

**Univerzita Karlova**

**3. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce:

Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických parametrů a fenomenologie intoxikace

Prediction of the Antidepressant Effect of Ketamine Based on Clinical Parameters and Intoxication Phenomenology

Praha, 2023

MUDr. Veronika Andrashko

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. LF  
UK a Národní ústav duševního zdraví

Autor: MUDr. Veronika Andrashko

Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Oponenti:.....

.....

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba se koná dne.....v.....hod.

kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty  
Univerzity Karlovy

## Abstrakt

**Úvod:** ketamin je rychlou možností léčby deprese, avšak dosavadní výzkum neidentifikoval faktory, umožňující efektivní selekci pacientů s větší pravděpodobností profitu z jeho aplikace. Cílem dané práce byla identifikace možných přístupných prediktorů, vyplývajících z klinických charakteristik pacientů a z průběhu intoxikace ketaminem.

**Materiály a metody:** data pocházela od 86 depresivních pacientů ze souborů A (2010-2015) a B (2018-2022). Všem byl intravenózně aplikován racemický ketamin v subanestetické dávce. Kromě demografických parametrů se před a po aplikaci hodnotila závažnost depresivních příznaků, subjektivní a objektivní míra úzkosti a míra anhedonie. Pacientům ze souboru A byl navíc snímán elektrokardiogram k hodnocení variability srdeční frekvence a pacientům ze souboru B byl v průběhu intoxikace zaznamenávat tlak, tepová frekvence a míra změněného stavu vědomí.

**Výsledky:** analýza souboru A odhalila, že užívání vyšších dávek benzodiazepinů souviselo s horší odpovědí na ketamin 3. ( $p = 0,04$ ) a 7.den ( $p = 0,02$ ) po aplikaci. Respondéři na ketamin vykazovali vyšší srdeční frekvenci ( $p = 0,001$ ) a lišili se od nonrespondérů ve variabilitě srdeční frekvence ( $p = 0,011$ ). V souboru B se respondéři lišili v dosažených vyšších hodnotách systolického ( $p = 0,003$ ) i diastolického ( $p = 0,005$ ) tlaku v průběhu intoxikace, nikoliv v dynamice změn srdeční frekvence. Respondéři a nonrespondéři se nelišili ve fenotypu deprese ani v disociativních či psychotických příznacích při intoxikaci. Užívání antipsychotik souviselo s významně horší odpovědí na ketamin ( $p = 0,001$ ).

**Závěr:** výsledky mají řadu patofyziologických a klinických implikací. Nejrelevantnějšími jsou zjištění o souběžné medikaci, potenciálně modifikující léčbu deprese, a zjištění o vegetativní odezvě v průběhu aplikace ketaminu, potenciálně umožňující rozhodování o pokračovací terapii ketaminem. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

**Klíčová slova:** deprese, ketamin, antidepresivum, predikce účinku, klinické prediktory, fenomenologie intoxikace.

## Abstract

**Background:** ketamine is a rapid and potent antidepressant treatment, however no sufficient predictors for tailored treatment have been identified to date. The aim of the thesis was to identify possible clinical and phenomenological characteristics, associated with better antidepressant response in patients receiving ketamine.

**Materials and methods:** data from 86 depressed patients from cohorts A (2010-2015) and B (2018-2022) were utilized. All patients underwent ketamine infusion and demographic as well as clinical assessment (severity of depressive symptoms, subjective and objective anxiety and anhedonia before and after ketamine application). In addition, an electrocardiogram was taken to assess heart rate variability in cohort A and blood pressure, heart rate, and altered state of consciousness scales were recorded in cohort B during ketamine intoxication.

**Results:** in cohort A, the use of higher doses of benzodiazepines was associated with worse response at day 3 ( $p = 0.04$ ) and day 7 ( $p = 0.02$ ) after ketamine administration. Responders showed higher heart rate ( $p = 0.001$ ) and differed from nonresponders in heart rate variability ( $p = 0.011$ ). In cohort B, responders reached higher values of systolic ( $p = 0.003$ ) and diastolic ( $p = 0.005$ ) blood pressure during intoxication, but not higher heart rate. Responders did not differ from nonresponders in depression phenotype or in dissociative or psychotic symptoms during intoxication. Antipsychotic use was associated with a significantly worse response to ketamine ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** the results of the thesis have several pathophysiological and clinical implications, especially the findings concerning concomitant medication, as they potentially modify depression treatment, or on autonomic response during ketamine infusion, as they potentially allow tailoring continuous ketamine therapy. A better understanding of the relationship between these parameters requires their comprehensive assessment in regression models in a larger sample of patients and in meta-analyses.

**Key words:** depression, ketamine, antidepressant, outcome prediction, clinical predictors, intoxication phenomenology.

## Seznam použitých zkratk:

BAI – Beckův inventář úzkosti (Beck Anxiety Inventory)  
BDI – Beckův inventář deprese (Beck Depression Inventory)  
BDNF – neurotrofní faktor (Brain-Derived Neurotrophic Factor)  
BPRS – škála psychotického (Brief Psychotic Rating Scale)  
BZD – benzodiazepin  
CADSS – škála disociace (Clinician-Administered Dissociative States Scale)  
DBP – diastolický krevní tlak (Diastolic Blood Pressure)  
DSM – diagnostický a statistický manuál duševních poruch  
DZ equi – diazepamový ekvivalent (dávky benzodiazepinů)  
FLX equi – fluoxetinový ekvivalent (dávky antidepressiv)  
GABA – kyselina gama aminomáselná (Gamma Amino Butyric Acid)  
GBD – studie Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factor  
HR – srdeční frekvence (Heart Rate)  
HRV – variabilita srdeční frekvence (Heart Rate Variability)  
LC-MS/MS – kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry)  
MADRS – škála Montgomeryho a Åsbergové pro hodnocení deprese (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)  
M.I.N.I. – Mini-International Neuropsychiatric Interview  
MKN – mezinárodní klasifikace nemocí  
mTOR – savčí kináza TOR (mammalian Target Of Rapamycin)  
nLF – normalizované hodnoty nízkofrekvenčního spektra variability srdeční frekvence (normalized Low Frequency)  
NMDA – N-methyl-D-aspartát  
NUDZ – Národní ústav duševního zdraví  
PCP – Psychiatrické centrum Praha  
PET – pozitronová emisní tomografie  
PSD95 – protein postsynaptické denzity  
SBD – systolický tlak (Systolic Blood Pressure)  
SNRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Selective Serotonine and Norepinephrine Reuptake Inhibitor)  
SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor)  
WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

## **Obsah**

1. Úvod	7
2. Hypotézy a cíle práce	10
3. Materiály a metodika	11
4. Výsledky	13
5. Diskuze	22
6. Závěr	26
7. Seznam literatury	28
8. Seznam publikací autorky	34

## 1. Úvod

Depresivní porucha je častým a závažným duševním onemocněním s významným invalidizujícím potenciálem a nepříznivým celospolečenským dopadem. Neurovizuální studie u depresivních pacientů poukazují na funkční a strukturální narušení konektivity v oblasti přední cingulární kůry, subkortikální amygdaly, hipokampu a ventrálního striata či zmenšení objemu hipokampu a prefrontálního kortexu. Korelátům těchto změn je úbytek síly a hustoty synapsí a tuto maladaptivní neuroplasticitu lze ovlivnit léčbou (Musazzi et al., 2010). Přes vývoj terapeutických možností, v posledních desetiletích nedošlo ke snížení globálního výskytu deprese ani zátěže s ní spojené (GBD, 2019). Léčba deprese zůstává nezdolanou výzvou, kdy 20% nemocných nedosáhne remise ani po dvou letech terapie (Trivedi et al., 2006). V posledních desetiletích se centrem zájmu stává glutamát, nyní považovaný za ústřední mediátor afektivních poruch, a látka ketamin s její glutamatergním působením a rychlým antidepresivním účinkem. Ketamin je již přes 50 let používaným spolehlivým anestetikem u dospělých i u dětí, zejména při hemodynamicky problematických srdečních vadách či operacích hlavy a krku. Přes dobrý bezpečnostní profil má ketamin několik nežádoucích účinků, závislých na dávce a způsobu aplikace. Mezi nejčastější patří nevolnost, závrať, zvýšení krevního tlaku, zrychlení srdeční frekvence či přechodný změněný stav vědomí, který je závislý na dávce a stal se de facto příčinou zájmu o tuto látku v psychiatrickém výzkumu (Horacek et al., 2010; Vollenweider et al., 1997). U rekreačních uživatelů byly popsány další nežádoucí účinky a rozvoj závislosti, která však nebyla hlášena v podmínkách klinických humánních studií (Acevedo-Díaz et al., 2020).

