

## ANTIDEPRESIVNÍ ÚČINKY KETAMINU

Horáková, A., Plášilová, L., Zuntychová, T., Škopková, M.

- Přes existenci velkého množství terapeutických nástrojů pro léčbu Depresivní poruchy (**Major Depressive Disorder**; MDD), 1/3 pacientů stále neodpovídá účinně na doposud recenzovaná antidepresiva (Rush et al., 2006).
- TRD: „**Treatment Resistant Depression**:“ *Pacient(ka) s MDD neodpovídá na léčbu minimálně dvěma molekulárně různými typy antidepresiv* (SSRIs, SNRIs, trycicklická antidepresiva apod.; Pandarakalam, 2018).
- Nová potenciální účinná látka pro léčbu TRD (1. studie na lidech: Berman et al., 2000): **ketamin** (kombinace S- a R-ketaminu), NMDA receptorový antagonist (využití v animálních modelech schizofrenie; Olney, Newcomer & Farber, 1999).
- Ketamin může modulovat receptory neurotransmiterů, které jsou zásadní ze stran neuroplasticity, neurogeneze a regulace nálady (Lee, Della Selva, Liu, & Himelhoch, 2015). Jedná se zejm. o glutamát (Sanacora, et al., 2017).
- Vedlejší účinky: anestetické, psychomimetické, halucinace, denní snění, akutní změny v kognitivních funkcích (Frohlich & Van Horn, 2014). Doprovázené možnou ospalostí, závratěmi, zhoršenou koordinací a rozmazaným viděním (Wan et al., 2014).
- Esketamin (izomer S-ketaminu) v USA již povolen pro léčbu TRD, nasální sprej (U. S. Food and Drug Administration, 2019).
- Ketamin -> stále ještě ve fázi klinického testování
- Předměty výzkumných otázek: efektivita, frekvence užívání, dávkování, způsob dávkování, dlouhodobé účinky, dopad na kognitivní funkce
- **Ketamin**: rapidní a silný antidepresivní efekt (snížení rizika suicidality, korekce špatné nálady, pocitu bezmocnosti)
- Trvání efektu ketaminu od 4h do 7 dní po jeho podání (Coyle & Laws, 2015).

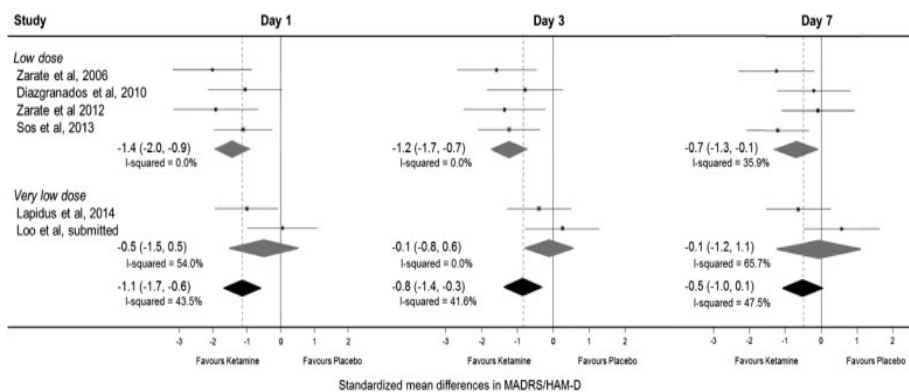
Výzkumná otázka: **Redukuje ketamin depresivní symptomy u pacientů s TRD?**

### Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis; (Xu et al., 2016)

- Meta-analýza (9 primárních studií), N=201 (105 žen, 96 mužů), RCTs: 8 studií crossover design s 1-2 týdny mezi oběma sezeními, 1 studie paralelní design (follow-up: 1 týden)
- 2 studie: mix participantů s bipolární i unipolární depresí (lithium)
  - 6 studií: malá dávka ketaminu (0,5mg/kg i.v.)
  - 1 studie: velmi malá dávka ketaminu (50 mg, intranasálně)
  - 1 studie: velmi malá dávka ketaminu (0,1-0,4 mg/kg i.v.)
  - 1 studie: velmi malá dávka ketaminu (0,1-0,5 mg/kg intramuskulárně)

