Úvod

Racemický ketamin je směsí pravotočivého (R-ketamin) a levotočivého (S-ketamin) ketaminu. Na rozdíl od S-ketaminu, který byl schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu rezistentní deprese jako přídatná léčba rezistentní depresivní poruchy (1), je podání racemického ketaminu v této indikaci off-label postupem (2, 3). Robustní antidepresivní efekt racemického ketaminu byl mnohokrát replikován a potvrzen i v metaanalýze (4). Recentní randomizovaná studie (n = 403) dokonce prokázala jeho noninferioritu v porovnání s elektrokonvulzivní terapií u pacientů s rezistentní nepsychotickou depresí (5). Dosud žádný lék nemá specifickou indikaci pro léčbu sebevražedných myšlenek. Protože 90 % pacientů se suicidálními ideacemi trpí duševní poruchou, předpokládá se, že s úspěšnou léčbou duševního onemocnění odezní sebevražedné myšlenky. Jednoznačná data ve prospěch psychofarmak v redukci suicidálních myšlenek a redukci sebevražd existují pouze pro lithium v léčbě bipolární afektivní poruchy a pro léčbu klozapinem v rámci schizofrenie (6). Efekt antidepresiv na suicidální ideace a sebevražednost je stále předmětem diskuzí, ale spojené analýzy dat z registračních studií FDA (Úřadu pro potraviny a léky v USA) poukazují na zvýšené riziko sebevražedných pokusů při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem a méně spolehlivě také pro spáchání sebevražd dospělých (7).

Evidence pro antisuicidální efekt racemického ketaminu

Podobně rychlý jako antidepresivní efekt intravenózního (i. v.) ketaminu byl i antisuicidální efekt jedné dávky i. v. ketaminu ve srovnání s komparátorem ve 4 z 5 studiích s dávkou 0,5 mg/kg použitou u pacientů s depresí (8, 9). Tento efekt byl částečně nezávislý na antidepresivním efektu ketaminu. Dvě studie s opakovanou aplikací intranasálního esketaminu nebyly v potlačení suicidálních myšlenek u pacientů s depresivní poruchou efektivnější než placebo (10, 11). V jedné metaanalýze (15 studií, n = 572) byl zjišťován antisuicidální efekt jedné i. v. dávky ketaminu 0,5 mg/kg aplikované v infuzi během 30–45 minut u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání s kontrolou (nejčastěji to byla infuze fyziologického roztoku nebo midazolamu). Po 4 hodinách od infuze byla zjištěna významná redukce skóre suicidálních ideací vyjádřená jako standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) -0,51 (95% interval jistoty (-1,00, -0,03)), který přetrvával do 72 hodin po infuzi. Časy mezi 12 a 24 h po aplikaci: SMD = -0,63, 95% CI = [-0,99, -0,26]; mezi 24 a 72 hodinami po aplikaci: SMD = -0,57, 95% CI = (-0,99, -0,14), ale ne později (12). V jiné studii přetrvával antisuicidální efekt jedné aplikace i. v. ketaminu 0,5 mg/kg ve srovnání s midazolamem u pacientů s rezistentní depresivní poruchou (TRD) 5 dní, což bylo kratší dobu, než byl efekt antidepresivní (13). Pro trvalejší antisuicidální efekt je nutná opakovaná aplikace ketaminu, což ukázala následující otevřená studie. Šest aplikací ketaminu i. v. 0,5 mg/kg v průběhu 2 týdnů vedlo ke kumulativnímu snížení suicidálních ideací u pacientů s TRD (14). Chen et al. (15) porovnával akutní antisuicidální efekt ketaminu a intranasálního esketaminu po 4–6 h a 24 h od aplikace v metaanalýze. Racemický ketamin měl velký efekt detekovaný po 4–6 hodinách (Cohenovo d = 1,16, 95% CI: 0,50–1,81) i 24 hodinách (Cohenovo d = 0,96, 95% CI: 0,48–1,44), zatímco (intranasální) esketamin měl malou až střední velikost účinku po 4–6 hodinách (Cohenovo d = 0,26, 95% CI: 0,09–0,44) respektive po 24 hodinách (Cohenovo d = 0,30, 95% CI: 0,13–0,47).