Průkaz antidepresivního efektu subanestetické dávky ketaminu (Berman et al., 2000) se stal revolucí ve výzkumu a léčbě deprese, protože byl patrný již během několika hodin u pacientů, u kterých selhaly předchozí léčebné pokusy. Tento promptní účinek u rezistentní deprese byl mnohokrát replikován (např. Phillips et al., 2019; Zarate et al., 2006). Ústředním mechanismem antidepresivního efektu ketaminu je dezinhibiční kaskáda, zahrnující blokádu NMDA receptorů na inhibičních GABA interneuronech, desinhibici pyramidových neuronů s efluxem glutamátu v prefrontálním kortexu, aktivaci postsynaptických ionotropních excitačních receptorů AMPA

a výsledné zapojení synaptoplastických intracelulárních pochodů počínaje translací BDNF, s navazující aktivací několika kináz, zodpovědných za buněčný růst a proliferaci. Konečným důsledkem této kaskády je syntéza signálních proteinů, které se přímo podílí na synaptickém růstu a konektivě v kůře mozkové. Eflux glutamátu trvá 1-2 hodiny a má omezený potenciál pro excitotoxické působení. Několik hodin po aplikaci naopak stoupají koncentrace synaptických proteinů jako Synapsin, PSD95 a další (Li et al., 2010) a na makroskopické úrovni pak normalizace prefrontální dyskonektivity a metabolismu v oblasti subgenuálního cingula (Morris et al., 2020). Korelátům synaptoplastických změn jsou nálezy z elektrofyziologických a zobrazovacích studií, například snížená prefrontální theta kordance (což bývá patrné nejdříve po týdnu užívání standardních antidepresiv) již 10 minut po aplikaci ketaminu u zdravých dobrovolníků (Horacek et al., 2010).

Přestože je ketamin nesporně efektivní terapeutickou možností, má několik limitů. Nejčastěji diskutovaným je krátkodobý účinek jedné aplikace, zřídka přesahující 2 týdny, což podnítilo výzkum možností komedikace s jinými glutamatergními farmaky – například riluzolem, memantinem, lamotriginem (Mathew et al., 2010) a jinými, ale klinické studie nepotvrdily efektivitu takových kombinací. Naopak byla mnohokrát potvrzena účinnost a bezpečnost opakovaných aplikací ketaminu, při kterých se prodlužovala remise a zvyšoval kumulativní počet respondérů (Rasmussen et al., 2013). Další limitací je navozený změněný stav vědomí, který předurčuje podmínky aplikace a může odrazovat pacienty pro obavy z disociace. To vedlo k výzkumu antagonistů NMDAR bez psychotropního efektu, nicméně v humánních studiích efektivita takových molekul selhala (Kato a Duman, 2020). Podobně jako pro ostatní léčebné modalit, ani pro ketamin neplatí absolutní efektivita u všech depresivních pacientů. Dle poslední metaanalýzy je efekt ketaminu patrný v průměru u  $45 \pm 10\%$  pacientů s rezistentní depresí (Alnefeesi et al., 2022). Dosavadní výzkum zatím neidentifikoval jednoznačné faktory, které by objasnily lepší odpověď u konkrétních skupin pacientů.

Pro nedostatek kritérií, umožňujících efektivní personalizaci terapie, je psychiatrický výzkum posledního desetiletí zaměřen na charakteristiky respondérů a zprostředkované **mapování predikce účinku terapie**. Dosud zkoumané bazální prediktory odpovědi na



ketamin lze schematicky rozdělit na neurobiologické prediktory (genetické, molekulární či zobrazovací faktory jako například polymorfismus Val/Val BDNF, kortikální aktivita předního cingula či plasmatické hladiny D-serinu) a přístupnější **klinické prediktory**, odvozené od fenotypu deprese. Širší studie u depresivních pacientů naznačují, že těžší symptomy, suicidalita, komorbidní úzkost a častější depresivní epizody predikují větší riziko rezistence a několik studií s ketaminem si položilo analogickou otázku. Byla sporadicky prokázána lepší efektivita ketaminu u pacientu s vyšší mírou výchozí anhedonie (Thomas et al., 2018) či úzkostnosti před aplikací ketaminu (Ionescu et al., 2014). Recentní systematický výzkum prokázal lepší antidepresivní působení ketaminu u pacientu s nižší mírou rezistence deprese (Levinta et al., 2022). Predikční potenciál dalších zmíněných klinických parametrů nebyl dosud systematicky prokázán. Dalším důležitým (a potenciálně modifikovatelným) faktorem je souběžná medikace, která má přímý praktický dopad s ohledem na farmakokinetiku a farmakodynamiku ketaminu, se kterými může interagovat. Přestože je ketamin ve většině studií přidáván ke stávající medikaci, dosud nebyl dokumentován signifikantní vliv žádného z antidepresiv na jeho efekt. U jiných psychofarmak se jednalo o sporadická hlášení o možném oslabení jeho efektu benzodiazepiny (Albott et al., 2017; Frye et al., 2015) a diskrepantní data o interakci s antipsychotiky (Doyle et al., 2013; Joules et al., 2015).

Dalším potenciálně zajímavým faktorem jsou kardiovaskulární parametry, vypovídající o vegetativním stavu depresivních pacientů. Vyšší srdeční frekvence predikovala lepší odpověď na konvenční antidepresiva SSRi a mirtazapin (Olbrich et al., 2016) nebo SNRI (Williams et al., 2011) a změny variability srdeční frekvence souvisely se snížením depresivních příznaků po léčbě fluoxetinem (Fraguas et al., 2007). Aplikace ketaminu bývá pravidelně doprovázena zvýšením krevního tlaku a stejně jako u konvenční léčby je možné předpokládat, že vyšší tonus sympatiku může predikovat jeho antidepresivní efekt. Jedna recentní práce odhalila signifikantní rozdíl ve změně systolického krevního tlaku mezi respondéry a nonrespondéry na ketamin (Keith et al., 2022), ale podrobnější vztah mezi kardiovaskulárními parametry a efektem ketaminu nebyl jinde dokumentován. A nakonec, protože specifickou vlastností ketaminu je jeho schopnost navozovat změněný stav vědomí, nelze vyloučit, že se jedná o nezbytnou součást jeho

terapeutického efektu. Tyto argumenty podporuje výzkum fenomenologicky příbuzných psychedelických látek. V případě klasických psychedelik bylo prokázáno, že navozený pocit rozpuštění ega koreluje s jejích antidepresivním efektem (např. Davis et al., 2020). Analogicky několik prací, zaměřených na antidepresivní účinek ketaminu, zkoumalo souvislost mezi ketaminem navozenou akutní změnou vědomí a jeho antidepresivním efektem, avšak bez konzistentního závěru. Dvě nezávislé studie našly negativní korelaci mezi disociací dle CADSS v průběhu aplikace a škálami depresivní symptomatiky HAM-D (Luckenbaugh et al., 2014) a MADRS (Phillips et al., 2019) po jeho aplikaci. Jedna studie popsala negativní korelaci mezi CADSS a depresivitou ve 2. týdnu po aplikaci ketaminu (Pennybaker et al., 2017). Nicméně, další čtyři nepotvrdily takovou korelaci (Fava et al., 2020; Lapidus et al., 2014; Valentine et al., 2011; Włodarczyk et al., 2021). Naším týmem byly v roce 2013 publikován vztah mezi mírou psychotomimetického účinku ketaminu dle BPRS a jeho antidepresivním efektem, dle MADRS (Sos et al., 2013). V dalších třech pracích však naopak nebyla potvrzena statisticky významná korelace mezi těmito parametry (Lapidus et al., 2014; Luckenbaugh et al., 2014; Vidal et al., 2018). Lepší porozumění by mohla přinést kombinace obou škál a obohacení hodnocení změněného stavu vědomí o objektivní parametry průběhu intoxikace, jako například výše zmíněné oběhové parametry či plasmatické hladiny ketaminu. Tyto **průběžné** prediktory, registrované při intoxikaci ketaminem, mohou být přínosné zejména při rozhodování o pokračující terapii.

