

Ketamiin raviresistentse depressiooni ravis. Haigusjuhu kirjeldus

Raine Pilli¹, Kaire Pakkonen²

Depressioon on sageli esinev psüühikahäire, mida seostatakse töövõimetus, invaliidsuse ja suremuse suure määraga. Depressiooni raviks on kasutusel erinevaid ravimeetodeid, nii farmakoloogilisi kui ka mittefarmakoloogilisi, kuid probleem on ravimite toime hilinenud algus. Paljudel patsientidel ei too ravi esimese valiku ravimitega oodatud paranemist ja ravimit tuleb vahetada. Sageli on tegemist raviresistentse depressiooniga. Raviresistentse depressiooni puhul on iga järgmise antidepressandi tõhusus väikse tõenäosusega. Viimastel aastakümnetel on aktiivselt otsitud uusi efektiivseid antidepressiivse toimega ravimeid. Mitmed uuringud ketamiiniga on näidanud kiiret antidepressiivset toimet ja seda ka patsientidel, kelle puhul senised ravivalikud ei ole osutunud efektiivseks.

Artiklis on kirjeldatud patsiendi lugu, kellel esines raviresistentne depressioon ja kes sai abi ketamiinravist.

46 aasta vanune naine pöördus perearsti soovitusel oktoobris 2013 psühhiaatri ambulatoorsele vastuvõtule. Tema peamised kaebused olid pidev väsimus, jõuetus, tujutus, kurvameelsus, rõõmutus, seesmine ärevus- ja pingetunne ning soovimatus inimestega suhelda. Depressioonile iseloomulikud vaevused olid tal ilmnunud esimest korda umbes 10 aastat tagasi.

Patsient oli töötanud tootmisettevõttes alamastme juhina kuni koondamiseni 2013. aasta augustis. Pärast koondamist oli talle tehtud mitmeid tööpakkumisi, mida ta ei olnud võtnud vastu, sest ei suutnud depressiivsuse tõttu tööle minna. Patsient oli olnud pikaajaseks kooselus, peres 2 täisealist tütar. Olulisi suhteprobleeme või psühhosotsiaalseid raskusi anamneesist ei ilmnunud. Tal ei esinenud ka alkoholi või muude sõltuvusainete tarvitamist.

Patsient oli pöördunud perearsti vastuvõtule väsimuse ja kurnatuse tõttu. Talle olid tehtud analüüsid ja uuringud, mis välistasid sagedasemad väsimuse somaatilised põhjused. Perearst oli alustanud antidepressiivset ravi fluoksetiiniga 20 mg päevas, kuid kõrvaltoimena ilmnis unisus, mis takistas ravimi võtmist.

Psühhiaater diagnoosis patsiendil mõõdukat depressiooni ning vahetas kõrvaltoimete tõttu fluoksetiini estsitalopraami vastu annuses 10 mg päevas. Kuu möödudes suurendati estsitalopraami annust 20 mg-ni

päevas, kuid sellest hoolimata depressioonile viitavad kaebused ei leevenenud, väsimus ja uimasus püsisid ühetaolisena. Kuna antidepressiivne ravi serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (fluoksetiin, estsitalopraam) oli väheefektiivne, määrati uue ravimina kahetoimeline serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor venlafaksiin suurenevas annuses kuni 150 mg päevas. 6 nädalat kestnud ravi järel püsis patsiendi enesetunne jätkuvalt depressiivne, ravitoime oli minimaalne, mistõttu raviskeemi lisati antidepressant bupropioon 150 mg päevas. Bupropioon lisati raviskeemi eesmärgiga saavutada dopaminergiline toime, kuna patsiendi põhikaebused olid psüühilise aktiivsuse, rõõmutunde ning motivatsiooni puudumine. Kuna järgneva 2 kuu jooksul patsiendi seisundis paranemist ei ilmnunud, ta kaebas jätkuvalt unisust, uimasust, apaatsust, soovimatust suhelda, rõõmutust ning huvi puudust, suunati ta esimest korda haiglaravile Pärnu haigla depressiooni ja ärevushäirete üksusesse.

