



งานศึกษานำร่องประสิทธิภาพของการใช้ยาเคตามีน ร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยที่มี ภาวะซึมเศร้า

Effect of Ketamine Plus Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment of Major Depressive Episode: A Pilot Study

ธัญญา วิชัยโกศล*, พิชัย อธิฐสกุล*, วรีณี เล็กประเสริฐ**

Tanya Vichaikosol*, Pichai Ittasakul*, Varinee Lekprasert**

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

** ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

** Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเปรียบเทียบกับ การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอย่างเดียวในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและโรคอารมณ์สองขั้ว

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ double-blind randomized control trial ในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าและโรคอารมณ์สองขั้ว ที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในหอผู้ป่วยใน ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี จำนวน 12 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองได้รับยาเคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า 7 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่รับการักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียว 5 ราย ประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการซึมเศร้าก่อนการรักษาและหลังการรักษาครั้งที่ 1 ครั้งที่ 3 และทุกๆ ครั้งจนสิ้นสุดการรักษาโดยใช้ Montgomery-Asberg depression scale (MADRS) รวมถึงบันทึกการเปลี่ยนแปลง hemodynamic และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา

ผลการศึกษา พบว่าอาการซึมเศร้าในกลุ่มทดลองลดลงหลังการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าครั้งที่ 3 มากกว่ากลุ่มควบคุม ($p=0.047$) และอัตราการหายจากโรคในกลุ่มทดลองเมื่อรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าไปแล้ว 6 ครั้งสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p=0.048$) และไม่พบความแตกต่างของ hemodynamic ระหว่างทำการรักษา และผลข้างเคียง

สรุป การใช้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้าช่วงแรกแต่ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ณ จุดสิ้นสุดการรักษา

คำสำคัญ เคตามีน การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า ภาวะซึมเศร้า

Corresponding author: พิชัย อธิฐสกุล

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2560; 62(1): 83-94

ABSTRACT

Objective : To assess the efficacy of ketamine plus electroconvulsive therapy (ECT) compare with ECT alone for treatment of major depressive episode in major depressive disorder and bipolar disorder

Method : A double-blind randomized control trial was conducted between July 2015 to July 2016. Subjects included patients with major depressive episode who received inpatient ECT at department of psychiatry, Ramathibodi Hospital, Bangkok. Twelve patients were randomized into 2 groups, the experimental group received ketamine 0.5 mg/kg plus ECT (n =7) and control group received ECT alone (n =5). Montgomery-Asberg depression scale (MADRS) was used to assess depressive symptoms at baseline, after first ECT, after third, then after three consecutive ECTs until the end of treatment. Hemodynamic changes and adverse events were recorded.

Results : MADRS score of experimental group had greater decrease than control group after third ECT evaluation ($p=0.047$). Remission rate after sixth ECT evaluation in experimental group was higher than control group ($p=0.048$). No statistical significance between control and experimental group was detected in hemodynamic changes and adverse events.

Conclusion : Intravenous injection of ketamine 0.5 mg/kg plus ECT could accelerate the effect of ECT in depressive patients during the initial phase. But ketamine injection does not increase the effect of ECT at the end of treatment.

Keywords : ketamine, electroconvulsive therapy (ECT), major depressive episode

Corresponding author: Pichai Ittasakul

J Psychiatr Assoc Thailand 2017; 62(1): 83-94

บทนำ

ในช่วงปี ค.ศ. 1940 ค้นพบว่าการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้า และมีหลายงานวิจัยยืนยันว่าการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้ามีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าเหนือกว่ายาต้านเศร้า¹⁻³ การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าจึงถูกนำมาใช้รักษาภาวะซึมเศร้าที่มีอาการรุนแรงหรือภาวะซึมเศร้าที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทั้งในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) และโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีอัตราการหาย (remission rate) จากโรคร้อยละ 80-90⁴ และให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่มีอาการซึมเศร้าเช่นกัน^{1,3,5} โดยมีอัตราการตอบสนอง (response rate) ประมาณร้อยละ 75¹ แม้ว่ายังไม่ทราบกลไกของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอย่างแน่ชัด แต่เชื่อว่าการเกิดจากผลต่อระบบประสาทส่วนกลางต่างๆ เช่น hormone, neuropeptides, neurotrophic factor และ neurotransmitters ชนิดต่างๆ กลไกหนึ่งที่ถูกนำเสนอคือการทำให้เกิดการเพิ่มของเซลล์ประสาท (neurogenesis) ในสมองส่วน hippocampus การศึกษาหนึ่งพบว่าการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าทำให้การทำงานของระบบประสาทในสมองส่วน hippocampus ดีขึ้น และช่วยเพิ่มขนาด hippocampus ซึ่งสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้าที่ลดลง⁶⁻⁸