## 2. Hypotézy a cíle práce

Z předchozích odstavců vyplývá potřeba kritérií, umožňujících efektivní selekci pacientů s větší pravděpodobností klinického profitu z léčby ketaminem. Úskalím dosud zkoumaných prediktorů je technologická a finanční nedostupnost biologických faktorů nebo diskrepance a nedostatečná replikace faktorů klinických.

**Cílem dané práce bylo identifikovat:**

**a) klinické parametry**, které předurčují efektivitu ketaminu ještě před zahájením léčby (fenotyp deprese, bazální kardiovaskulární parametry a vliv souběžné medikace);

**b) průběžné charakteristiky intoxikace**, potenciálně napomáhající v rozhodování o pokračování opakovaných aplikací ketaminu (parametry změněného stavu vědomí a vegetativní odezvy v průběhu intoxikace).

**Stanovené hypotézy:**

H01: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v míře ani fenotypu deprese;

H02: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v užívané souběžné medikaci;

H03: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší ve výchozích parametrech tonusu sympatiku, vyjádřených vyšším tlakem, srdeční frekvencí a vyšší silou HRV;

H04: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší ve vegetativní reakci, vyjádřené změnou krevního tlaku a srdeční frekvence v průběhu intoxikace;

H05: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v míře změněného stavu vědomí, vyjádřeného v disociativních (CADSS) a psychotomimetických (BPRS) parametrech.

### **3. Materiály a metodika**

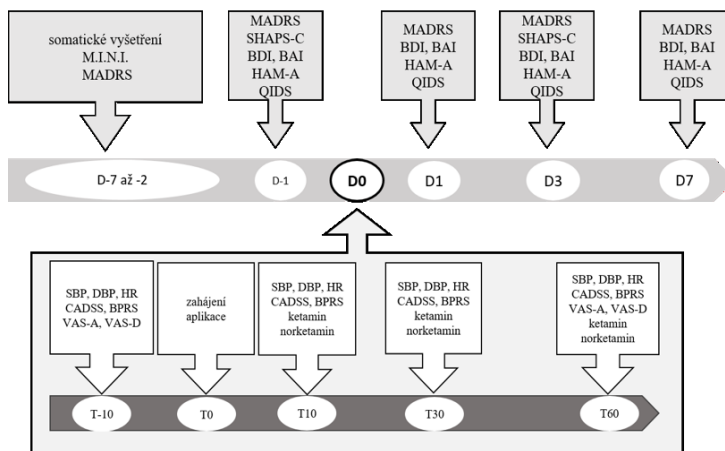
Pro účel dané práce byla použita data od 86 pacientů ze dvou studijních souborů. **Soubor A** pocházel z randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, provedených v PCP a NUDZ v letech 2010-2015 a byl použit k post hoc analýzám souběžné medikace benzodiazepiny a variability srdeční frekvence. **Soubor B** pocházel z otevřené studie s jednorázovým podáním ketaminu, provedené v NUDZ v letech 2018-2022 a posloužil k podrobnějšímu hodnocení vlivu fenotypu deprese a fenomenologie intoxikace na výsledný antidepresivní efekt ketaminu. Jednalo se o dospělé pacienty ve věku 18 až 65 let a s diagnózou depresivní epizody dle M.I.N.I., s minimálním skóre 20 na škále MADRS, u kterých selhala aspoň jedna léčba, se stabilní dávkou antidepresiv po dobu minimálně čtyř týdnů před podáním ketaminu. Vyřazovací kritéria byla: vysoké riziko sebevraždy, psychiatrická komorbidita při zařazení, psychóza v osobní či rodinné anamnéze, nestabilní somatické onemocnění, medikace inhibitory monoaminoxidázy, lamotriginem, lithiem nebo typickými antipsychotiky. Pacienti byli informováni o charakteru výzkumu a poskytli písemný informovaný

souhlas s účastí. Studie byly schváleny Etickou komisí a registrovány v Evropské databázi klinických hodnocení EudraCT. Všem pacientům byla jednorázově aplikována třicetiminutová intravenózní infuze s roztokem racemického ketaminu v subanestetické dávce 0,54 mg/kg. Po celou dobu aplikace byli všichni pacienti pod nepřetržitým lékařským dohledem v místnosti s tlumeným zvukem a osvětlením, aplikaci doprovázela tichá nelyrická relaxační hudba.

Závažnost depresivních příznaků byla hodnocena pomocí dotazníku MADRS při vstupu, den před aplikací ketaminu a následně 1, 3 a 7 dní po aplikaci. V totožných časových intervalech byla hodnocena subjektivní míra depresivní a úzkostné symptomatiky pomocí škál BDI a BAI. V **souboru B** bylo hodnocení obohaceno o několik dalších klinických parametrů a v průběhu aplikace byla simultánně hodnocena míra změněného stavu vědomí dle škály disociace CADSS a psychoticismu dle BPRS. Všem pacientům ze souboru B byly měřeny a zaznamenávány hodnoty systolického (SBP), diastolického krevního tlaku (DBP) a tepové frekvence (HR) kalibrovaným tonometrem v pravidelných intervalech (pro přehlednost jsou hodnocení prováděna u souboru B v průběhu experimentu a v den aplikace ketaminu znázorněna na obrázku 1). Pacientům ze **souboru A** byl snímán elektrokardiogram před aplikací ketaminu (výchozí EKG) a v průběhu infuze. Ze spektrální analýzy změn mezi jednotlivými kmity R byly odvozeny parametry HRV a zastoupení nízkofrekvenčního spektra, vypovídajícího o sympatické aktivitě a vysokofrekvenčního, vypovídajícího o parasympatické aktivitě. Spektrální charakteristiky jsou vyjádřeny % zastoupením normalizovaných hodnot LF (nLF). K vyhodnocení sérových hladin ketaminu a jeho metabolitu norketaminu byla použita metoda kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). Pro referenční účely byla celková dávka AD u všech subjektů hodnocena s využitím fluoxetinového ekvivalentu (FL equi), dávka AP s použitím olanzapinového ekvivalentu (OLA equi) a dávka BZD s použitím diazepamového ekvivalentu (DZ equi).

Statistické analýzy pro soubor A byly provedeny pomocí programů Statistica, verze 12 (2013) a MedCalc, verze 15.11.4, pro analýzu HRV v souboru A byl použit software SPSS (IBM, 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, verze 23.0.). K analýze souboru B byly použity statistické programy NCSS 2023 Statistical Software (2023) a Jamovi verze 2.3.21.0. Základní klinické a demografické

parametry byly srovnávány mezi skupinami v závislosti na typu proměnných a jejich rozložení pomocí nepárového t testu, Mann-Whitneyho U testu nebo Fisherova exaktního testu. Pro posouzení meziskupinových rozdílů v průběhu opakovaných měření byly použity modely se smíšenými efekty pro opakovaná měření s kovariační strukturou nejlépe vyhovující modelu. Byly testovány pevné efekty času, odpovědi a interakce mezi časem a odpovědí. Kovariáty se lišily dle hodnocené závislé proměnné. Vztahy mezi proměnnými byly testovány Pearsonovým či Spearmanovým koeficientem korelace s korekcí na mnohočetná srovnávání. Pro všechny testy byla přijata hladina významnosti (p-hodnota) 0,05.