Depressiooni raskusastme hindamiseks täitis patsient Becki depressiooniküsimustiku (BDI-II) ning emotsionaalse enesetunde küsimustiku (EEK-2). Becki depressiooniküsimustiku skoor oli 35 punkti ning EEK-2 depressiooni alaskaala summa 20 punkti ja asteenia alaskaala summa 16 punkti, mis viitasid raske depressiooni esinemisele.

Eesti Arst 2017;
96(11):675–678

Saabunud toimetusse:
05.12.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
10.11.2017
Avaldatud internetis:
21.12.2017

¹ Pärnu Haigla psühhiaatrikliinik,
² Pärnu Haigla anesthesioloogia-, operatiiv- ja intensiivraviteenistus

Kirjavahetajaautor:
Raine Pilli
raine.pilli@ph.ee

Võtmesõnad:
raviresistentne depressioon,
ketamiin

Haiglasviibimine kestis 28 päeva ja selle käigus esialgu suurendati eelnevalt määratud antidepressantide annuseid: venlafaksiini 225 mg-ni ja bupropiooni 300 mg-ni. Raviskeemi lisati ka agomelatiin 25 mg. Agomelatiini lisamise peamine eesmärk oli parandada une-ärkveloleku rütmi ning koostoimes teiste antidepressantidega soodustada depressiooni leevenemist. Määratud ravimite antidepressiivne efekt osutus väheseks, ka olulisi kõrvaltoimeid patsiendil ei ilmnenu.

Haiglaravi käigus asendati venlafaksiin esialgu veenisisesse klomipramiiniga kuni 75 mg, hiljem suukaudse klomipramiiniga 150 mg. Veenisisesse antidepressiivse ravi eesmärk oli välistada, et ravitoime puudumine on tingitud sellest, et patsient jätab suukaudsed ravimid võtmata ja seetõttu ei ole oodatavaid kõrvaltoimeid ega toimet.

Lisauuringutest tehti magnetresonants-tomograafia peaaugust ning uuringud ja analüüsid kasvajaliste protsesside ning endokriinhaiguste välistamiseks. Somaatiliste haiguste uuringud ja analüüsid olid kõrvalekalleteta, välja arvatud vereseerumi normaalväärtusest väiksem D-vitamiini sisaldus. Ravile lisati D-vitamiin 50 µg päevas.

Farmakoloogilise ravi puuduliku mõju tõttu lisati raviskeemi elekterkonvulsioonravi (EKR), mida tehti 5 protseduuri ning millel antidepressiivset raviefekti ei ilmnenu. Haiglaravil alustati ka kognitiivkäitumuslikku psühhoteraapiat (KKT), haiglas viibimise jooksul viidi läbi 6 raviseansi.

Haiglaravil viibimise käigus paranes vähesel määral päevane aktiivsus, patsient ei olnud enam terve päeva voodis, kuid subjektiivses enesetundes patsient erilisi muutusi ei märganud. Haiglaravilt lahkudes oli BDI-II skoor 29 punkti ning EEK-2 depressiooni alaskaala summa 15 punkti ja asteenia alaskaala summa 13 punkti.

Pärast haiglaravi jätkus psühhoteraapia KKT-meetodil ning antidepressiivne ravi järgmiste ravimitega: bupropioon 300 mg, klomipramiin 75 mg ja agomelatiin 25 mg.

Järgneva poole aasta jooksul ilmnus enesetunde mõningane positiivne dünaamika, paranes aktiivsus, unevajadus vähenes, patsient suutis teha päevaseid toimetusi ning esines spontaanselt naeratamist adekvaatse stiimuli vastusena. Samas ei suutnud

patsient jätkuvalt mõelda töölemineku ega suhelda inimestega pereringist väljaspool. Jaanuaris 2015 ilmnus psüühilises seisundis hoolimata regulaarsest toetusravist märgatav depressiivse sündroomi süvenemine. Ka enesehinnanguskaalade skoorid peegeldasid muutust: BDI-II 32 punkti ja EEK-2 depressiooni alaskaala summa 18 punkti ja asteenia alaskaala summa 16 punkti.

