

اثر کتامین در درمان بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی

فرزان خیرخواه^{۱*}، علی اکبر مقدم نیا^{۱(PhD)}،^{۲*} گویا طیبی^{۳(MD)}، علی بیژنی^{۴(MD)}، پویا طیبی^{۲(MD)}، عسکری صلواتی^{۳(MSc)}

۱- گروه اعصاب و روان دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- دانشگاه علوم پزشکی بابل

۴- مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۸۹/۲/۲۱، اصلاح: ۸۹/۵/۱۳، پذیرش: ۸۹/۷/۱۴

خلاصه

سابقه و هدف: اختلال افسردگی اساسی مجموعه ای از اختلالات شایع و مخرب روانی با اپیزودهای نسبتاً طولانی، تمایل زیاد به مزمن شدن، عود داشته و مسئول بسیاری از ناتوانیهای جسمی و روانی می باشد که شیوع آن در طول زندگی حدود ۱۹-۱۷ درصد می باشد. با توجه به بهبود بیماران مبتلا به افسردگی های مقاوم به درمان بدنبال تزریق تک دوز کتامین این مطالعه به منظور بررسی اثر کتامین در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه کارآزمایی بالینی به صورت نیمه تجربی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی بر اساس معیارهای DSM IV-TR که تحت درمان با تک دوز وریدی کتامین ۰/۵ mg/kg قرار گرفته اند انجام گردیده است. تمام بیماران قبل از تزریق دارو و در روزهای ۲، ۷ بعد از تزریق و پایان ماه اول و دوم تحت آزمون های ارزیابی شدت افسردگی همیلتون و بک قرار گرفتند و ملاک پاسخ به درمان با کتامین کاهش ۵۰٪ یا بیشتر نمره آزمونهای بک و همیلتون بود.

یافته ها: نتایج بدست آمده از دو آزمون همیلتون و بک نشان داد که میانگین نمره تست، همیلتون قبل تزریق ۲۸/۷۱±۹/۱۲، روز دوم ۲۰/۵۷±۱۰/۸۸ و روز هفتم ۱۶/۸۵±۱۰/۷۰ و تست بک قبل تزریق ۳۳/۲۸±۱۳/۹۶ روز دوم ۲۵/۰۵±۱۴/۱۰ و روز هفتم ۱۹/۷۱±۱۳/۴۰ بود که به طور معنی داری نسبت به زمان قبل از تزریق دارو کاهش یافته است ($p \leq 0.05$). همچنین این نتایج در حدود ۲۰٪ از بیماران در روز دوم و حدود ۴۰٪ از بیماران در روز هفتم بعد از تزریق کتامین بیش از ۵۰٪ کاهش داشته است. بهبود علایم افسردگی در این بیماران ارتباطی با سایر متغیرهای مورد بررسی از قبیل سن، جنس، وضعیت تاهل، محل سکونت، میزان تحصیلات و فصل تزریق آنها نداشته است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با تک دوز وریدی کتامین با توجه به تجویز آسان، تاثیر سریع و طول اثر مناسب آن در بیماران می تواند جایگزین مناسبی برای درمان فاز حاد بیماران مبتلا به افسردگی اساسی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: افسردگی اساسی، اختلالات خلق، کتامین، آنتاگونیست گیرنده NMDA

مقدمه

احساس گناه، بلا تصمیمی و افکار عود کننده مرگ یا خودکشی) را هم داشته باشد (۱). اختلال افسردگی در طی عمر از هر ۵ زن ۱ نفر و از هر ۱۰ مرد یک نفر را دچار می سازد و ۵٪ جمعیت در هر زمان از این اختلال رنج می برند این اختلال می تواند سبب افت عملکرد شدید شده و ناتوان کننده، عودکننده و گاهی مزمن باشد و با خطر ۱۵٪ خودکشی همراه است، بیشتر افراد را در سن جوانی و