เคตามีนเป็นยาออกฤทธิ์ยับยั้ง N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ซึ่งคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้เป็นยาระงับความรู้สึก มีงานวิจัยพบว่ายาเคตามีนสามารถลดอาการซึมเศร้าและมีผลข้างเคียงไม่รุนแรง⁹⁻¹¹ โดยลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและโรคอารมณ์สองขั้ว

ในช่วง 1-7 วันหลังจากได้รับยาเคตามีน¹¹ เนื่องจากเคตามีนจะไปเพิ่มการทำงานของ brain derived neurotrophic factor (BDNF) ในสมองและยับยั้งการทำงานของ mammalian target of rapamycin (mTOR) ทำให้การทำงานของเซลล์ประสาทดีขึ้น^{12, 13} ส่วนผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ผลข้างเคียงทางจิตเวช เช่น transient perceptual disturbances, dissociation, dysphoria, euphoria หรือ anxiety ผลข้างเคียงทางร่างกาย เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ความดันโลหิตสูงและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น¹² ดังนั้นการให้ยาเคตามีนรวมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าน่าจะมีประโยชน์ในการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าให้ตอบสนองได้เร็วขึ้น

จากงานวิจัยพบว่าการใช้ยาเคตามีนในการระงับความรู้สึกสำหรับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าทำให้ระยะเวลาในการชักนานขึ้นมากกว่าการใช้ยาโพรโพโฟล (propofol) และหากใช้เคตามีนเป็นยาระงับความรู้สึกรวมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอาจทำให้อาการซึมเศร้าลดลงเร็วขึ้น¹⁴ แต่ก็มีงานวิจัยที่พบว่าการใช้ยาเคตามีนรวมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้า¹⁵ จากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis หนึ่งที่มีผู้ที่มีภาวะซึมเศร้าจำนวน 182 ราย พบว่าการใช้ยาเคตามีนรวมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าไม่ได้ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าสูงขึ้น¹⁶ ส่วนผลข้างเคียงของการใช้ยาเคตามีนรวมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าจะทำให้เกิดภาวะสับสน ภาวะเสียการรับรู้เวลาสถานที่บุคคล และภาวะสับสนเฉียบพลันมากขึ้น แต่ไม่ได้ทำให้เกิดความวิตกกังวล ภาวะความดันโลหิตสูง หรือการเปลี่ยนตัวของอารมณ์^{11, 16}

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าผลการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้ายังไม่เป็นที่แน่ชัด และจากองค์ความรู้ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาครั้งนี้เพื่อศึกษาข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเปรียบเทียบกับ การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียวในการรักษาภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและโรคอารมณ์สองขั้วเพื่อดูความเป็นไปได้ของการรักษาด้วยไฟฟ้าร่วมกับการให้ยาเคตามีนในอนาคต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตามหนังสือเลขที่ 2558/359 เลขที่โครงการรหัส ID 06-58-22

ประชากรที่ศึกษา

ผู้เข้าร่วมศึกษาได้แก่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ณ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีในช่วงเดือนกรกฎาคม 2558 ถึง กรกฎาคม 2559 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ มีอายุ 18-70 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) หรือโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) ที่กำลังมีอาการอยู่ในช่วงซึมเศร้า (major depressive episode) และแพทย์พิจารณาให้การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัยจากผู้วิจัย และให้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยอย่างเต็มใจ และมีเกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิต (psychotic disorder) มีความบกพร่องทางสติปัญญา มีโรคสมองเสื่อม มีความผิดปกติทางอารมณ์จากโรคทางกาย มีประวัติใช้ยา