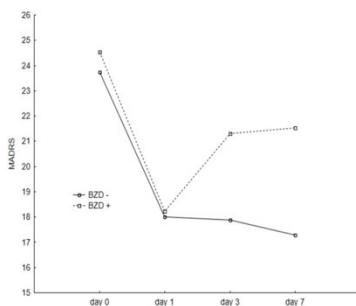
**Obř. 1:** Soubor B: časová osa experimentu a vyšetřeni v průběhu aplikace. D = den sledování, D0 = den aplikace, T = čas sledování.

#### 4. Výsledky

**Soubor A:** do analýzy vstoupilo 47 pacientů (57 % žen) s věkovým průměrem  $43,0 \pm 12,3$  let. Výchozí závažnost deprese dle MADRS byla  $24,0 \pm 6,3$  bodů. Průměrná doba trvání diagnózy deprese byla  $10,0 \pm 10,1$  roků a doba trvání aktuální epizody deprese  $4,4 \pm 6,1$  týdne. 28 % pacientů užívalo antidepresiva v monoterapii a 72 % kombinaci AD. Průměrná denní dávka AD byla  $54,1 \pm 24,5$  mg FLX

equi. 28 % pacientů reagovalo na jednorázovou dávku ketaminu. Respondéři měli signifikantně nižší výchozí úroveň úzkosti ( $p=0,04$ ) a hraničně nižší výchozí závažnost deprese ( $p=0,052$ ), jinak byly skupiny srovnatelné. Data ze souboru A byla použita k post hoc analýzám vlivu benzodiazepinů (Andrashko et al., 2020) a variability srdeční frekvence (Meyer et al., 2021).

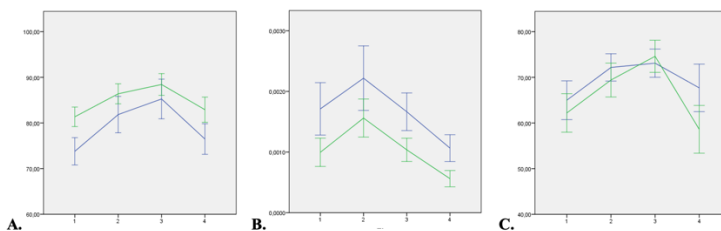
**Analýza benzodiazepinů:** dvacet jedna pacientů ze vzorku A užilo během sledovaného období alespoň jednu dávku BZD, z toho 40 % užívali BZD denně. Zatímco souběžná medikace BZD (v jakékoli dávce) byla u respondérů (38 %) a nonrespondérů (42 %) na ketamin rozložena rovnoměrně, obě skupiny se výrazně lišily v dávkách BZD, přičemž **u nonrespondérů byly dávky signifikantně vyšší** ( $p=0,007$ ). Analýza ROC rozlišila nonrespondéry od respondérů podle kritéria  $> 8$  mg DZ equi se senzitivitou 80 % a specificitou 84,6 % ( $AUC=0,91$ ,  $95\%CI$  0,68-0,99,  $p=0,001$ ). Po rozdělení pacientů na skupiny uživatelů vysokých dávek BZD (BZD+,  $>8$  mg DZ ekvivalentu,  $N=13$ ) a uživatelů nízkých až nulových dávek BZD (BZD-, 0-8 mg DZ ekvivalentu,  $N=34$ ), pouze jeden pacient ze skupiny BZD+ patřil mezi respondéry, zatímco ostatní respondéři byli ze skupiny BZD- ( $p=0,07$ ). Logistická regrese s odpovědí na ketamin jako závislou proměnnou upravenou podle výchozí závažnosti deprese (skóre MADRS) a úzkosti (skóre BAI) jako možných kovariát ukázala vyšší pravděpodobnost, že BZD+ pacienti budou nonrespondéry ( $OR=9,7$ ,  $95\%CI$  1,2-69,7,  $p=0,03$ ). Při porovnání skóre MADRS mezi skupinou BZD+ a BZD- v čase od výchozího stavu do 7. dne byla odhalena odlišná dynamika odpovědi na ketamin (RM-ANOVA; interakce skupina a čas:  $F=2,98$ ,  $df=3,135$ ,  $p=0,03$ ), se srovnatelným poklesem depresivních příznaků 24 hodiny po infuzi ( $p_{corr}=0,53$ ), ale **významně horším výsledkem u BZD+ při kontrole 3. den** ( $p=0,04$ ,  $g=0,67$ ) a **týden po aplikaci** ( $p=0,02$ ,  $g=0,78$ ) (obrázek 2). Jinak se skupiny BZD+ a BZD- nelišily ani v demografických či klinických proměnných, ani v plazmatických hladinách ketaminu a jeho metabolitu norketaminu v průběhu aplikace.



**Obr. 2:** Změna hodnot MADRS ve skupině BZD+ a BZD- při kontrolách 3.den ( $p=0,04$ ) a 7.den ( $p=0,02$ ) po aplikaci ketaminu.

**Analýza variability srdeční frekvence:** u všech pacientů ze vzorku A byl zjištěn signifikantní nárůst HR během infuze s normalizací k původním hodnotám po 24 hodinách ( $p_{\text{corr}} < 0,001$ ). Nárůst výkonu HRV během infuze byl signifikantní pouze ve srovnání s hodnotou 24 hodiny po infuzi ( $p < 0,009$ ), zatímco výkon nLF byl signifikantně vyšší bezprostředně po infuzi oproti výchozí hodnotě ( $p < 0,035$ ) i hodnotě 24 hodin po infuzi ( $p < 0,026$ ). Při použití kritéria 50% redukce MADRS po 24 h, lineární smíšený model pro HR neprokázal významný skupinový efekt, ale když bylo zvoleno kritérium 30% poklesu MADRS po 24 hodinách, v takovém modelu byl patrný významný skupinový efekt pro HR (respondéři vs. nonrespondéři;  $F = 10,86$ ,  $df = 147,65$ ,  $p = 0,001$ ). Dodatečná analýza s modifikovaným kritériem odpovědi (pokles MADRS  $> 30\%$  kdykoli během až 7 dnů) odhalila podobný skupinový efekt pro HR ( $F = 11,32$ ,  $df = 149,05$ ,  $p = 0,001$ ) a významný efekt pro kovariátu pohlaví ( $F = 7,59$ ,  $df = 163,63$ ,  $p = 0,007$ ), ale ne pro věk ( $F = 2,80$ ,  $df = 162,63$ ,  $p = 0,10$ ). U kritéria 50% poklesu MADRS byl zjištěn skupinový efekt (respondéři vs. nonrespondéři) pro HR ( $F = 4,55$ ,  $df = 144,63$ ,  $p = 0,035$ ) a signifikantní efekt pro kovariátu pohlaví ( $F = 6,68$ ,  $df = 162,56$ ,  $p = 0,011$ ). Analýza výkonu HRV odhalila signifikantní skupinový efekt ( $F = 6,65$ ,  $df = 133,30$ ,  $p = 0,011$ ), efekt pro kovariátu věku ( $F = 8,08$ ,  $df = 81,52$ ,  $p = 0,006$ ) a času ( $F = 5,41$ ,  $df = 93,10$ ,  $p = 0,002$ ), ale neprokázala žádný vliv pohlaví ( $F = 3,00$ ,  $df = 89,24$ ,  $p = 0,087$ ) nebo interakci čas a skupina ( $F = 0,75$ ,  $df = 89,08$ ,  $p = 0,97$ ).

Analýza nLF ukázala pouze významný vliv času ( $F = 3,50$ ,  $df = 63,20$ ,  $p = 0,02$ ) bez dalších významných vlivů nebo interakcí (obrázek 3).