Kuna patsient oli kasutanud eelnevalt erineva toimemehhanismiga antidepressante toimivas raviannuses ja piisava aja jooksul ning raviefekt oli selgelt ebapiisav, siis tutvustati patsiendile alternatiivset depressiooni ravivõimalust ketamiiniga. Patsient andis raviks nõusoleku ning teist korda hospitaliseeriti ta Pärnu psühhiaatriakliinikusse märtsis 2015.

Ketamiini manustati patsiendile lahustatuna 250 ml füsioloogilises lahuses 40 minuti jooksul veenisisesi 5 korral 3 päeva järel. Esialgne ketamiini annus oli 20 mg (0,3 mg/kg), järgmine 25 mg (0,4 mg/kg) ja ülejäänud 30 mg (0,5 mg/kg). Ketamiini manustamise kõrval jätkus toetusravi eelnevalt määratud ravimitega. Ravimi manustamise ajal jälgiti patsiendi elulisi näitajad (vererõhk, saturatsioon, kardiomonitoring). Patsienti küsitleti ketamiini psühhomimeetiliste kõrvaltoimete suhtes. Patsient talus infusioone hästi, esimesel manustamiskorral esines kergel määral hõljumistunnet, järgnevatel kordadel enesetundes muutusi ei esinenud.

Depressiivne sümptomaatika leevenes kohe pärast esimest ketamiini infusiooni, patsiendi miimika elavnes, ta naeratas rohkem, nii väline ilme kui ka subjektiivne enesetunne olid rõõmsamad. Ravi käigus unevajadus normaliseerus, patsient ärkas puhanuna, valmisolek suhelda ja inimestega koos olla paranes. Kui enne oli patsient maganud ööpäevas 11–12 tundi ning hoolimata sellest tundnud end väsinuna, siis pärast ketamiini manustamist vähenes uneaeg 8–9 tunnini ning hommikul är gates oli ta väljapuhanum ning aktiivsem. Parane mist peegeldasid ka enesehinnanguskaalad: BDI-II 26 punkti ja EEK-2 depressiooni alaskaala summa 12 punkti ja asteenia alaskaala summa 10 punkti.

Patsient lahkus haiglaravilt osalise paranemisega, kuid senise antidepressiivse ravi efektiivsust arvestades siiski märgatava paranemisega. Haiglaravi järel

jätkas patsient medikamentoosset ravi bupropiooni (300 mg) ja agomelatiiniga (50 mg) ning psühhoterapiat KKT-meetodil. Tema tegutsemisaktiivsus oli märgatavalt paranenud, suveperioodil tegi ta eelnevate suvedega võrreldes oluliselt rohkem aiatööd, tundis enam huvi ümbritseva vastu. Ühtlasi rääkis patsient, et tunneb üle aastate jälle rõõmu. 2 kuud pärast ravi ketamiiniga oli BDI-II skoor 20 punkti ning EEK-2 depressiooni alaskaala summa 13 punkti ja asteenia alaskaala summa 10 punkti. Pärast haiglaravi püsis meeleolu ja aktiivsus ühel tasemel ilma tagasilangusteta vähemalt 6 kuu jooksul.

ARUTELU

Depressioon on sageli esinev psüühikahäire, mida seostatakse töövõimetuse, invaliidisuse ja suremuse suurenenud määraga. Depressiooni raviks on kasutusel erinevaid meetodeid, nii farmakoloogilisi kui ka mittefarmakoloogilisi, kuid probleemiks on ravimite toime hilinenud algus ning asjaolu, et kuni 35% patsientidest ei saa esimese valiku preparaadiga ravivastust (1).