หรือสารเสพติด มีโรคความดันโลหิตสูง มีโรคทางกายรุนแรงที่ทำให้ไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้และผู้ที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการจับสลากที่ถูกเตรียมไว้ล่วงหน้า คือ กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน กลุ่มที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอย่างเดียว กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนจะได้ยาเคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในแต่ละครั้ง โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลไม่ทราบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยจัดอยู่ในกลุ่มใด

การรักษา

หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับไทโอเพนทอล (thiopental) 2-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นยาสลบแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับยา succinylcholine ในขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เพื่อคลายกล้ามเนื้อ การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าใช้เครื่อง Spectrum 5000Q (Mecta, Portlan, Oreg) โดยใช้ brief pulse wave และวางขั้วไฟฟ้าแบบ right unilateral หรือ bilateral การกำหนดปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ใช้จะทำหลังจากการ titrate หา seizure threshold ในครั้งแรกโดยใช้ปริมาณไฟฟ้าเป็น 6 เท่าของ seizure threshold สำหรับการวางขั้วไฟฟ้าแบบ right unilateral และ 1.5 เท่าสำหรับการวางขั้วไฟฟ้าแบบ bilateral ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ การประเมินระยะเวลาในชักทำโดยใช้การสังเกตการกระตุกของกล้ามเนื้อโดยใช้ cuff technique และการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองในแต่ละครั้งของการรักษาผู้วิจัยจะทำการบันทึกปริมาณกระแสไฟฟ้าที่ใช้ ระยะเวลาในการชัก การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และผลข้างเคียงจากการรักษาสำหรับการพิจารณาการหยุดรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า แพทย์ผู้รักษาจะพิจารณาหยุดการรักษาเมื่อผู้ป่วยหายจากอาการซึมเศร้าหรือถึง plateau effect แล้ว

การประเมิน

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการประเมินยืนยันการวินิจฉัยโดยใช้ The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), version 5 ฉบับภาษาไทยโดยผู้ประเมินเป็นนักจิตวิทยา 2 คนที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ การสุ่มและกระบวนการรักษา

primary outcome คือ การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการซึมเศร้าซึ่งวัดจากค่าเฉลี่ยที่ลดลง (mean difference) ของคะแนนที่ประเมินได้จาก Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) ฉบับภาษาไทย ก่อนได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า หลังการรักษาครั้งแรก หลังการรักษาครั้งที่ 3 จากนั้นจะประเมินหลังการรักษาทุก 3 ครั้งจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา และในการประเมินแต่ละครั้งจะทำภายใน 24 ชั่วโมงหลังเสร็จสิ้นการรักษาผู้วิจัยได้ทำการเปรียบเทียบความน่าเชื่อถือของผู้ประเมิน (inter-rater reliability) โดยใช้สถิติ คือ intraclass correlation coefficient มีค่า = 0.97 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) คือ มีคะแนน MADRS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับคะแนนก่อนได้รับการรักษา และอัตราการหาย (remission rate) จากโรคคือ มีคะแนน MADRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10

นอกจากนี้ยังมีการประเมินเพื่อวัด secondary outcomes ได้แก่ค่าเฉลี่ยที่ลดลงของคะแนนในหัวข้อความคิดฆ่าตัวตาย ความแตกต่างของระยะเวลาในการชักทั้งที่สังเกตได้จากการกระตุ้นของกล้ามเนื้อ และการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองจำนวนครั้งของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าที่ผู้ป่วยได้รับคะแนน mini-mental state examination (MMSE-Thai 2002) ก่อนและหลังได้รับการรักษา และการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ได้แก่ ความดันโลหิต อัตราการ