اختلال افسردگی اساسی (Major Depressive Disorder, MDD) بدون سابقه ای از دوره های مانیا، مختلط یا هیپومانیا رخ می دهد. دوره افسردگی اساسی باید حداقل دو هفته طول بکشد و بیماری که دچار دوره افسردگی اساسی تشخیص داده می شود باید علاوه بر خلق افسرده و کاهش لذت لاقط چهار علامت (تغییرات اشتها و وزن، تغییرات خواب و فعالیت، فقدان انرژی،

این مقاله حاصل پایان نامه خانم گویا طیبی دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۳۵۹۴-۶

e-mail: drfarzankh@yahoo.com

بیماران قبل از تزریق، ۴۸ ساعت بعد از تزریق، پایان هفته اول، پایان ماه اول و پایان ماه دوم با تست های همیلتون و بک مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت عدم پاسخ به درمان در ۴۸ ساعت بعد از تزریق، پروتکل درمانی مناسب برای بیماران (دارو یا ECT) انجام شد.

آزمون های برآورد افسردگی:

مقیاس همیلتون (Hamilton): یکی از مقیاس های رایج در برآورد افسردگی می باشد که نوع ۱۷ سوالی آن بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد و از ۰ تا ۲ نمره برای هر سؤال در نظر گرفته می شود. برآوردها بر اساس مصاحبه بالینی با بیمار انجام میشود. مصاحبه گر پاسخ بیمار به سؤال های مربوط به احساس گناه، خودکشی، نحوه خوابیدن و سایر علایم افسردگی را ارزیابی می کند (۷). در نهایت براساس کل نمره آزمون میزان افسردگی (۷-۰ نرمال، ۸-۱۳ افسردگی خفیف، ۱۴-۱۸ افسردگی متوسط، ۱۹-۲۲ افسردگی شدید، ۲۳ و بالاتر از آن افسردگی بسیار شدید) تخمین زده می شود.

مقیاس بک (Beck): این تست توسط دکتر Auron T. Beck ارائه شد که شامل ۲۱ سؤال می باشد و برای هر سؤال از ۰ تا ۴ نمره در نظر گرفته می شود. برآوردهای این تست نیز بر اساس مصاحبه بالینی با بیمار انجام می شود و توسط پرسشگر مورد ارزیابی قرار می گیرد (۶). میزان افسردگی در این تست بر اساس کل نمره آزمون بیمار (۹-۰ نرمال، ۱۰-۱۸ افسردگی خفیف، ۱۹-۲۹ افسردگی متوسط، ۳۰-۶۴ افسردگی شدید، ۶۴ و بالاتر از آن افسردگی بسیار شدید) تخمین زده می شود. همچنین ملاک پاسخ مناسب بیماران به درمان با کتامین، کاهش ۵۰٪ یا بیشتر نمره آزمونهای فوق الذکر در نظر گرفته شده است. سپس یافته ها توسط آزمونهای آماری Paired T-Test، Chi-Square Test، Repeated Measurement Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی شامل ۳۶ نفر زن (۶۰٪) و ۲۴ نفر مرد (۴۰٪) که تحت درمان با داروی کتامین قرار گرفته بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سن افراد مورد مطالعه با در نظر گرفتن اینکه جوانترین فرد ۱۷ سال و مسن ترین بیمار ۶۴ ساله بودند، 37.65 ± 1.34 سال بوده است (جدول شماره ۱).

نتایج بدست آمده از بررسی نمرات دو آزمون همیلتون و بک کل بیماران نشان داد که میانگین نمرات در روزهای ۲ و ۷ بعد از تزریق کتامین به طور معنی داری نسبت به زمان قبل از تزریق دارو کاهش یافته است ($p \leq 0.05$) (جدول ۲). تنها ۳۱ نفر از کل بیماران در پیگیریهای بعدی در پایان ماه اول و دوم بعد از تزریق مورد ارزیابی توسط تستهای همیلتون و بک قرار گرفتند لذا نتایج در این عده به صورت جداگانه ارائه گردیده است. سایر موارد نیاز فوری به درمان با سایر روشها یا عدم مراجعه داشتند. از سوی دیگر نتایج بدست آمده از بررسی نمرات دو آزمون همیلتون و بک در ۳۱ بیماری که در کل زمانهای مقرر (۵ نوبت) جهت انجام تستهای مذکور مراجعه نمودند نشان داد که میانگین نمرات در ماه های اول و دوم بعد از تزریق کتامین نیز به طور معنی داری نسبت به زمان قبل از تزریق دارو کاهش یافته است ($p \leq 0.05$) (جدول شماره ۳).