#### Měřené proměnné:

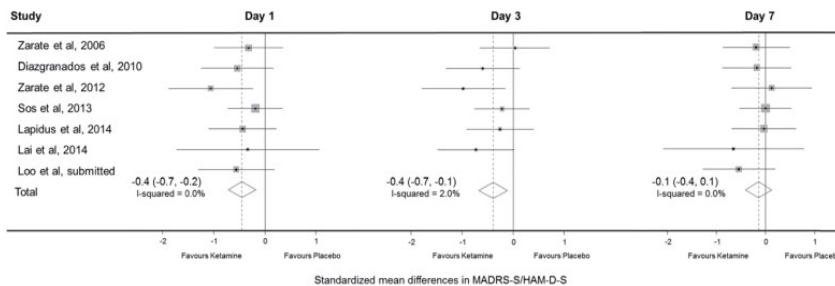
-skóre depresivity: *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*: 0, 1, 3 a 7 dní po aplikaci  
-skóre klinické remise: HAM-D <7, MADRS <10  
-skóre klinické odpovědi: >50% redukce v depresivním skóre  
-skóre suicidality



**Obrázek 1:** Forest plot: Efekt jedné dávky ketaminu na skóre depresivity (MADRS/HAM-D) ve dnech 1, 3, 7.

## Výsledky:

- efekt velikosti dávek se nejvíce projevilo 3. den po podání (redukce ve skórech depresivity byl signifikantně vyšší u malých dávek oproti velmi malým dávkám)  $P=0.02$
- skóre léčebné odpovědi: 7. den vyšší s ketaminem oproti placebo, (RR 3.4, 95% CI 1.6–7.1,  $P=0.001$ )
- skóre klinické remise: 7. den vyšší s ketaminem, (RR 2.6, CI 1.2–5.7,  $P=0.02$ )
- suicidalita signifikantní redukce 1. a 3. den



Obrázek 2: Forest plot: Efekt jedné dávky ketaminu na skóre suicidality v dnech 1, 3, 7.

## Limity:

- malá velikost vzorku (v průměru 23 participantů na studii)
- crossover design většiny studií -> nevhodný pro klinické studie evaluující aktivní látky (zkreslení-> period efekt: rozdílné podmínky při obou sezeních; carryover efekt: efektivita léčby z prvního sezení má účinek i během druhého sezení), vzhledem k tomu se ve studii analyzovala data pouze z prvního sezení
- drop-out po prvním sezení u crossover designu (ten kdo dostal při prvním sezení ketamin už nepřišel->12/46 participantů)
- chybí kritérium, které vylučuje přítomnost paralelní léčby antidepresiv (pouze ECT byla ve všech studiích vylučovacím kritériem)
- mix participantů s bipolární (2 studie) i unipolární depresí (7 studií)
- v některých studiích administrace pasivního, v jiných aktivního placebo
- krátký follow-up

## Závěr:

- data ukazují, že jedna dávka ketaminu intravenózně signifikantně redukuje u pacientů s TRD během depresivní epizody depresivní symptomy, redukce symptomů se objevuje již během prvních 4 hodin po administraci
- malá dávka ketaminu je efektivnější než velmi malá dávka
- vysoká heterogenita v klinické odpovědi (u někoho remise během prvního týdne, u někoho dřív)
- vedlejší účinky: hypotenze, bradykardie, tachykardie, manické symptomy (2 pacienti ->80 minut trvání, ale jeden z kontrolní skupiny (nutno více prozkoumat)

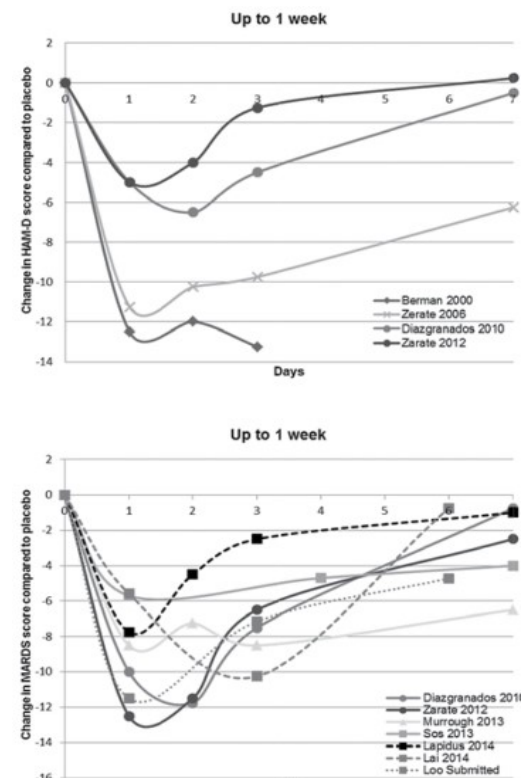
## Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: a meta-analysis (Bartoli et al., 2017).