เต้นของหัวใจหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในแต่ละครั้ง นอกจากนี้ยังมีการบันทึกผลข้างเคียง (adverse effects) ที่เกิดขึ้นจากการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในแต่ละครั้งด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 21 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continuous variable) ที่มีการกระจายตัวแบบปกติจะเปรียบเทียบโดยใช้ independent t-test และตัวแปรที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติจะเปรียบเทียบโดยใช้ non-parametric test (Kruskal-Wallis test, Wilcoxon signed rank และ Mann-Whitney U test) ตัวแปรชนิด categorical เปรียบเทียบโดยใช้ chi-square และ Fisher's exact test ทั้งนี้จะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p < 0.05$

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 12 ราย ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มโดย 5 รายอยู่ในกลุ่มควบคุม และ 7 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไประหว่าง 2 กลุ่มพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอาชีพ ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะมีอัตราการว่างงานและเกษียณสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน ($\chi^2=8.9$, $df=3$, $p=0.03$) แต่ไม่พบความแตกต่างในความรุนแรงของอาการซึมเศร้า คะแนนในหัวข้อความคิดฆ่าตัวตายจากแบบประเมิน MADRS และข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ตัวแปร	กลุ่มควบคุม (5 ราย) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ได้ยา ketamine (7 ราย) จำนวน (ร้อยละ)	chi-square	df	P value
เพศหญิง	4 (80)	4 (57.1)	0.7	1	0.576
การวินิจฉัยโรค					
- โรคซึมเศร้า	4 (80)	6 (85.7)	0.1	1	1
- โรคอารมณ์สองขั้ว	1 (20)	1 (14.3)			
สถานภาพสมรส					
- โสด	2 (40)	2 (28.6)	0.2	1	1
- สมรส	3 (60)	5 (71.4)			
การศึกษา					
- ประถมศึกษา	1 (20)	-	2.4	4	0.663
- มัธยมศึกษา	-	1 (14.3)			
- อนุปริญญา	1 (20)	1 (14.3)			
- ปริญญาตรี	2 (40)	4 (57.1)			
- สูงกว่าปริญญาตรี	1 (20)	1 (14.3)			
อาชีพ					
- ว่างาน	2 (40)	-	8.9	3	0.03*
- พนักงานเต็มเวลา	-	5 (71.4)			
- เจ้าของธุรกิจ	-	1 (14.3)			
- เกษียณ	3 (60)	1 (14.3)			
เคยได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้ามาก่อน	1 (20)	1 (14.3)	0.1	1	1
มีโรคร่วมทางกาย	3 (60)	3 (42.9)	0.3	1	1
	Mean±SD (Median)	Mean±SD (Median)	Mann Whitney U		P value
อายุ (ปี)	52.7 ± 18.8 (63.4)	43.0 ± 11.6 (42)	-	-	0.465**
อายุที่เริ่มป่วย (ปี)	48.6 ± 19.5 (60.2)	41.0 ± 11.5 (41.3)	-	-	0.465**
ระยะเวลาที่ป่วย (ปี)	4.1 ± 2.2 (3.7)	2.0 ± 1.6 (1.9)	-	-	0.123**
คะแนน MADRS ก่อนเริ่มการรักษา	28.0 ± 6.0 (30)	30.4 ± 10.8 (28)	-	-	0.935**
คะแนนความคิดฆ่าตัวตาย ก่อนเริ่มการรักษา	2.0 ± 2.4 (2)	2.6 ± 2.0 (2)	-	-	0.505**
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	60.0 ± 10.9 (61.1)	60.0 ± 11.4 (63)	-	-	0.935**