میانسال (سالهای فعال زندگی) درگیر می نماید و مورتالیتیه و موربیدیتیه بسیار بالایی دارد (۲). امروزه روشهای متفاوتی برای درمان اختلال افسردگی اساسی مورد استفاده قرار می گیرد که از جمله می توان به درمان های شناختی - رفتاری (Cognitive Behavioral Therapy, CBT)، دارو درمانی با داروهای ضد افسردگی و (Electroconvulsive Therapy, ECT) اشاره کرد. یکی از داروهایی که در این زمینه مورد توجه قرار گرفته کتامین می باشد. کتامین که یک بیهوش کننده داخل وریدی است، حالتی به نام بیهوشی انفکاک (Dissociative Anesthesia) ایجاد میکند که ویژگیهای آن کاتاتونی، فراموشی و اثر ضد دردی بدون فقدان واقعی هوشیاری می باشد و بدلیل ویژگیهای تحریک کننده روانی (Psychoactive) اغلب مورد سوء مصرف قرار می گیرد (۳). اخیراً شواهدی از بهبود بیماران مبتلا به افسردگی های مقاوم به درمان بدنبال تزریق تک دوز کتامین گزارش شده که به دنبال آن بهبودی در کمتر از ۲ ساعت ایجاد شده و حدود ۷ روز نیز ادامه یافته است (۴).

در طی نیم قرن گذشته، مدت زمان نسبتاً طولانی اثر داروهای ضد افسردگی (حداقل ۲ تا ۴ هفته) و عدم تحمل بیماران در طی این دوره و در نتیجه عدم پذیرش درمان موجب شده تا محققین بدنبال روشهای درمانی دیگری برای افسردگی اساسی که سریعتر بر روی بیماران موثر واقع گردند، باشند. در همین راستا کتامین به عنوان دارویی که می تواند در درمان بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نقش بسزایی داشته باشد و حتی در بعضی از موارد به جای الکتروشوک نیز مورد استفاده قرار گیرد مورد توجه می باشد.

لذا این مطالعه با توجه به تجویز آسان و وجود شواهدی مبنی بر اثر نسبتاً سریع کتامین در درمان افسردگی و با در نظر گرفتن مشکلات درمانهای رایج نظیر مدت زمان نسبتاً طولانی اثر داروها، ایجاد مقاومت دارویی و عوارض ناشی از الکتروشوک درمانی و سایر درمانهای موجود با هدف بررسی اثر کتامین در درمان اختلالات افسردگی اساسی طراحی گشته است.

مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی به صورت نیمه تجربی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل و با رعایت کامل اصول امانت داری و حفظ اسرار بیماران به همراه اخذ رضایت بر روی ۶۰ نفر از بیمارانی که بطور تصادفی ساده انتخاب و بر اساس معیار DSM IV-TR مبتلا به افسردگی اساسی بودند (۱۵) و در اپیزود افسردگی قرار داشتند، انجام شد. افراد مبتلا به اختلال روانپزشکی جدی تر (اختلال دو قطبی ۱ و ۲، سیکلوتایمی، سایکوز، وسواس، اسکیزوفرنی، وابستگی و یا ترک مواد، اختلال شخصیت و اختلالات جسمانی (بیماری تیروئید، دیابت، فشار خون بالا، سکته مغزی، جراحی مغز، اختلالات کلاژن واسکولر و غیره) ایجاد کننده افسردگی وارد مطالعه نشدند. هیچ یک از بیماران در حال مصرف هیچ داروی ضد افسردگی در ماه گذشته نبودند.