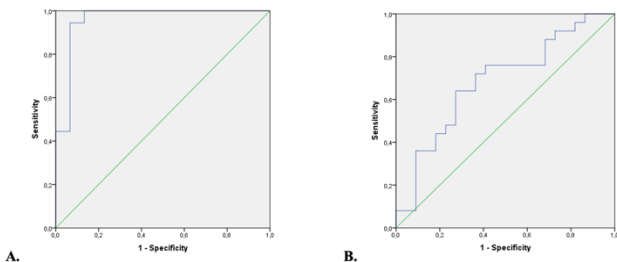


**Obr. 3:** Porovnání dynamiky HR (A), výkonu HRV (B) a nLF (C) mezi respondéry a nonrespondéry v dynamice v časech před infuzí(1), v průběhu infuze (2), na konci infuze (3) a 24 hodiny po infuzi (4).

Dodatečně byla provedena analýza citlivosti, protože ne všechny subjekty měly čtvrtý EKG záznam po 24 hodinách. Do lineárního smíšeného modelu proto byly zahrnuty pouze první tři měření (před aplikací, během infuze a bezprostředně po ní). Výsledky pro HR ukázaly významný skupinový ( $F = 9,67$ ,  $df = 131,65$ ,  $p = 0,002$ ) a časový efekt ( $F = 3,71$ ,  $df = 89,18$ ,  $p = 0,028$ ) a významný vliv kovariát pohlaví ( $F = 4,32$ ,  $df = 131,59$ ,  $p = 0,04$ ) a věku ( $F = 6,32$ ,  $df = 131,59$ ,  $p = 0,13$ ). Interakce čas a skupina nebyla signifikantní ( $F = 0,24$ ,  $df = 89,18$ ,  $p = 0,79$ ).

Při hodnocení predikční schopnosti výchozích parametrů HR a HRV byla plocha pod křivkou 0,68 se senzitivitou 72 % a specificitou 64 %. Při logistické regresi všech dostupných hodnot HR, HRV a nLF mezi skupinami, plocha pod křivkou narostla na 0,96 se senzitivitou 94 % a specificitou 93 %. K výsledkům přispěl především celkový výkon HRV během infuze ketaminu (Wald = 1,94) a nLF po infuzi (Wald = 2,26). Při zahrnutí všech dostupných měření prediktivní hodnota mizela. Plocha pod křivkou pro kritérium 50% poklesu po 24 hodinách byla 0,53 pro základní parametry i pro všechny dostupné parametry v čase (obrázek 4).





**Obr. 4:** ROC křivka odlišující respondéry a nonrespondéry ze souboru A podle výchozích parametrů HR a HRV před infuzí ketaminu (A) a pro všechny dostupné parametry ze čtyř měření (B).

K upřesnění farmakodynamického podílu ketaminu na vegetativních parametrech byla provedena analýza korelací mezi parametry HRV a jeho plasmatickými hladinami. Pouze negativní korelace mezi hladinami ketaminu na konci infuze a celkovým výkonem HRV 24 hodin po aplikaci ( $r=-0,594$ ,  $p_{\text{corr}}<0,05$ ) nebo pozitivní korelace mezi hladinami norketaminu na konci infuze a celkovým výkonem HRV 24 hodin po aplikaci ( $r=0,498$ ,  $p_{\text{corr}}<0,05$ ) přežily Bonferroniho korekci.

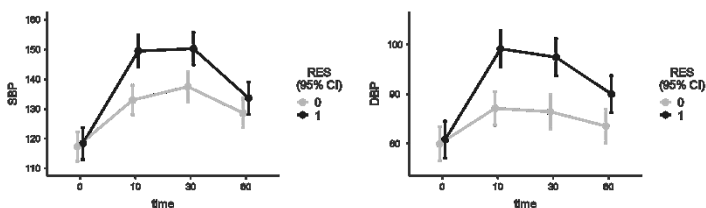
**Soubor B:** do analýzy vstoupilo 39 pacientů (49 % žen) s věkovým průměrem  $43,1 \pm 11$  let. Průměrná výchozí závažnost deprese dle MADRS byla  $28 \pm 4,2$  bodů, průměrná délka diagnózy deprese  $12,5 \pm 8,3$  roků a průměrná trvalost aktuální depresivní epizody  $12,8 \pm 7,4$  měsíců. 41% pacientů bylo na monoterapii jedním AD, 59% dostávalo kombinaci antidepresiv. Mezi nejčastější AD patřily venlafaxin, SSRI a mirtazapin. Průměrná denní dávka AD byla  $55,3 \pm 28,8$  mg FLX equi. U 49% pacientů byla léčba augmentována antipsychotiky s průměrnou dávkou  $4,4 \pm 2,6$  mg OLA equi. Pouze 12% bylo medikováno benzodiazepinovými anxiolytiky s průměrnou dávkou  $6,6 \pm 3,9$  mg diazepamového ekvivalentu.

**Analýza vlivu výchozích demografických a klinických parametrů:** sedmnáct pacientů (43%) reagovalo na jednorázovou dávku ketaminu ( $\geq 50\%$  redukce MADRS týden po aplikaci). Ze vstupních demografických parametrů byl mezi respondéry a

nonrespondéry významný rozdíl v délce vzdělání ( $t=-2,174$ ,  $df=37$ ,  $p=0,03$ ). Z klinických parametrů byl ve skupině nonrespondérů na ketamin významně větší podíl uživatelů antipsychotik ( $p=0,001$ ) s vyšší průměrnou dávkou ve skupině nonrespondérů ( $t=2,76$ ,  $df=37$ ,  $p=0,008$ ). Obě skupiny byly srovnatelné v ostatních vstupních demografických i klinických parametrech včetně závažnosti deprese a míry rezistence (posuzovaných na základě délky onemocnění, počtů hospitalizací a počtů předchozích neúspěšných léčebných pokusů). Respondéři a nonrespondéři na ketamin měli shodné vstupní skóre depresivní symptomatiky dle MADRS ( $t=0,2$ ,  $df=37$ ,  $p=0,7$ ), nelišili se v přítomnosti melancholických rysů dle M.I.N.I. ( $p=0,9$ ) či v subjektivních škálách deprese BDI ( $t=-1,35$ ,  $df=34$ ,  $p=0,18$ ) a QIDS ( $t=-0,54$ ,  $df=35,25$ ,  $p=0,59$ ). Mezi skupinami nebyl nalezen ani rozdíl ve vstupních hodnotách úzkostných parametrů dle BAI ( $t=-0,8$ ,  $df=36$ ,  $p=0,41$ ) či dle objektivní škály HAM-A ( $t=-1,097$ ,  $df=30$ ,  $p=0,28$ ). Ve vstupním skóre anhedonie podle SHAPS-C se skupiny taktéž nelišily ( $t=0,27$ ,  $df=37$ ,  $p=0,63$ ). Nebyla zjištěna korelace mezi vstupní hodnotou SHAPS-C, vstupními skóry úzkosti a deprese a poklesem depresivní symptomatiky týden po podání ketaminu.

**Analýza fenomenologie intoxikace – hemodynamické parametry:** u všech pacientů v průběhu aplikace stoupaly hodnoty systolického i diastolického tlaku v 10. a 30. minutě aplikace, s následným relativním poklesem v 60. minutě. Respondéři na ketamin se v dosažených hodnotách signifikantně lišili od nonrespondérů. Při porovnání hodnot systolického tlaku mezi skupinou respondérů a nonrespondérů na ketamin, byla odhalena odlišná dynamika SBP (efekt času:  $F=52$ ,  $df=3,65$ ,  $p<0,001$ ; efekt skupiny:  $F=13,3$ ,  $df=1,28$ ,  $p=0,001$ ; skupina x čas:  $F=5,03$ ,  $df=3,65$ ,  $p=0,003$ ), se srovnatelnými hodnotami SBP před aplikací a na konci sezení, ale **signifikantním rozdílem hodnot v 10. minutě** (průměrný rozdíl 16 mmHg,  $p_{\text{corr}}<0,001$ ) a **30. minutě** (průměrný rozdíl 13 mmHg,  $p_{\text{corr}}=0,003$ ). Dynamika hodnot v průběhu intoxikace se mezi skupinami lišila i v případě diastolického tlaku (efekt času:  $F=24$ ,  $df=3,66$ ,  $p<0,001$ ; efekt skupiny:  $F=23$ ,  $df=1,28$ ,  $p<0,001$ ; skupina x čas:  $F=4,6$ ,  $df=3,66$ ,  $p=0,005$ ), se srovnatelnými hodnotami DBP před aplikací, ale **signifikantním rozdílem hodnot v 10. minutě** (průměrný rozdíl 12 mmHg,  $p_{\text{corr}}<0,001$ ), **30. minutě** (průměrný rozdíl 11 mmHg,  $p_{\text{corr}}<0,001$ ) a **60. minutě** (průměrný rozdíl 6 mmHg,  $p_{\text{corr}}=0,05$ )