*p<0.05; **Mann-Whitney U test

2. การเปลี่ยนแปลงของอาการซึมเศร้า

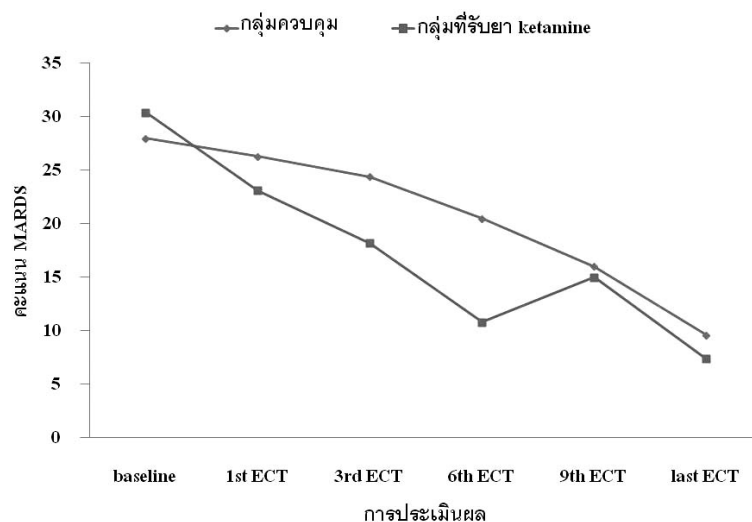
หลังจากประเมินคะแนน MADRS พบว่าเมื่อสิ้นสุดการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีการลดลงของคะแนนรวมและคะแนนในหัวข้อความคิดฆ่าตัวตาย ความแตกต่างของการลดลงของคะแนนรวมของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่าง

นัยสำคัญทางสถิติหลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในครั้งที่ 3 (p=0.047) โดยกลุ่มที่ได้ยาเคตามีนมีการลดลงของคะแนนรวมมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างนี้หลังจากการได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในครั้งที่ 6 (p=0.05) จนสิ้นสุดการรักษา (p=0.744) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคะแนนรวมของ MADRS และค่าเฉลี่ยของคะแนน MADRS ที่ลดลงในแต่ละครั้งของการรักษา

การประเมินผล	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของคะแนน MADRS			ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของคะแนน MADRS ที่ลดลง		
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มที่ได้รับยา ketamine	p	กลุ่มควบคุม	กลุ่มที่ได้รับยา ketamine	p
ก่อน ECT (n = 12)	28.0 ± 6.0 (30)	30.4 ± 10.8 (28)	0.935	-	-	-
หลัง ECT ครั้งที่ 1 (n = 12)	26.0 ± 7.0 (28)	23.1 ± 13.4 (24)	0.567	2.0 ± 2.4 (0)	7.3 ± 6.2 (8)	0.101
หลัง ECT ครั้งที่ 3 (n = 10)	24.4 ± 6.2 (22)	18.2 ± 8.4 (18)	0.206	3.6 ± 6.5 (0)	16.8 ± 10.4 (12)	0.047*
หลัง ECT ครั้งที่ 6 (n = 9)	20.5 ± 8.7 (19)	10.8 ± 11.5 (10)	0.085	7.5 ± 8.2 (7)	24.2 ± 11.3 (23)	0.05
หลัง ECT ครั้งที่ 9 (n = 4)	16.0 ± 5.3 (14)	15	0.655	10.0 ± 5.3 (8)	31	0.18
หลัง ECT ครั้งที่ 12 (n = 4)	10.7 ± 8.3 (8)	10	0.655	15.3 ± 9.2 (10)	36	0.157
หลัง ECT ครั้งที่ 15 (n = 3)	8.0 ± 8.5 (8)	12	1.0	16.0 ± 0 (16)	34	0.157
หลัง ECT ครั้งที่ 18 (n = 2)	4	14	0.317	26.0 ± 0 (26)	32	0.317
หลัง ECT ครั้งสุดท้าย (n = 12)	9.6 ± 8.9 (4)	7.4 ± 4.9 (10)	0.803	18.4 ± 8.3 (18)	23.0 ± 11.7 (23)	0.774

*p<0.05; ECT = Electroconvulsive therapy; MADRS = Montgomery–Asberg Depression Rating Scale



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของคะแนน MADRS ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยา Ketamine

เมื่อเปรียบเทียบคะแนนในหัวข้อความคิดฆ่าตัวตายก่อนเข้ารับรักษาจนถึงสิ้นสุดการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของคะแนนในหัวข้อความคิดฆ่าตัวตายของทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อสิ้นสุดการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าพบว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 80 และ 85 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=0.1, df=1, p=1.0$) และมีอัตราการหายจากโรคร้อยละ 60 และ 85.7 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($\chi^2=0.1, df=1, p=0.523$) แต่อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ได้ยาเคตามีนมีอัตราการหายจากโรค (ร้อยละ 80) สูงกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 0) อย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในครั้งที่ 6 ($\chi^2=5.8, df=1, p=0.048$)