این افراد تحت مصاحبه بالینی توسط روانپزشک و انجام تستهای استاندارد همیلتون و بک قرار گرفتند (۷ و ۶). سپس برای هر یک از بیماران یک نوبت کتامین با دوز ۰/۵ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن وریدی تزریق شد. تمام بیماران بمدت یک ساعت در اتاقی ثابت و آرام در بخش روانپزشکی بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل تحت نظر و کنترل علائم حیاتی قرار گرفتند.

نسبت کاهش میانگین نمرات آزمونهای همیلتون و بک در روز ۲ و ۷ بعد از تزریق کتامین نشان داد که تزریق تک دوز کتامین توانسته است در روز دوم تقریباً ۳۰٪ و در روز ۷ تقریباً ۴۵٪ نمره آزمونها را کاهش دهد. حدود ۲۰٪ از بیماران در روز دوم و حدود ۴۰٪ آنها در روز هفتم بعد از تزریق دارو به درمان با کتامین پاسخ مناسب داده اند. سایر نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر هیچ رابطه ای بین جنسیت، وضعیت تاهل، محل سکونت، میزان تحصیلات و فصل تزریق دارو با پاسخ بیماران به درمان با کتامین که مستلزم کاهش ۵۰٪ یا بیشتر نمرات آزمونهای همیلتون و بک در بیماران در زمانهای مختلف می باشد را نشان نداد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان داد که تزریق تک دوز داروی کتامین به صورت کاملاً معنی داری توانسته است شدت افسردگی بیماران در طی دو روز اول بعد از تزریق بکاهد و تا حدود یکماه بعد نیز ادامه یابد. بطوریکه حدود ۲۰٪ بیماران در روز دوم و حدود ۴۰٪ آنها در روز هفتم بعد از تزریق کتامین پاسخ مناسب به درمان داده اند. در سایر موارد هم که میزان کاهش نتایج آزمونها بیش از ۵۰٪ نبود، اما سیر نزولی این کاهش از لحاظ آماری کاملاً معنی دار بوده است. در مطالعه ای که توسط kudoh و همکارانش انجام شد و هفتاد بیمار مبتلا به افسردگی اساسی در دو گروه مختلف از نظر داروهای مورد استفاده برای بیهوشی جهت عمل جراحی تقسیم گردیدند. علاوه بر داروهای ایزوفلوران و نیتروس اکسید که در تمام بیماران استفاده گردید در یک گروه سی و پنج نفری برای ایجاد بیهوشی از پروپوفول، فنتانیل و کتامین و در گروه دیگر فقط از پروپوفول و فنتانیل استفاده گردید، نتایج بدست آمده از بررسی شدت افسردگی بیماران بعد از عمل جراحی نشان داد که دوز کم کتامین استفاده شده در گروه اول توانسته است از شدت افسردگی بیماران در مقایسه با گروه دیگر بکاهد (۸). این یافته که در تأیید نتایج حاصل از مطالعات قبلی انجام شده در رابطه با استفاده از کتامین به عنوان یکی از داروهای مورد استفاده در بیهوشی بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند نشان می دهد که کتامین می تواند اثر ضد افسردگی قابل توجه ای ایجاد نماید و با توجه به خصوصیات فارماکولوژیک داروی کتامین که یک آنتاگونیست قوی گیرنده های NMDA می باشد توجیه می گردد.

بطوریکه مشخص گردید MK-801 که یک آنتاگونیست غیر رقابتی و یا Ap7 که آنتاگونیست رقابتی گیرنده NMDA می باشند هم اثر ضد افسردگی مشابه ای را از خود نشان می دهند (۹). این درحالی است که MK-801 اثرات هیپنوتیک مشابه کتامین را ایجاد نمی کند (۱۰) و یا حتی در مورد خود کتامین در مطالعه ای که توسط Stone و همکاران در رابطه با تعیین مکانیسم ایجاد علائم مثبت و منفی ناشی از کتامین، شبیه به آنچه در بیماران اسکیزوفرن مشاهده می گردد به انجام رسید، اعلام گردید که علائم منفی ناشی از مصرف کتامین از طریق مهار مستقیم رسپتور NMDA توسط کتامین ایجاد میشود در صورتی که علائم مثبت احتمالاً از یک مسیر نوروبیوشیمیایی نامشخص دیگر حاصل می گردد (۱۱). بنابراین ملاحظه میگردد که در توجیه اثر مشاهده شده از کتامین نمی توان آن را صرفاً مربوط به اثر آن بر روی گیرنده های NMDA دانست. مشخص گردید که کتامین بطور کاملاً معنی داری باعث بهبود افسردگی در بیماران گروه اول در مقایسه با گروه دارونما شده است و این