- metaanalýza, 5 primárních studií, N=99
- probandi: dospělí vykazující akutní suicidální myšlenky – měření baseline a účinku po 4h od podání ketaminu
  - malá dávka ketaminu (0,5mg/kg i.v.)
  - velmi malá dávka ketaminu (0,2mg/kg orálně)

## Výsledky:

- u subjektů došlo ke snížení suicidálních myšlenek ( $^1$ SMD = -0.92; 95%CI: od -1.40 do -0.44;  $p < 0.001$ ) – efekt byl zjištěný již po 40 minutách a zůstal signifikantní až do měření suicidálních myšlenek 4h po podání ketaminu
- jednalo se o jednoramennou studii (=zjištěná účinnost srovnávána s literárními údaji o srovnatelných studiích)

<sup>1</sup> SMD=standardizované rozdíly průměrů (mezi počátečním skórem a závěrečným skórem suicidality)



Obrázek 3: Redukce depresivního skóre v reakci na jednu dávku ketaminu u pacientů s MDD. (A) placebo-corrected změny v HAM-D. (B) placebo-corrected změny v MADRS.

### Limity:

-malé N zahrnutých studií  
-nevíme nic o tom, zda byl výběr účastníků studie ne/náhodný

-absence randomizace (možnost klinicky srovnat více léčebných skupin, např. srovnání s elektrokonvulzivní terapií)

-nevíme, jak byl měřen stav/intenzita suicidálních myšlenek před a po podání ketaminu

-chybělo zaslepení (=všichni účastníci věděli, co je komu podáváno)

-nebyly zmíněny vedlejší efekty účastníků (nebo informace, že žádné nebyly)

-chybějící follow-up, nevíme, jak bylo účastníkům studie po daných 4h

-absence zaslepení (možný nárůst objektivnosti hodnocení účinnosti, zvýšení validity výsledků, možnost využití placeba)

### Závěr:

-administrace ketaminu přináší u pacientů s TRD akutní antidepresivní účinek v podobě redukce suicidálních myšlenek

-nezjištěn signifikantní rozdíl v efektu mezi formou podání (orální vs. Intravenózní)

## Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. (Phillips et al., 2020)

- primární studie, N=41: muži a ženy (18-65 let) s TRD se sami přihlásili na výzvu přes inzerát
- dvojitě zaslepení a randomizace (ani pacienti, ani personál nevěděl, zda byl podán ketamin, anebo aktivní placebo benzodiazepin), jednalo se o crossover design
- participantů dostali 2 dávky s rozestupem průměrně 10 dní, někteří ketamin, někteří benzodiazepin

### Měřené proměnné:

-skóre depresivity: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

### Výsledky:

-ketamin dosahuje signifikantní redukce depresivního skóre (MADRS) oproti benzodiazepinu ( $F=13.15$ ;  $df=3, 40$ ;  $p < 0.001$ )

-všichni zúčastnění pacienti měli mezi první a druhou dávkou relaps depresivních symptomů, většina zareagovala ovšem pozitivně na druhou dávku (x medikamenty, které se v současné době používají k poruchám nálady, prokazatelně často selhávají, pokud je léčba předčasně ukončena – po relapsu již nemívají takovou účinnost) (Post & Leverich, 2008).

### Limity:

-nemapováno craving a drug-seeking behavior u participantů

-ve studii není přesně popsána forma follow-upu a ošetření pacientů s TRD po ukončení experimentální „léčby“ ketaminem (pouze zmínka o tom, že ačkoli nebyl žádný formální follow-up, po skončení byli účastníci zapsáni do PT, kterou vedl jeden z autorů studie)

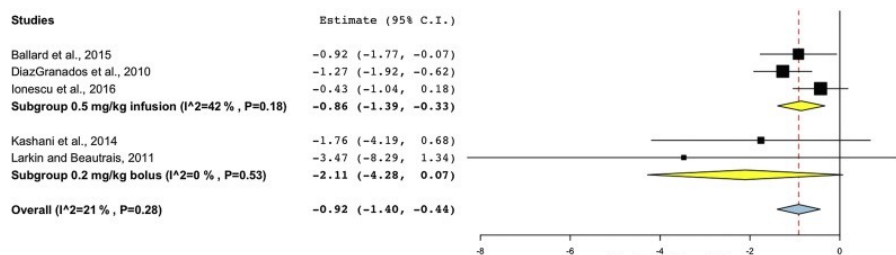
-nejsou dostupná data, konkrétní čísla k efektu, který měla druhá dávka ketaminu