3. จำนวนครั้งของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า และระยะเวลาในการชัก

ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของจำนวนครั้งของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 10.8 ± 6.2 (12) ครั้งและ 6.3 ± 5.7 (6) ครั้ง ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=10.5, Z=-1.2, p=0.237$) ผู้เข้าร่วมวิจัย 9 ราย (ร้อยละ 75) ถูกยุติการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเนื่องจากหายจากอาการซึมเศร้ามี 2 ราย (ร้อยละ 16.7) ที่ถูกยุติการรักษาด้วยไฟฟ้าเนื่องจากตอบสนองต่อการรักษาและถึง plateau effect แล้ว (1 รายอยู่ในกลุ่มควบคุมถูกยุติหลังการรักษาครั้งที่ 6 และ 1 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้ยาเคตามีนถูกยุติหลังการรักษาครั้งที่ 18) และมี 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ถูกยุติการรักษาเนื่องจากไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียง คือ คลื่นไส้อาเจียนตั้งแต่ครั้งแรกของการรักษา

สำหรับระยะเวลาในการชัก ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของระยะเวลาในการ

กระตุ้นของกล้ามเนื้อของกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 35.2 ± 13.0 (42.2) วินาทีและ 41.6 ± 17.1 (40.3) วินาทีตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=17, Z=-0.1, p=0.935$) ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของระยะเวลาในการชักเมื่อประเมินจากคลื่นไฟฟ้าสมองของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 53.7 ± 20.5 (56.8) วินาทีและ 58.7 ± 26.0 (54.2) วินาทีตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=17, Z=-0.1, p=0.935$)

4. การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic

ขณะก่อนการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 147.8 ± 39.0 (133.9) มิลลิเมตรปรอท และ 122.9 ± 14.8 (118.3) มิลลิเมตรปรอทตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=9.5, Z=-1.3, p=0.193$) ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 87.8 ± 29.6 (74.7) มิลลิเมตรปรอทและ 76.8 ± 9.8 (71.7) มิลลิเมตรปรอทตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=14.5, Z=-0.5, p=0.626$) และค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน คือ 96.0 ± 31.3 (96.8) ครั้งต่อนาทีและ 82.7 ± 16.4 (88.3) ครั้งต่อนาทีตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=12, Z=-0.9, p=0.372$) แต่อย่างไรก็ดีไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว และอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน

5. ผลข้างเคียง (adverse effects)

จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 12 ราย มีจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 91.6) ที่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ 8 ราย (ร้อยละ 66.7) คลื่นไส้อาเจียน 7 ราย (ร้อยละ 58.3) ความดันโลหิตสูง 4 ราย (ร้อยละ 33.3) ภาวะสับสนหลังชัก 4 ราย (ร้อยละ 33.3) ชัก 4 ราย (ร้อยละ 33.3) ดังแสดงในตารางที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนมีแนวโน้มที่จะคลื่นไส้อาเจียน 6 ราย (ร้อยละ 85.5) มากกว่ากลุ่มควบคุม 1 ราย (ร้อยละ 20) ($\chi^2=5.2, df=1, p=0.072$)

ส่วนการประเมิน cognitive function โดยใช้คะแนน MMSE พบว่า เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ค่ามัธยฐาน) ของคะแนน MMSE ของกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนลดลง 0.6 ± 1.5 (0) คะแนน และ 0.1 ± 1.1 (0) คะแนนตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Mann-Whitney $U=16.5, Z=-0.2, p=0.864$)

วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคตามีนในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้ามีส่วนช่วยให้อาการซึมเศร้าลดลง และหายจากโรคได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียวโดยเฉพาะตั้งแต่ครั้งที่ 3 ของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า และผลนี้จะค่อยๆ ลดลงหลังจากการรักษาครั้งที่ 6 (รูปที่ 1) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Loo และคณะ¹⁷ และ Okamoto และคณะ¹⁴ ที่พบว่า การให้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าจะช่วยให้อาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา ยิ่งไปกว่านั้นผลการศึกษายังสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานถึงการออกฤทธิ์ของ

ยาเคตามีนในการรักษาอาการซึมเศร้าซึ่งจะออกฤทธิ์เป็น rapid onset¹⁸⁻²⁰ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Abdallah และคณะ¹⁵ ที่ทำการศึกษาแบบ double-blind randomized control trail โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองที่ได้ยาเคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอย่างเดียวแล้วพบว่า การให้ยาเคตามีนไม่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้าเช่นเดียวกับการศึกษาของ Kuscus และคณะ²¹ ที่ศึกษาเปรียบเทียบผู้ที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าโดยแบ่งผู้เข้าร่วมออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มแรกได้รับยา thiopental 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมกลุ่มที่สองได้รับยาเคตามีน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและกลุ่มที่สามได้รับยาเคตามีน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับยา thiopental 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าไม่มีความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงของอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม แต่เนื่องจากในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนน้อย ทำให้ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่ายาเคตามีนจะช่วยเพิ่มความเร็วในการตอบสนองต่อการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า และเป็นประเด็นสำคัญที่สามารถนำไปศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตสำหรับกลไกของยาเคตามีนที่ช่วยให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเร็วขึ้น เชื่อว่าอาจเกิดจากปัจจัย 2 ประการคือ การให้ยาเคตามีนเข้าทางหลอดเลือดดำ ซึ่งก่อนหน้านี้เคยมีการศึกษาพบว่า การให้ยาด้านเศร้ากลุ่ม tricyclic ทางหลอดเลือดดำก็จะช่วยให้ฤทธิ์ในการรักษาอาการซึมเศร้าเร็วขึ้นเช่นกัน^{22,23} และการเสริมฤทธิ์การรักษาโรคซึมเศร้าด้วยการออกฤทธิ์เป็น NMDA receptor antagonist⁹⁻¹¹

นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างในเรื่องของจำนวนครั้งของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างไรก็ดีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนมีแนวโน้มที่จำนวนครั้งของการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียว และไม่พบความแตกต่างของ

ระยะเวลาในการชักทั้งที่วัดจากการชักเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อและคลื่นไฟฟ้าสมอง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Salehi และคณะ²⁴ และ Loo และคณะ¹⁷ แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Kuscus และคณะ²¹ ซึ่งพบว่าระยะเวลาในการชักจะสั้นกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนและ Abdallah และคณะ¹⁵ ซึ่งพบว่าระยะเวลาของการชักเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนและที่จุดสิ้นสุดของการรักษาพบวาคะแนน MADRS อัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการหายจากโรคของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอาจเนื่องมาจากการพิจารณาหยุดการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าของผู้ป่วยแต่ละราย จะหยุดก็ต่อเมื่อหายจากอาการซึมเศร้า หรือถึง plateau effect แล้ว

จากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic เช่น ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจในขณะทำการรักษาด้วยไฟฟ้าระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีน และไม่ได้รับยาเคตามีนซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Salehi และคณะ²⁴ ที่พบว่ายาเคตามีนจะทำให้ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและขณะหัวใจคลายตัวเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งผลการรักษาที่แตกต่างกันนี้อาจเป็นเพราะในการศึกษาของ Salehi และคณะ²⁴ ใช้ขนาดของยาเคตามีนสูงกว่า (0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ในการศึกษานี้ซึ่งใช้เคตามีนขนาดต่ำกว่า (0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม)

ส่วนผลข้างเคียงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนมีแนวโน้มจะเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่าแต่อย่างไรก็ตามผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถทนต่อผลข้างเคียงดังกล่าวได้และอาการที่เกิดขึ้นเป็นเพียงชั่วคราว หายภายใน 2 ชั่วโมงหลังเสร็จสิ้นการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า นอกจากนี้จากการประเมิน cognitive function โดยใช้คะแนน MMSE ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของ MMSE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนและกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kranaster และคณะ²⁵ ที่พบว่า