جدول شماره ۱. فراوانی و درصد فراوانی افراد مورد مطالعه از نظر

وضعیت تاهل، جنس، محل زندگی، سطح سواد و فصل تزریق

متغیر	تعداد(%)
جنس	
مرد	۲۴ (۴۰)
زن	۳۶ (۶۰)
وضعیت تاهل	
مجرد	۱۲ (۲۰)
متاهل	۴۸ (۸۰)
محل زندگی	
روستا	۳۳ (۵۵)
شهر	۲۷ (۴۵)
سطح سواد	
بی سواد	۳ (۵)
ابتدایی	۱۹ (۳۱/۷)
راهنمایی	۸ (۱۳/۳)
دیپلستان	۳ (۵)
دیپلم	۱۶ (۲۶/۷)
فوق دیپلم	۱ (۱/۷)
لیسانس	۱۰ (۱۶/۷)
فصل تزریق	
بهار	۱۰ (۱۶/۷)
تابستان	۱۷ (۲۸/۳)
پائیز	۱۸ (۳۰)
زمستان	۱۵ (۲۵)

جدول شماره ۲: تغییرات نمره آزمون همیلتون و بک در روز ۲ و ۷

بعد از تزریق کتامین در بیماران مورد مطالعه

p-value	Mean±SD	همیلتون	بک
۰/۰۰۰	۲۰/۵۷±۱۰/۸۸	قبل از تزریق کتامین	روز ۲
۰/۰۰۰	۱۶/۸۵±۱۰/۷۰	روز ۷	
۰/۰۰۰	۲۵/۰۵±۱۴/۱۰	قبل از تزریق کتامین	روز ۲
۰/۰۰۰	۱۹/۷۱±۱۳/۴۰	روز ۷	

جدول شماره ۳: تغییرات نمره آزمون همیلتون و بک ۳۱ نفر از

بیماران در زمانهای مختلف بعد از تزریق کتامین در بیماران مورد

مطالعه (روز ۲، ۷، ۳۰، ۶۰)

p-value	انحراف معیار±میانگین نمره آزمون در زمانهای مختلف	همیلتون	بک
۰/۰۰۰	۱۸/۴۵±۱۰/۷۶	روز ۲	
۰/۰۰۰	۱۵/۲۹±۱۰/۱۰	روز ۷	
۰/۰۰۰	۱۲/۱۲±۸/۷۸	روز ۳۰	
۰/۰۰۰	۱۱/۱۹±۸/۹۰	روز ۶۰	
۰/۰۰۰	۲۳/۳۸±۱۴/۵۰	روز ۲	
۰/۰۰۰	۱۸/۷۴±۱۴/۰۷	روز ۷	
۰/۰۰۰	۱۶/۱۲±۱۴/۴۶	روز ۳۰	
۰/۰۰۰	۱۴/۴۱±۱۴/۳۳	روز ۶۰	