### Závěr:

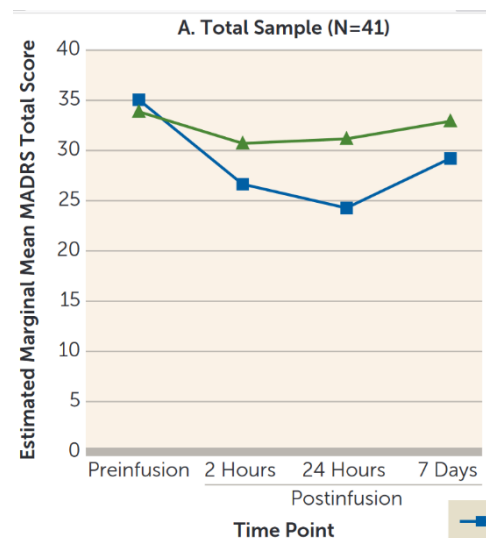
-opakovaná aplikace ketaminu má kumulativní a udržitelný účinek

-redukce depresivních symptomů byla udržována po podání ketaminu 1x týdně (po podání)

-užití benzodiazepinu nemělo žádný signifikantní efekt stran depresivních symptomů



Obrázek 4: Velikost efektu podání jedné dávky ketaminu na suicidální ideace.



Obrázek 5: Srovnání celkového skóru MADRS u pacientů po podání benzo-diazepinu (zelená) a ketaminu (modrá). Signifikantní redukce depresivního skóre v reakci na užití ketaminu ( $p < 0.001$ )

-pacienti udávali po požití ketaminu udávali znečitlivění, závrať, vizuální narušení (při celkové dávce v průměru 40 mg)

### **The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis (Wilkinson et al., 2018).**

- Meta-analýza (10 primárních studií), N=167, crossover design studií (analyzováno pouze 1. sezení)
- 4 studie překryv s meta analýzou Xu et al., 2016 (viz. výše)
- Jedna dávka intravenózního ketaminu (neuvedeno kolik mg?)
- Měření: 1., 2., 3. a 7. den po infúzi ketaminu (1 týden follow-up)

#### **Měřené proměnné:**

##### **-Suicidální myšlenky:**

*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) a Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Self-report: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (QIDS-SR) a Beck Depression Inventory (BDI)*

#### **Výsledky:**

-Clinical report: MADRS a HAM-D: Ketamin rapidně redukoval sebevražedné myšlení oproti placebo (den 1, Cohen's  $d=0.85$ , 95% CI 0.53–1.17; den 2,  $d=0.85$ , 95% CI 0.52–1.17; den 3,  $d=0.67$ , 95% CI 0.35–0.99; den 7,  $d=0.61$ , 95% CI 0.27–0.94)  $p < 0.05$ .

-Self-report: Ketamin rapidně redukoval sebevražedné myšlení oproti placebo (den 1, Cohen's  $d=0.73$ , 95% CI 0.38–1.07; den 2:  $d=0.84$ , 95% CI 0.49–1.19; den 3,  $d=0.63$ , 95% CI 0.28–0.98; den 7,  $d=0.48$ , 95% CI 0.12–0.83).  $p < 0.05$ . Den 7->efekt již nebyl signifikantní

#### **Limity:**

-malé N zahrnutých studií

-studie se zabývaly účinky ketaminu na sebevražedné myšlenky, zda se účinky ketaminu promítnou i do sebevražedného chování nebylo evaluováno (ostatně jako v žádné studii doposud)

-krátký follow-up

-v některých studiích využito aktivní, v jiných pasivní placebo

-není zmíněna velikost dávky ketaminu

-crossover design (možno zahrnout jen 1. sezení)

#### **Závěr:**

Ketamin rapidně (v rámci 24 h) snižuje suicidální myšlenky, efekt přetrvává až do dne 7.