(obrázek 5). Na protíváhu hodnotám tlaků, nebyl nalezen rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v dynamice změn srdeční frekvence v průběhu aplikace (efekt času:  $F=7,6$ ,  $df=3,72$ ,  $p<0,001$ ; efekt skupiny:  $F=0,1$ ,  $df=1,30$ ,  $p=0,7$ ; skupina x čas:  $F=2,5$ ,  $df=3,72$ ,  $p=0,07$ ) či rozdíl v konkrétních časech měření.



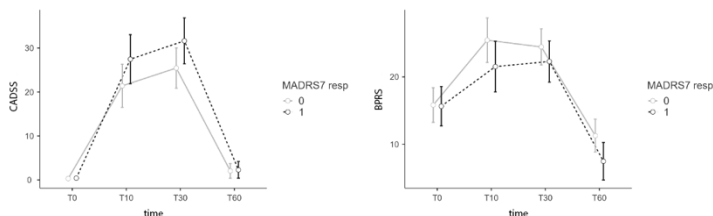
**Obr. 5:** Změna systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0), chybové úsečky představují 95% CI.

K posouzení vlivu užívaných psychofarmak na hodnoty tlaku byly porovnány dávky AD dle FLX ekvivalentu s hodnotami SBP a diastolického DBP před aplikací i v průběhu intoxikace, ale žádná korelace nebyla statisticky významná. Vztah mezi hodnotami krevního tlaku a užíváním antipsychotik bude dodatečně popsán níže.

**Analýza fenomenologie intoxikace – změněný stav vědomí:** skóre disociace dle škály CADSS bylo na začátku studie u všech pacientů blízké nule ( $0,35 \pm 0,77$ ), stoupalo úměrně očekávanému trendu v 10. minutě ( $24,05 \pm 11,6$ ) a 30. minutě ( $28,15 \pm 10,9$ ). Půl hodiny po ukončení infuze se skóre vracelo k zanedbatelným hodnotám ( $2,15 \pm 3,82$ ). Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v žádném ze čtyř měření CADSS. Při porovnání skóre CADSS mezi skupinou respondérů a nonrespondérů před aplikací, v 10. minutě, 30. minutě a 60. minutě od aplikace nebyl nalezen signifikantní rozdíl (interakce čas a skupina:  $F=2,48$ ,  $df=3,88$ ,  $p=0,10$ ), ačkoliv respondéři měli poněkud vyšší (avšak nesignifikantní) míru disociace (obrázek 6).

Skóre psychotocismu dle škály BPRS stoupalo u všech pacientů z výchozích  $15,74 \pm 5,85$  bodů na  $23,74 \pm 7,8$  v 10. minutě a  $23,57 \pm 6,22$  v 30. minutě. Půl hodiny po ukončení infuze hodnoty klesaly na průměr  $9,61 \pm 5,91$  bodů. Při porovnání skóre BPRS mezi skupinou

respondérů a nonrespondérů v čase nebyl nalezen signifikantní rozdíl v hodnotách před aplikací, v 10. minutě, 30. minutě a 60. minutě od aplikace (interakce čas a skupina:  $F=0,96$ ,  $df=3,88$ ,  $p=0,40$ ).

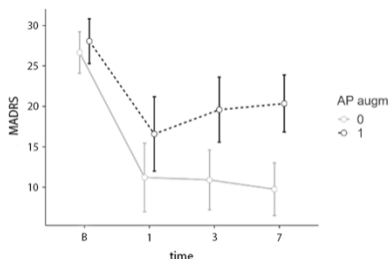


**Obr. 6:** Změna hodnot CADSS (vlevo) a BPRS (vpravo) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0), chybové úsečky představují 95% CI.

K posouzení vztahu mezi změněným stavem vědomí a aktivitou sympatiku byla doplněna analýza korelací mezi změnami SBP/DBP a parametry CADSS/BPRS v 10. a 30. minutě aplikace. Hodnoty disociace v 30. minutě aplikace pozitivně korelovaly se změnou diastolického krevního tlaku při stejném měření ( $r=0,323$ ,  $p_{\text{corr}}<0,05$ ), u hodnot BPRS byla naopak negativní korelace se změnou systolického tlaku v 30. minutě ( $r=-0,385$ ,  $p_{\text{corr}}<0,05$ ). Jiná korelace mezi zmíněnými parametry nebyla nalezena.

**Analýza vlivu antipsychotik:** 49% pacientů ze vzorku B užívalo antipsychotika k augmentaci léčby. Pro možnou interferenci s výše zmíněnými nálezy byla provedena sekundární srovnávací analýza uživatelů (AP+,  $n=19$ ) a neuzivatelů (AP-,  $n=20$ ) antipsychotik. Skupina AP+ se signifikantně lišila od AP ve vyšším BMI ( $t = 2,13$ ,  $df = 34$ ,  $p = 0,03$ ) a vyšší celkové dávce antidepresiv dle FLX equi ( $t = 2,12$ ,  $df = 37$ ,  $p = 0,03$ ). Nelišili se však v jiných výchozích demografických či klinických parametrech včetně závažnosti a délky deprese, počtů hospitalizací či vyzkoušených léčebných modalit. Antipsychotika užívalo pouze 18% respondérů na ketamin, zatímco mezi nonrespondéry bylo 73% AP+. **Rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v užívání AP byl signifikantní** ( $p=0,001$ ). Dynamika změny MADRS se signifikantně lišila mezi skupinou AP+ a AP- (interakce skupina x čas:  $F=6,8$ ,  $df=2,79$ ,  $p=0,001$ ). Pokles depresivních příznaků byl srovnatelný 24 hodiny po infuzi ( $p_{\text{corr}}=1,0$ ),

ale po 3 dnech byl ve skupině AP+ hraničně horší výsledek ( $p_{\text{corr}}=0,07$ ) a týden po aplikaci signifikantně horší výsledek MADRS ve srovnání s AP- ( $p_{\text{corr}}=0,002$ ) (obrázek 7).



**Obr. 18:** Změna depresivních příznaků dle MADRS v období sledování (před aplikací, 1., 3., 7. den po aplikaci) u AP+ a AP- (chybové úsečky představují 95% CI).

Při použití AP+/- jako skupinové proměnné a hodnot tlaků jako závislých proměnných, byla patrná podobná dynamika jako u respondérů a nonrespondérů, se signifikantně nižšími hodnotami systolického i diastolického tlaku u uživatelů AP (AP+) v 10. minutě aplikace ketaminu. Nebyl rozdíl v hodnotách CADSS a BPRS mezi uživateli a neuživateli antipsychotik v žádném ze sledovaných časů (před aplikací, 10 minut, 30 minut a 60 minut od zahájení infuze ketaminu).

#### **Analýza plasmatických hladin ketaminu a norketaminu:**

respondéři a nonrespondéři se nelišili v dynamice hladin ketaminu (interakce skupina x čas:  $F=1,44$ ,  $df=2,36$ ,  $p=0,25$ ) ani norketaminu (interakce skupina x čas:  $F=0,68$ ,  $df=2,58$ ,  $p=0,51$ ) v průběhu všech měření. Kromě negativní korelace mezi změnou systolického tlaku v 30. minutě a hladinou norketaminu v 10. minutě jinak nebyla potvrzena žádná souvislost hladin se systolickým či diastolickým tlakem ani s parametry CADSS v průběhu intoxikace.