در هفتم بعد از تزریق کتامین ایجاد شده است، حاکی از آن است که احتمالاً اثر ضد افسردگی کتامین در بیماران مختلف متفاوت می باشد. با توجه به اینکه نیمه عمر اثر کتامین حدود دو ساعت و برای نورکتامین حدود پنج ساعت می باشد و متابولیت های ثانویه آن هم حدود ۷ تا ۱۰ برابر اثر کمتری نسبت به کتامین دارند (۲۳) این مساله به طور کامل قابل توجیه نمی باشد. اما از آنجایی که کتامین علاوه بر آنکه یک آنتاگونیست قوی گیرنده NMDA می باشد، با درجات کمتری هم تمایل به اتصال به گیرنده های اپیوئیدی μ و فعالیت آنتاگونیستی نسبتاً ضعیف نسبت به ناقلین دوپامین دارد (۲۴) می توان چنین استنباط نمود که این ترکیبات متصل شونده به گیرنده NMDA توانایی بالقوه تاثیر بر خلق از طریق اثرات ثانویه آنها بر سیستم های منوآمینوژیک (۲۵) و اپیوئیدی (۲۶) را دارند. در جدیدترین تحقیقات کتامین اثر سریع خود را روی راپاماسین که باعث افزایش سیکنال پروتئین سیناپسی و افزایش تعداد و عملکرد سیناپسهای جدید در کورتکس فرونتال موش می شود، اعمال می نماید این عملکرد کتامین عکس اثر کاهش دهنده سیناپسها در اثر استرسور در پستانداران می باشد (۲۷).

بنابراین چنین به نظر می رسد که از نظر تئوریک کتامین می تواند نقش مهمی را در درمان اختلالات افسردگی به ویژه فرم شدید و تهدید کننده حیات آنها که نیاز به مداخله فوری همانند استفاده از الکتروشوک درمانی دارند، ایفا نمایند. در این راستا مطالعه حاضر به خوبی نشان داده است که کتامین به سرعت می تواند اثرات درمانی مناسب را ایجاد نماید و حتی تا مدت حدود یکماه اثر درمانی خود را باقی نگه دارد. اما با توجه به اینکه در اواخر ماه دوم بتدریج دوام اثر کتامین رو به کاهش بود و از آنجایی که افسردگی یک بیماری دوره ای می باشد لذا این خود دلیل دیگری بر شروع درمانهای ضد افسردگی بعد از تزریق کتامین می باشد چراکه امکان عود بیماری در آینده وجود دارد. لذا می توان با توجه به اثرات سریع، سهولت تجویز و عوارض قابل چشم پوشی (این دوز از کتامین) درمان ترکیبی مشتمل بر استفاده از کتامین همراه با درمان های نگه دارنده مرسوم را به عنوان پروتکل جدید درمانی جهت بهبود علائم ناشی از افسردگی های شدید توصیه نمود، که البته جهت بررسی این فرضیه نیاز به تحقیقات بیشتر در گروه های بزرگتر به همراه دارو نما (گروه کنترل) می باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از اعضای محترم شورای پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، همکاران و پرسنل محترم بخش روانپزشکی بیمارستان شهید یحیی نژاد، خانم سلیمانیان، آقای مطهری که هر یک نقش بسزایی در انجام این مطالعه ایفا نمودند و همچنین از تمامی بیمارانی که این فرصت را فراهم آوردند تا بتوانیم گامی دیگر در جهت رفع مشکلات ایشان برداریم صمیمانه تقدیر و تشکر می گردد.

بهبودی نه تنها در طی ۱۱۰ دقیقه اول بعد از تزریق مشخص گردید بلکه تا یک هفته نیز بطور معنی داری ادامه داشت (۴). نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر که در تائید با نتایج بدست آمده از مطالعه Zarate است نشان می دهد که تک دوز کتامین می تواند به سرعت باعث بهبود افسردگی در بیماران شود. بطوریکه که این میزان در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی مانند بوپروپیون که بعد از گذشت هشت هفته از درمان حدود ۶۲٪ و برای مهار کننده اختصاصی بازجذب سروتئین حدود ۶۳ درصد و برای ونلافاکسین حدود ۶۵ درصد بهبودی ایجاد می کنند بسیار شگفت آور است. بر خلاف اثر فوق العاده ایی که تزریق تک دوز کتامین به عنوان آنتاگونیست قوی گیرنده NMDA در مطالعه حاضر در درمان افسردگی اساسی نشان داد، در برخی مطالعات قبلی چنین اثری از آنتاگونیست هایی با تمایل ضعیف تر تا متوسط به گیرنده NMDA مانند ممانتین که به صورت خوراکی تجویز می گردد، دیده نشد (۱۴). این مساله نشان می دهد که شاید علاوه بر لزوم استفاده از آنتاگونیست هایی با تمایل بالا به گیرنده NMDA برای ایجاد اثر ضد افسردگی، تجویز دارو به صورت وریدی هم به عنوان مساله مهم دیگری مطرح می باشد.