### **A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019 (Marcatoni et al., 2020).**

- Meta-analýza (19 primárních studií), N=818 (pacienti s depresivní poruchou nebo depresí v rámci BAP), 7 studií RCTs a 12 studií Open Label Trial
- Měření: po 4 hod, 24, hod a 7 dnech od podání jedné dávky ketaminu intravenózně (0,5 mg/kg)

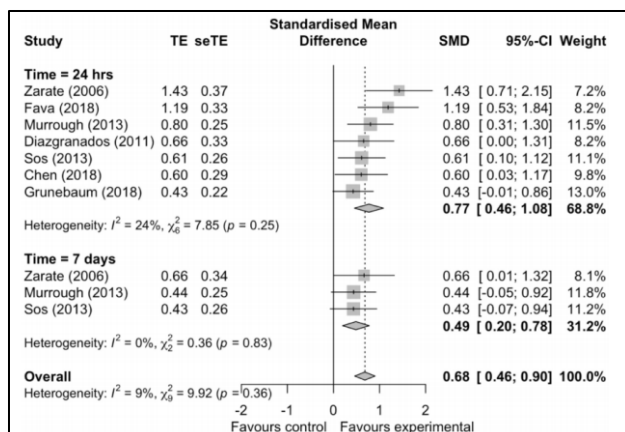
#### **Měřené proměnné:**

- skóre depresivity

#### **Výsledky:**

- **Randomized Control Trial (účinek oproti placebo)**

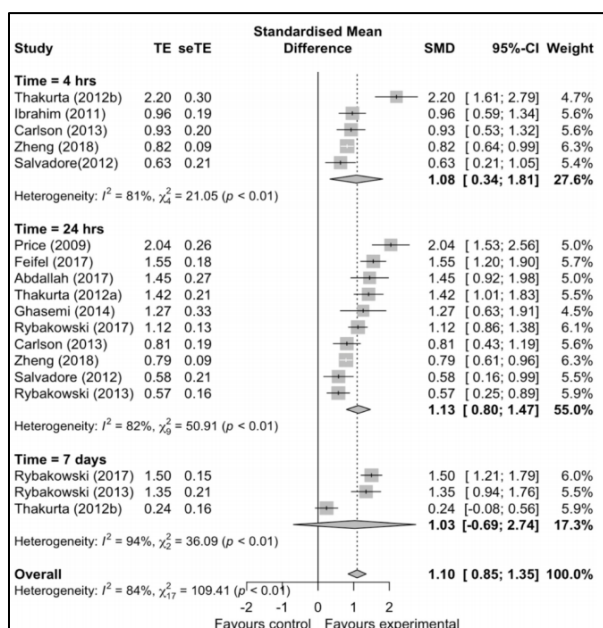
Depresivní skóre: Signifikantní snížení skóre po ketaminové infuzi oproti placebo, SMD = 0.68 [95% CI=0.46, 0.90,  $z = 6.97$ ,  $p < 0.0001$ ], účinek byl větší po 24 hodinách oproti 7 dnům (ale nesignifikantně)



**Obrázek 6:** Depresivní skóry u účastníků, kteří obdrželi ketamin (0.5 mg/kg intravenózně) vs. u účastníků, kteří obdrželi placebo, (TE = treatment effect; seTE = standard error of treatment effect; SMD = standardized mean difference), rozdělena na studie zkoumající účinky po 4 hod., 24 hod. a 7 dnech

- **Open Label Trial (účinek oproti baseline measures) – „odslepení“**

Signifikantní snížení depres. skóre po ketaminové infuzi, SMD = 1.10 [95% CI=0.85, 1.35, t = 9.16,  $p < 0.0001$ ], účinek byl signifikantní po 4 hodinách a 24 hodinách, po 7 dnech zůstával stále velký, ale nesignifikantní



**Obrázek 7:** Depresivní skóry u účastníků, kteří obdrželi ketamin (0.5 mg/kg intravenózně) v porovnání s baseline hodnotami, rozdělena na studie zkoumající účinky po 4 hod., 24 hod. a 7 dnech

**Limity:**

- rozdílnost v souběžném braní AD: někteří brali i během podávání ketaminu nadále vlastní AD, jiní AD vysadili např. 2 až 4 týdny
- některé studie využívaly self-report, některé clinical-report
- některé studie měly velmi malé N nebo neposkytnuly dostatek informací o pacientech
- u OLT byla vysoká heterogenita naznačující přítomnost dalších moderátorů, podle autorů způsobeno např.: nejednotností medikace (někteří pacienti brali dále AD, někteří ne) nebo různě dlouhou dobou od propuknutí příznaků deprese u různých pacientů, u RCT tento problém nebyl
- malá pozornost věnovaná vedlejším účinkům

**Závěr:**

-jedna dávka ketaminu (0,5 mg/kg) byla efektivní pro snížení depresivních skóre u TRD pacientů. Efekt byl pozorován po 4 hodinách a vrcholu dosahoval po 24 hodinách, po 7 dnech oslaboval.

