiśniewski KJ, Krzywotulski M, Bratkowska-Śniatkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Wpływ ketaminy zastosowanej podczas znieczulenia do elektrowstrząsów. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2015; 31: 169–176.
43. Widy-Tyszkiewicz E. Leki wpływające na mięśnie szkieletowe i przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W: Kostkowski W, Herman ZS (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Tom I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007; 428–434.
44. Wujtewicz M, Maciejewski D, Miziołek H, Fijałkowska A, Gazyński T, Knapik P *et al.* Zastosowanie deksmedetomidyny na oddziale intensywnej terapii dorosłych. *Anestezjologia Intensywna Terapija* 2013; 45(4): 253–260.
45. Xi H-J, Zhang T-H, Tao T, Song C-Y, Lu S-J, Cui X-G *et al.* Propofol improved neurobehavioral outcome of cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating Bcl-2 and Bax expression. *Brain Res* 2011; 1410: 24–32.
46. 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(1): 15–21.