Depressiooni, mis ei allu ravile 2 või enama antidepressandiga toimivas doosis ja piisava ajaga, defineeritakse raviresistentseks (2). Raviresistentse depressiooni puhul on tõenäosus, et järgmine antidepressiivne ravim toimet avaldab, väike. Viimastel aastakümnetel on aktiivselt otsitud uusi tõhusaid antidepressiivse toimega ravimeid. Mitmed uuringud ketamiiniga on näidanud kiiret antidepressiivset toimet ja seda ka patsientidel, kelle puhul senised ravivalikud ei ole osutunud efektiivseks (3).

Ketamiini kiire antidepressiivne toime on laiendanud võimalusi depressioonist tuleneva suitsidaalsuse ennetuses ning ravis. Uuringute järgi sureb 15% depressiooni-patsientidest suitsiidi tõttu ning võrreldes tavapopulatsiooniga on suitsiidrisk 25 korda suurem.

Ketamiin on N-metüül-d-aspartaadi (NMDA) glutamaadireseptori antagonist. Ketamiini poolestusaeg on 2 kuni 2,5 tundi. Ketamiin on kasutusel anesteetikumina põhiliselt lühiaegsete protseduuride valutustamisel. Anesteetilistes doosides ei tekita ketamiin hingamise ega südame funktsiooni häireid, kuid tema kasutamist piiravad psühhomimeetilised kõrvaltoimed nagu hallutsinatsioonid, aja ja kohataju muutused ning dissotsiatiivsed seisundid.

Ketamiini antidepressiivne toimemehhanism ei ole teada. Teiste NMDA-retseptorite antagonistidega ei ole kiiret antidepressiivset efekti õnnestunud saavutada, mistõttu arvatakse, et ketamiini antidepressiivsed toimed ei ole tingitud ainuüksi toimest NMDA-retseptorile (4). NMDA-retseptori antagonism on seotud glutamaadi sekretsiooni suurenemisega (5) ning o-amino-3-hüdroksü-5-metüül-4-isoksasool-propioonhappe (AMPA) retseptorite aktivatsiooni kasvuga. Loomkatsetega on näidatud, et AMPA-retseptorite aktivatsioonil on antidepressiivne toime (4, 6). Ketamiin mõjutab ka dopaminergilist ja serotonergilist süsteemi ning suurendab aju neurotroofse faktori (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF) sünteesi (4, 7, 8). Depressiivsetel patsientidel on leitud nii perifeerse kui ka tsentraalse BDNFi sisalduse vähenemist.

Kokkuvõttes on ketamiinil mitmeid farmakoloogilisi toimeid, kuid see, milline neist vastutab kiire antidepressiivse toime eest, ei ole praegu veel teada (9). Pärast 2000. aastat, kui esimest korda näidati juhuslikustatud topeltpimedas uuringus ketamiini kiiret antidepressiivset toimet, on järgnevate aastate jooksul avaldatud mitmeid uuringuid, mis kinnitavad ketamiini ühekordse annuse (0,5 mg/kg) antidepressiivset toimet nii unipolaarse kui ka bipolaarse depressiooni korral (10). 2016. aastal avaldatud uuringus (11) ilmnes, et ketamiini infusioonid doosis 0,5 mg/kg olid võrdse efektiivsusega, mis ei sõltunud sellest, kas neid manustati 2 või 3 korda nädalas. Seni puuduvad tõendus põhised andmed ketamiini antidepressiivse toime säilimise ning taluvuse kohta pikema perioodi vältel. Kuigi ketamiin ei ole registreeritud depressiooni ravimina ning seda ei ole seni mainitud üheski rahvusvaheliselt tunnustatud depressiooni ravijuhendis, kasutatakse seda mitmetes riikides suure suitsiidohuga raske depressiooniga patsientide ravis, kui muud ravimeetodid ei ole tulemust andnud.