V jedné studii byl studován akutní transdiagnostický antisuicidální efekt po i. n. podání racemického ketaminu v dávce 40 mg (n = 15) a placeba (n = 15) u pacientů akutně přijatých z důvodu suicidálních ideací (16). U skupiny léčené ketaminem byl zjištěn významný pokles v položce sebevražednosti i celkové škály deprese (škála deprese dle Montgomeryho a Åsbergové, MADRS) po 4 hodinách od aplikace ve srovnání s placebem. Remise suicidálních ideací (MADRS-sebevražedné myšlenky = 0) byla dosažena významně častěji (u 80 % pacientů) než po užití placeba (u 33 %) po 4 hodinách od aplikace. Nežádoucí účinky byly hlášeny častěji při léčbě ketaminem po 1 hodině od aplikace, avšak výsledky nebyly významně odlišné od placeba a po 2 hodinách nebyly pozorovány. V jiné dvojitě-slepé, placebem kontrolované studii byl sledován antisuicidální a antidepresivní efekt jedné dávky i. n. racemického ketaminu v dávce 50 mg (n = 17) a placeba (n = 11) u pacientů s unipolární či bipolární depresivní poruchou se závislostí i bez závislosti na alkoholu. Zatímco jedna dávka ketaminu měla významný antidepresivní efekt, antisuicidální efekt nebyl zjištěn (17). U jedinců s komorbidní závislostí na alkoholu byl však zjištěn trend k vyššímu antisuicidálnímu účinku (17).

Americká firma Seelos Therapeutics vyvinula nasální aplikátor, který plní racemickým ketaminem (90 mg) a uskutečnila otevřenou studii fáze 2 s opakovanou aplikací (celkem 5× během 15 dní) u 17 pacientů s depresivní poruchou a hrozícím suicidiem (18). Redukce deprese byla detekována na škále MADRS a suicidality na Sheehenově škále suicidality (STS) po 1, 16 i 29 dnech. Stejná firma uskutečnila dvojitě slepou, placebem kontrolovanou klinickou studii typu 2 u pacientů s depresivní poruchou a hrozícím suicidiem (19). Do studie vstoupilo 147 pacientů, kterým byl aplikován intranasálně ketamin 90 mg (5 aplikací) 2× týdně po dobu 15 dní nebo placebo (obojí přidáno ke standardní péči). Po 4 i 24 hodinách od i. n. aplikace ketaminu došlo ve srovnání s placebem k významnému poklesu v STS. Tento efekt byl udržen dalšími aplikacemi až do 16. dne studie. Antidepresivní efekt na škále MADRS byl významně vyšší po ketaminu po 4 h od aplikace, ale ne po 24 hodinách a dále byl významně vyšší po ketaminu po opakovaných aplikacích 16. den studie. Firma Seelos Therapeutics připravuje ve stejné indikaci dvojitě-slepou placebem kontrolovanou klinickou studii typu 3 s podáním intranasálního ketaminu.

Případová studie

47letá absolventka pedagogické i právnické fakulty byla hospitalizována v Národním ústavu duševního zdraví (NÚDZ) pro periodickou depresivní poruchu se sebevražednými ideacemi.

Pacientka od 15 let trpí migrénou. V minulosti nárazově užívala triptany, které však vedly k opakovaným stenokardiím. V roce 2015 byla proto vyšetřována pro bolest na hrudi pro podezření na akutní ischemickou chorobu srdeční, která byla pomocí koronarografie vyloučena s tím, že bolesti na hrudi byly vysvětleny vazospazmy po triptanech. Současně jí byla zjištěna incipientní koronární ateroskleróza a byl jí implantován intrakoronární stent. Pacientka je nositelkou Leydenské mutace a mutace methylentetrahydrofolátreduktázy (MTHFR). Přes jasná kardiální rizika a komplikace nebylo možné triptany vysadit, proto byla v roce 2016 indikována k neurochirurgické operaci, kdy jí byl zaveden okcipitální stimulátor pro léčbu migrenózní bolesti. Pro pouze parciální efekt stimulace byla zahájena v roce 2022 biologická