## 5. Diskuse

Analýza fenotypu deprese neprokázala rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry ve výchozí závažnosti depresivních příznaků ani v míře rezistence, vyjádřené její délkou, počtem depresivních epizod a neúspěšných terapeutických pokusů, což je v kontradikci s recentním výzkumem, který prokázal negativní vliv větší míry rezistence na antidepresivní efekt ketaminu (Levinta et al., 2022). V souboru A byla popsána vyšší míra úzkosti dle subjektivní škály BAI u nonrespondérů, ale jednalo se o post hoc hodnocení, navíc v souboru B takový rozdíl nebyl potvrzen ani dle BAI, ani dle přidané objektivní škály HAM-A. V souboru B se respondéři nelišili od nonrespondérů ani ve výskytu melancholických rysů deprese či ve výchozí míře anhedonie dle škály SHAPS-C. Výsledky tedy nevyvrací stanovenou nulovou hypotézu a jsou v kontradikci s dříve publikovanou vyšší výchozí úzkostí (Ionescu et al., 2014) či vyšší výchozí mírou anhedonie (Thomas et al., 2018) u respondérů na ketamin.

Post hoc analýza vlivu benzodiazepinů (soubor A) a antipsychotik (soubor B) odhalila signifikantní interferenci obou skupin medikace s antidepresivním účinkem ketaminu. Tento vztah byl u obou skupin medikace maximální 3 dny a týden po aplikaci ketaminu a nesouvisel s plazmatickými hladinami ketaminu či norketaminu během infuze. V případě BZD nález korespondoval s předchozí sporadickou evidencí vlivu BZD na efekt ketaminu v literatuře a po jeho publikaci (Andrashko et al., 2020) byl replikován při nezávislé post hoc analýze (Feeney et al., 2022), která taktéž prokázala slabší antidepresivní efekt ketaminu při vyšších dávkách současně užívaných benzodiazepinů. Naše výsledky rovněž podnítily analýzu vlivu BZD na intranazální esketamin (Diekamp et al., 2021). Tato post hoc analýza neprokázala rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na esketamin, avšak neposuzovala účinek odlišných dávek BZD ani delší efekt aplikace ketaminu, proto nepřispěla k lepší generalizaci výsledků.

Pozoruhodným je zjištění, že BZD i AP interferovaly právě s opožděnou antidepresivní odpovědí na ketamin 3. a 7. den po podání. Jak bylo popsáno v úvodu, ketaminem navozené vyplavení synaptických proteinů, esenciálních pro jeho antidepresivní efekt, je detekováno několik hodin až 7 dní po aplikaci (Li et al., 2010), tedy

již po jeho odbourání z organismu. Lze tedy spekulovat, že vyšší dávky BZD i AP zasahují do opožděné antidepresivní odpovědi na ketamin interferencí právě s touto sekundární synaptoplastickou kaskádou. Zajímavým je propojení daných zjištění s poznatkem z animálních studií, kde chronická (nikoliv akutní) aplikace antipsychotik oslabovala ketaminem indukované gama oscilace (Anderson et al., 2014), které jsou považovány za korelát synaptické potenciace. K potvrzení takového předpokladu však chybí podrobnější humánní výzkum, například zaměřený na odlišnou časovou dynamiku neurotrofních proteinů u pacientů se souběžnou medikací. Tato zjištění jsou cenná také pro anesteziologii, protože představují možnou odpověď na otázku, proč selhávaly dosavadní protokoly prevence postoperačního deliria ketaminem, podávaným spolu s dalšími celkovými (gabaergními) anestetiky (Horacek et al., 2023).

Přestože byl vliv některých kovariát (jako výchozí úzkosti či závažnosti deprese) při hodnocení vlivu BZD v souboru A nivelizován při dodatečné logistické regresi, nelze vyloučit vliv jiných faktorů. Několik studií poukázalo na to, že vyšší závažnost a/nebo rezistence depresivní symptomatiky je spojena s poruchou gabaergních funkcí (např. Bajbouj et al., 2006; Jeng et al., 2020). Vzhledem k hypotetickému předpokladu propojení interakce ketaminu a BZD na této úrovni a také za předpokladu, že augmentace AP v souboru B mohla být reakcí na závažnější či rezistentní depresivní příznaky, nelze opomíjet vliv závažnosti výchozí depresivní a úzkostné symptomatiky. Spolu s malým studijním vzorkem mohou zmíněné limitace oslabovat relevanci tvrzení, že souběžně podávána psychofarmaka jsou ultimátní determinantou, ovlivňující antidepresivní efekt ketaminu.

Post hoc analýza EKG dat pacientů ze souboru A poukázala na možný rozdílný profil aktivity autonomního nervového systému mezi respondéry a nonrespondéry. Při alternativním zvoleném kritériu 30% poklesu MADRS respondéři vykazovali signifikantně vyšší hodnoty HR a nižší výkon HRV oproti nonrespondérům na ketamin. Od publikace výsledků této dílčí analýzy (Meyer et al., 2021) nebyl vztah mezi efektem ketaminu a parametry HRV dosud replikován. V kontextu dosavadních poznatků o vegetativní dysbalanci u pacientů s depresí lze dané výsledky interpretovat jako výpověď o vyšší sympatické či nižší parasympatické aktivitě u

respondérů. Tyto parametry však mohou znamenat celkově lepší odpověď na antidepressivní léčbu, nikoliv specifickou pro ketamin, nebo být korelátom odlišné depresivní symptomatiky (zde opět stojí za zmínku, že respondéři v souboru A měli nižší výchozí subjektivní hladinu úzkosti). U výchozí hodnoty HR před infuzí byl v souboru A zjištěn významný rozdíl střední velikosti účinku mezi respondéry a nonrespondéry, avšak při analýze souboru B takový rozdíl nebyl nalezen. Odlišnosti v metodologii a v registraci HR (výpočet z EKG vs. automatická registrace tonometrem) však neumožňují porovnání těchto souborů.

Analýza hodnot krevního tlaku v průběhu aplikace ketaminu u pacientů ze souboru B odhalila signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry. Větší antidepressivní efekt ketaminu týden po aplikaci byl spojen s vyšším nárůstem hodnot systolického i diastolického tlaku v průběhu intoxikace. Tyto výsledky souzní s jedinou dosavadní prací, posuzující souvislost hemodynamických parametrů při aplikaci s odpovědí na ketamin (Keith et al., 2022), zde však byly u respondérů kromě SBP signifikantně vyšší i hodnoty DBP v průběhu a po aplikaci ketaminu. Analýza souboru B navíc propojila výzkum hemodynamických parametrů s dalšími potenciálně modifikujícími faktory, jako jsou: a) plasmatické hladiny ketaminu, b) antipsychotická medikace a c) parametry změněného stavu vědomí. Stran plasmatických hladin ketaminu a norketaminu, kromě kontrainditivní negativní korelace mezi změnou SBP v 30. minutě a hladinou norketaminu v 10. minutě jinak nebyla pozorována žádná signifikantní korelace. Stran AP medikace je pozoruhodným rozdílná dynamika hodnot tlaků mezi uživateli a neuživateli, kdy pacienti s antipsychotickou medikací měli nižší hodnoty systolického i diastolického tlaku v průběhu intoxikace a zároveň, jak bylo diskutováno výše, menší pravděpodobnost response na ketamin. Je pozoruhodné, že se AP+ a AP- skupiny nelišili ve výchozích hodnotách tlaku, ale rozdíl byl patrný až při změnách v průběhu intoxikace, tedy výsledky nelze vysvětlit antipsychotiky navozenou tendencí k hypotenzii. Spekulaci o možném vlivu antipsychotik na intenzitu prožitku změněného stavu vědomí (se sekundárně menší vegetativní odezvou) vyvrací dodatečný nález, kdy se skupiny AP- a AP+ nelišily v hodnotách CADSS či BPRS v celém průběhu aplikace. Nabízí se opět úvaha, zda indikace antipsychotik nereflktuje větší závažnost či míru rezistence, stejně jako zvýšená aktivita



parasymptatiku u nonrespondérů na ketamin. Tato hypotéza je potenciálně zajímavou, její potvrzení však vyžaduje komplexní posouzení všech kandidátních faktorů v regresních modelech u většího vzorku pacientů.