Praegu on maailmas käigus mitmeid ravimiuuringuid, kus püütakse leida optimaalset lahendust ketamiini kasutamisel antidepressiivse vahendina (9). Suuri lootusi on pandud ketamiini intranasaalsele ravimvormile, kuna veenisiseste infusioonide manustamine on korralduslikult keeruline ning patsiendile ebamugav. Ketamiini psüh-

homimeetilised omadused soodustavad aine kuritarvitamist, mistõttu ketamiini antidepressandina kasutamisel tuleb meedikutel säilitada suurem ettevaatlikkus (9).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Treatment-resistant depression. A case report

Raine Pilli¹, Kaire Pakkonen²

In October 2013, a 46-year-old female patient presented for psychiatric consultation. She was diagnosed with major depression which had developed gradually in the past 10 years. She was treated in an out-patient unit with 3 different antidepressant drugs (fluoxetine, escitalopram, bupropion) at adequate dosages and duration with no antidepressive effect. The patient was admitted to hospital where additional investigations were done to exclude organic causes for depression. Treatment consisted of electroconvulsive therapy, combining antidepressant drugs (venlafaxin, bupropion, agomelatine) with different modes of action and cognitive behavioural psychotherapy. The effects of treatment were unsatisfactory and during the half-year period the depressive

syndrome worsened even further and she was rehospitalized for treatment with intravenous administration of ketamine. She received 5 intravenous ketamine (0.3–0.5 mg/kg of body weight) infusions administered over 40 minutes with a 3-day interval. A rapid onset of the antidepressant effect was seen and partial response was maintained over a 6-month period.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905–17.
2. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179–200.
3. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170:1134–42.
4. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, et al. Ketamine and other NMDA Antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950–66.
5. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007;27:11496–500.
6. McCloud TL, Caddy C, Jochim J, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011611.
7. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med* 2015;66:509–23.
8. Williams NR, Schatzberg AF. NMDA antagonist treatment of depression. *Curr Opin Neurobiol* 2016;36:112–7.
9. Freedman R. Further Investigation of Ketamine. *Am J Psychiatry* 2016;173:761–2.
10. Diamond PR, Farmery AD, Atkinson S, et al. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2014;28:536–44.
11. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:816–26.

¹ Psychiatry Department, Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia,
² Anaesthesiology, Operative and Intensive Care Service, Pärnu Hospital, Pärnu, Estonia

Correspondence to:
Raine Pilli
raine.pilli@ph.ee

Keywords:
treatment-resistant depression, ketamine

LÜHIDALT

Antikoagulantravi vähendab dementsusriski kodade virvendusarütmiaga patsientidel

Kodade virvendusarütmiat (KV) on ajuinfarkti tõsine riskitegur ja ravi antikoagulantidega vähendab neil haigetel oluliselt insuldiriski. Samuti on uuringutega näidatud, et KV suurendab ka dementsusriski. Vähe on andmeid selle kohta, kas antikoagulantravi on tõhus ka dementsusriski mõjutamiseks KV-haigetel.

Rootsis tehtud retrospektiivses kohortuuringus koguti

patsientide registrist andmeid aastatel 2006–2014 KVd põdenud 444 106 haige kohta, kel uuringusse arvamisel polnud kognitiivseid häireid. Neist 54,3%-le ei olnud määratud ravi antikoagulantidega. Uuringuperioodi vältel diagnoositi dementsus 26 210 haigel. Andmete analüüsil ilmses, et haigete rühmas, kes said antikoagulantravi, oli 29% võrra väiksem dementsusrisk võrreldes mitteravitutega. Dementsusriski vähendamisel olid ühtviisi tõhusad nii varfariin kui ka uued mitte-K-vitamiini sukaudsed antikoagulandid.

Uuringus selgus, et ainult 45%-le KV-haigetest Rootsis määratakse antikoagulantravi kuu möödudes KV esmasest diagnoosimisest. Tulemustest ilmneb, et kõigile KV-haigetele on kognitiivse võimekuse säilitamiseks otstarbekas määrata antikoagulantravi ja teha seda võimalikult vara pärast KV ilmnemist.

REFEREERITUD

Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx579.