-navzdory vysoké heterogenitě u OLT byly výsledky podobné jako u RCT – to naznačuje, že ketamin může být uplatnitelný napříč širší populací, bez ohledu např. na kombinaci ketaminu a AD, dobu od propuknutí symptomů nebo závažnost diagnózy

**Celkové shrnutí:****Výzkumná otázka: Redukuje ketamin depresivní symptomy u pacientů s TRD? ANO.**

Ve všech námi evaluovaných studiích (jak primárních, tak meta-analýz) ketamin redukuje u pacientů s TRD depresivní symptomy. Toto snížení je zpravidla signifikantní v prvních 24 hodinách od podání jedné dávky ketaminu (většinou 0,5 mg/kg i.v.), ale signifikantní se zdá být i 3. den po podání. Většina studií má follow-up 1 týden, kdy 7. den pozorujeme u pacientů s TRD stále redukci v depresivních symptomech, ačkoliv již ne signifikantní.

Jelikož většina recenzovaných antidepresiv (SSRI atd.) začíná u pacientů působit až po cca měsíci od prvního podání, ketamin se jeví jako ideální první volba při dostavení akutní depresivní epizody, a to hlavně v případech, že se u pacienta objevují suicidální myšlenky.

Přes zdánlivou vysokou efektivitu ketaminu je třeba brát v potaz mnohé limity studií, jako např. riziko publikačního zkreslení, a tedy možné nadcenění skutečné efektivity. Dále se napříč studiemi liší výzkumné designy, studie jsou charakteristické krátkými follow-upy, mnohdy chybí definice TRD, klade se malý důraz na charakteristiky populace, v některých případech není kontrole podroben vliv paralelní léčby jinými antidepresivy a farmaky, v některých studiích je administrováno aktivní placebo, v jiných pasivní a v některých využití placebo jako kontroly dokonce chybí, všechny studie mají dále poměrně malé N a mohly bychom v limitech pokračovat.

V budoucím výzkumu je třeba se zaměřit na specifikaci nejefektivnější formy dávkování ketaminu, a to jak ve množství, frekvenci (1x týdně, 1x měsíčně, víckrát do týdne?; ostatně nová studie aktuálně na toto téma vyšla), tak i způsobu administrace (nasálně, intravenózně, intramuskulárně, orálně?). Dále by měly vzniknout ucelenější longitudinální výzkumy pro monitorování případných negativních účinků na kognici a potenciální vznik abúzu.

## Zdroje:

- Bartoli, F., Riboldi, I., Crocamo, C., Di Brita, C., Clerici, M., & Carrà, G. (2017). Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 232-236.
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354.
- Frohlich, J., & Van Horn, J. D. (2014). Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(4), 287–302.
- Lee, E. E., Della Selva, M. P., Liu, A., & Himelhoch, S. (2015). Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *General hospital psychiatry*, 37(2), 178-184.
- Marcantoni, Walter S.; Akoumba, Bertine Sandra; Wassef, Maggy; Mayrand, Julie; Lai, Hinatea; Richard-Devantoy, StÃphane; Beauchamp, Sylvie (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2019. *Journal of Affective Disorders*, 277(), 831–841.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 33(6), 523–533.
- Pandarakalam, J. P. (2018). Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatria Danubina*, 30(3), 273.
- Phillips, J. L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., ... & Blier, P. (2020). Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Focus*, 18(2), 236-243.
- Post, R. M., & Leverich, G. S. (2008). Loss of previous responsiveness to lithium following its discontinuation and subsequent episode recurrence. *Treatment of Bipolar Illness*. New York, WW Norton, 123-130.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917.
- Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., ... & Nemeroff, C. B. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA psychiatry*, 74(4), 399-405.
- Xu, Y., Hackett, M., Carter, G., Loo, C., Gálvez, V., Glozier, N., ... Rodgers, A. (2016). Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(4).
- Wan, L. B., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., ... & Murrough, J. W. (2014). Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), 247-252.
- Wilkinson, S. T., Ballard, E. D., Bloch, M. H., Mathew, S. J., Murrough, J. W., Feder, A., Sanacora, G. (2018). The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 175(2), 150–158.