از سوی دیگر از نظر فارماکولوژیک کتامین بر خلاف ممانتین تمایل بالاتری به گیرنده NMDA دارد و اثر مهارتی آن نسبتاً آهسته تر ایجاد می گردد ثانیاً اثر متفاوت آنها در بستن کانال های موثر در روند تاثیر دو دارو به صورت بسته شدن کامل توسط کتامین در مقایسه با بسته شدن نسبی توسط ممانتین (۱۵) و همچنین تاثیر انتخابی کتامین بر روی زیر واحدهای خاصی از گیرنده NMDA مثل AMPA نسبت به ممانتین (۱۶-۱۸) می تواند توجیه گر اختلاف اثر ضد افسردگی مشاهده شده در مطالعات قبلی باشد. همانطور که قبلاً هم بیان شد اثر کتامین بر AMPA در نهایت باعث افزایش سطح مغزی BDNF می گردد (۱۹). این ماده در پلاسمای خون افراد افسرده بطور قابل ملاحظه ای در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است (۲۰). لذا چنین بنظر می رسد که اثرات سریع ضد افسردگی کتامین وابسته به تحریک رسپتور AMPA باشد چرا که اثرات ضد افسردگی این دارو که خود آنتاگونیست گیرنده NMDA می باشد از طریق افزایش تحریک زیر گروه AMPA گیرنده گلوتمات اعمال می شود (۲۱).

در مطالعه ایی که توسط Berman و همکارانش انجام شد نیز اثر سریع کتامین مشاهده گردید و گزارش کردند که نتیجه آزمون همیلتون چهار نفر از هشت بیمار تحت مطالعه در مدت سه روز بعد از تزریق کتامین حدود ۵۰٪ یا بیشتر کاهش داشته است (۲۲). از سوی دیگر در مطالعه Zarate و همکاران در روز اول بعد از تزریق کتامین حدود ۷۱٪ از بیماران پاسخ کامل نشان دادند و حدود ۲۹٪ هم وارد فاز Remission شده بودند (۴). با مقایسه نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر که نشان میدهد، کاهش نتایج ۵۰٪ یا بیشتر آزمونهای بکار رفته در این مطالعه در حدود ۲۰٪ از بیماران در روز دوم و حدود ۴۰٪ از آنها

Effect of Ketamine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder

F. Kheirkhah (MD)^{1*}, A.A. Moghadamnia (PhD)², G. Tayebi (MD)³, A. Bijani (MD)⁴,
P. Tayebi (MD)³, A. Salavati (MSc)³

1. Department of Psychiatries, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Department of Pharmacology & Physiology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci;12(4); Oct-Nov 2010

Received: May 11th 2010, Revised: Aug 4th 2010, Accepted: Oct 6th 2010.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Major depressive disorder is a common and destructive mental disorder with relatively long episodes, high tendency to be chronic and recurrence, and responsible for many physical and mental disabilities that has the lifetime prevalence of about 17% to 19%. With regard to the improvement of non responder patients to routine treatment following a single dose injection of ketamine, this study was done to investigate the effect of ketamine on patients with major depressive disorder (MDD).

METHODS: This clinical trial study (semi-experimental design) was performed on 60 patients with MDD according to DSM IV-TR criteria. A single intravenous dose of ketamine (0.5 mg/kg) was given to the patients. Depression level of all patients was assessed before injection, on the days 2 and 7 after injection of ketamine and at the end of 1st and 2nd months based on Beck and Hamilton Depression Scale. Criteria for response to treatment with ketamine was reduction of 50% or greater in Hamilton and Beck scores.