คะแนน MMSE ของผู้ที่ได้รับยาเคตามีนเป็นยาสลบในการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าไม่ลดลง

จุดแข็งของการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ เป็นการศึกษาแบบ double-blind randomized control trial และมีข้อจำกัด ได้แก่ การมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนน้อยซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถหาความแตกต่างในตัวแปรต่างๆ ได้นอกจากนี้การประเมินผู้เข้าร่วมวิจัยหลังจากได้รับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าในแต่ละครั้ง ถึงแม้จะมีการกำหนดว่าต้องประเมินภายใน 24 ชั่วโมงแรก แต่การประเมินในช่วงเวลาที่แตกต่างกันอาจส่งผลถึงคะแนนของ MADRS และ MMSE ที่แตกต่างกันได้

สรุป

จากการศึกษานี้พบว่าการใช้ยาเคตามีน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาในช่วงแรก แต่ไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ณ จุดสิ้นสุดการรักษา และมีผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนได้ในอนาคตอาจมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลการรักษาภาวะซึมเศร้าในระยะยาวของกลุ่มที่ได้รับยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า โดยใช้จำนวนประชากรมากขึ้น เพื่อวัดประสิทธิภาพของการใช้ยาเคตามีนร่วมกับการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้าได้ชัดเจนขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ และภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณพยาบาล เจ้าหน้าที่ในห้องฟักฟื้นหลังการผ่าตัด อาคารศูนย์การแพทย์สิริกิติ์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี คุณภัทรพร วิสาจันทร์ และคุณสุดาวรรณ จุลเกตุ ที่ช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhager TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012; 14: 146-50.
2. Perugi G, Medda P, Zanello S, Toni C, Cassano GB. Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul* 2012; 5: 18-24.
3. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 41-51.
4. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
5. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Malt UF, Oedegaard KJ, et al. The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment-resistant bipolar disorder depression. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1306-13.
6. Abbott CC, Jones T, Lemke NT, Gallegos P, McClintock SM, Mayer AR, et al. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e483.
7. Abbott CC, Lemke NT, Gopal S, Thoma RJ, Bustillo J, Calhoun VD, et al. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. *Front Psychiatry* 2013; 4: 10.
8. Holtzmann J, Polosan M, Baro P, Bougerol T. ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect. *Encephale* 2007; 33(4 Pt 1): 572-8.
9. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015; 30: 152-63.
10. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 178-84.
11. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015; 45: 693-704.
12. Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1344: 66-77.
13. 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.

14. Okamoto N, Nakai T, Sakamoto K, Nagafusa Y, Higuchi T, Nishikawa T. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia. *J ECT* 2010; 26: 223-7.
15. Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B, Sanacora G, Ostroff R. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012; 28: 157-61.
16. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: Efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* 2015; 62: 23-30.
17. 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(1-3): 233-40.
18. Bobo WV, Voort JL, Croarkin PE, Leung JG, Tye SJ, Frye MA. Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. *Depress Anxiety* 2016; 33: 698-710.
19. Malhi GS, Byrow Y, Cassidy F, Cipriani A, Demyttenaere K, Frye MA, et al. Ketamine: stimulating antidepressant treatment? *BJPsych Open* 2016; 2: e5-e9.
20. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-64.
21. Kuscu OO, Karacaer F, Biricik E, Gulec E, Tamam L, Gunes Y. Effect of ketamine, thiopental and ketamine-thiopental combination during electroconvulsive therapy for depression. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015; 43: 313-7.
22. Malhotra S, Santosh PJ. Loading dose imipramine--new approach to pharmacotherapy of melancholic depression. *J Psychiatr Res* 1996; 30: 51-8.
23. Sallee FR, Vrindavanam NS, Deas-Nesmith D, Carson SW, Sethuraman G. Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 668-73.
24. Salehi B, Mohammadbeigi A, Kamali AR, Taheri-Nejad MR, Moshiri I. Impact comparison of ketamine and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with drug-resistant; a double-blind randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth* 2015; 18: 486-90.
25. Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, Sartorius A. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 575-82.