FINDINGS: The results showed that mean score for Hamilton test before injection, on the days 2 and 7 after injection was 28.71 ± 9.12 , 20.57 ± 10.88 and 16.85 ± 10.70 , respectively and mean score for Beck test before injection, on the days 2 and 7 after injection was 32.28 ± 13.96 , 25.05 ± 14.10 and 19.71 ± 13.40 , respectively that significantly decreased as compared to before injection ($p < 0.05$). The results of the scores decreased over 50% in about 20% of patients on the second day and 40% on the seventh day after injection of ketamine. Improving symptoms of depression in these patients was not associated with other variables such as age, sex, marital status, residence place, education level and season of injection.

CONCLUSION: With regard to easy administration, rapid effect and appropriate duration of action of intravenous single dose of ketamine in patients with MDD, it can be a good alternative for acute phase treatment of major depression.

KEY WORDS: Major depressive disorders, Mood disorders, Ketamine, NMDA receptor antagonist.

*Corresponding Author;

Address: Department of Psychiatries, Shahid Yahyanejad Hospital, Babol, Iran

Tel: +98 111 2223594-6

E-mail: drfarzankh@yahoo.com

References

1. Sadock B, Sadock V. Synopsis of psychiatry, 10th ed, Philadelphia, Lippincott Co 2007; pp: 527,559.
2. Sadok B, Sadock V, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins Co 2009; pp: 1629,1647.
3. Trevor A, White P. General anesthetics. In: Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 10th ed. New York, McGraw-Hill 2007; pp: 396.
4. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 2006;63(8):856-64.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text revision (DSM-IV-TR). 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2000; pp: 167-209.
6. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1974;7:151-69.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
8. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. Anesth Analg 2002; 95(1):114-18.
9. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. Eur J Pharmacol 1990;185(1):1-10.
10. Kelland MD, Soltis RP, Boldry RC, Walters JR. Behavioral and electrophysiological comparison of ketamine with dizocilpine in the rat. Physiol Behav 1993;54:547-554.
11. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, et al. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy: a [(123)I]CNS-1261 SPET study. Psychopharmacology (Berl) 2008;197(3):401-8.
12. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. J Clin Psychiatry 2001;62(11):869-77.
13. Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. J Clin Psychiatry 2005;66(8):974-81.
14. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. Am J Psychiatry 2006;163(1):153-5.
15. Bolshakov KV, Gmiro VE, Tikhonov DB, Magazanik LG. Determinants of trapping block of N-methyl-d-aspartate receptor channels. J Neurochem 2003;87(1):56-65.
16. De Vry J, Jentsch KR. Role of the NMDA receptor NR2B subunit in the discriminative stimulus effects of ketamine. Behav Pharmacol 2003;14(3):229-35.
17. Maler JM, Esselmann H, Wiltfang J, et al. Memantine inhibits ethanol-induced NMDA receptor up-regulation in rat hippocampal neurons. Brain Res 2005;1052(2):156-62.
18. Narita M, Yoshizawa K, Nomura M, Aoki K, Suzuki T. Role of the NMDA receptor subunit in the expression of the discriminative stimulus effect induced by ketamine. Eur J Pharmacol 2001;423(1):41-6.
19. Alt A, Nisenbaum ES, Bleakman D, Witkin JM. A role for AMPA receptors in mood disorders. Biochem Pharmacol 2006;71(9):1273-88.
20. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. Biol Psychiatry 2008;64(6):527-32.
21. Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. Biol Psychiatry 2008;63(4):344-52.

22. Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):351-4.
23. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(2):106-18.
24. Eide PK, Stubhaug A, Breivik H, Oye I. Reply to S.T. Meller: Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain* 1997;72(1-2):289-91.
25. Lindefors N, Barati S, O'Connor WT. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in rat medial prefrontal cortex. *Brain Res* 1997;759(2):205-12.
26. Wong CS, Cherng CH, Luk HN, Ho ST, Tung CS. Effects of NMDA receptor antagonists on inhibition of morphine tolerance in rats: binding at mu-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996;297(1-2):27-33.
27. Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effect of NMDA antagonists. *Science* 2010;329(5994):956-64.