Změněný stav vědomí při intoxikaci ketaminem, vyjádřený v parametrech disociace (CADSS) a psychotocismu (BPRS) měl shodnou intenzitu i časový průběh u respondérů i nonrespondérů v souboru B a nepredikoval výsledný antidepresivní efekt ketaminu. Stran CADSS je nález v souladu s výsledky čtyř dosavadních studií (Fava et al., 2020; Lapidus et al., 2014; Valentine et al., 2011; Włodarczyk et al., 2021) a v kontradikci s třemi dalšími (Luckenbaugh et al., 2014; Pennybaker et al., 2017b; Phillips et al., 2019). Ze zjištěného poklesu BPRS v 60. minutě ve srovnání s výchozím skóre lze usuzovat na zmírnění tenze a depresivity oproti stavu před aplikací a je třeba zmínit, že se jedná o méně specifickou škálu, jejíž položky se mohou právě s depresivní či úzkostnou symptomatikou překrývat. U dílčí části pacientů ze souboru A (n=27) byl naším týmem v předchozích letech publikován vztah mezi BPRS a zlepšením deprese (Sos et al., 2013), avšak pro odlišnosti v designu hodnocení souborů nebylo možné rozšířit post hoc analýzu na celý vzorek A ani porovnat parametry CADSS a BPRS mezi soubory. Výhodou studijního souboru B bylo obohacení hodnocení změněného stavu vědomí o objektivní parametry průběhu intoxikace, tedy oběhové parametry a plasmatické hladiny ketaminu a jeho metabolitu norketaminu. Zjištěnou absenci korelace s hladinami ketaminu lze vysvětlit tím, že tyto nemusí reflektovat farmakodynamické působení ketaminu v CNS. Korelace mezi hemodynamickými parametry a změněným stavem vědomí přinesly rozporuplné výsledky. Dodatečná analýza také neprokázala vliv AP na míru či dynamiku změněného stavu vědomí. Toto zjištění je v kontradikci k dřívějším předpokladům o schopnosti antipsychotik blokovat akutní projevy intoxikace ketaminem (Doyle et al., 2013). Srovnávání dat z různých podmínek animálních, anesteziologických a psychiatrických studií je však problematické pro odlišný neurobiologický a elektrofyziologický mechanismus anestetických a subanestetických dávek ketaminu. Navíc, je třeba brát v potaz rozdíl mezi účinkem plné dávky antipsychotik v experimentálním kontextu a subantipsychotickou dávkou antipsychotik, podávanou depresivním pacientům. Nakonec nelze vyloučit limitaci samotných škál,

popisujících behaviorální koreláty změněného stavu vědomí, který fenomenologicky sice psychózu napodobuje, ale není s ní totožný, a jehož subjektivní prožitek je označován za nesdělitelný. CADSS, přestože patří mezi objektivní škály, totiž vyžaduje alespoň minimální kooperaci a výpověď pacienta, která může v rámci změněného stavu vědomí být narušená a zkreslovat hodnocení. Subjektivní škály, vyplňované po odeznění intoxikace, však tento problém neřeší, protože post hoc interpretace intoxikace pacientem, u kterého již nastoupil antidepresivní efekt ketaminu, je do jisté míry tautologickou.

## 6. Závěr

Na základě poznatků získaných v průběhu řešení této disertační práce lze konstatovat následující:

- a) Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v závažnosti deprese či míře rezistence, vyjádřené její délkou a počtem léčebných pokusů, ani v závažnosti anhedonie. Přestože při post hoc analýze jednoho ze souboru byla patrná vyšší subjektivní míra úzkosti u respondérů, v druhém souboru takový rozdíl nebyl potvrzen.
- b) Respondéři a nonrespondéři se lišili v užívané souběžné medikaci: u nonrespondérů byly zjištěny vyšší dávky benzodiazepinů a významně více nonrespondérů bylo medikováno antipsychotiky. Tato interference byla maximální 3 a 7 dnů po aplikaci, na základě čehož lze předpokládat vliv na sekundární synaptoplastické pochody.
- c) Odlišnost respondérů a nonrespondérů ve výchozích parametrech tonusu sympatiku je diskrepantní, kdy v jednom souboru vyšší srdeční frekvence predikovala odpověď na ketamin, zatímco v druhém nebyl nalezen rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry ve výchozích parametrech srdeční frekvence ani krevního tlaku.
- d) Respondéři a nonrespondéři se významně lišili v dynamice změn systolického i diastolického krevního tlaku, kdy respondéři na ketamin měli významně vyšší hodnoty tlaků v průběhu aplikace. Hodnoty krevního tlaku nekorelovaly s plasmatickou hladinou ketaminu a jeho metabolitu norketaminu.
- e) Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v parametrech změněného stavu vědomí, vyjádřeného v parametrech disociace (CADSS) či psychotocismu (BPRS). Tyto parametry nekorelovaly

signifikantně s plasmatickými hladinami ketaminu a jeho metabolitu norketaminu.

Získané poznatky mají řadu patofyziologických, klinických a metodologických implikací. Nejrelevantnějšími jsou zjištění o souběžné medikaci, potenciálně modifikující léčbu deprese, a zjištění o vegetativní odezvě v průběhu aplikace ketaminu, potenciálně umožňující rozhodování o pokračovací terapii ketaminem. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

## Seznam literatury

1. Acevedo-Diaz, E.E., Cavanaugh, G.W., Greenstein, D., Kraus, C., Kadriu, B., Zarate, C.A., Park, L.T., 2020. Comprehensive Assessment of Side Effects Associated with a Single Dose of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord* 263, 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.028>
2. Albott, C.S., Shiroma, P.R., Cullen, K.R., Johns, B., Thuras, P., Wels, J., Lim, K.O., 2017. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *J Clin Psychiatry* 78, e308–e309. <https://doi.org/10.4088/JCP.16111277>
3. Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M.Y., Rodrigues, N.B., Ceban, F., Di Vincenzo, J.D., Meshkat, S., Ho, R.C.M., Gill, H., Teopiz, K.M., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., 2022. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 151, 693–709. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.037>
4. Anderson, P.M., Pinault, D., O'Brien, T.J., Jones, N.C., 2014. Chronic administration of antipsychotics attenuates ongoing and ketamine-induced increases in cortical  $\gamma$  oscillations. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 1895–1904. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000959>
5. Andrashko, V., Novak, T., Brunovsky, M., Klirova, M., Sos, P., Horacek, J., 2020. The Antidepressant Effect of Ketamine Is Dampened by Concomitant Benzodiazepine Medication. *Front. Psychiatry* 11, 844. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00844>
6. Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P., 2006. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 59, 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.036>
7. Bartova, L., Dold, M., Kautzky, A., Fabbri, C., Spies, M., Serretti, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Zohar, J., Montgomery, S., Schosser, A., Kasper, S., 2019. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice. *The World Journal of Biological Psychiatry* 20, 427–448. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>
8. 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. *Biol Psychiatry* 47, 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
9. Davis, A.K., Barrett, F.S., Griffiths, R.R., 2020. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective

- decreases in depression and anxiety. *J Contextual Behav Sci* 15, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004>
10. Diekamp, B., Borentain, S., Fu, D.-J., Murray, R., Heerlein, K., Zhang, Q., Schüle, C., Mathews, M., 2021. Effect of Concomitant Benzodiazepine Use on Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray in Patients with Major Depressive Disorder and Acute Suicidal Ideation or Behavior: Pooled Randomized, Controlled Trials. *NDT* 17, 2347–2357. <https://doi.org/10.2147/NDT.S314874>
  11. Doyle, O.M., Simoni, S.D., Schwarz, A.J., Brittain, C., O’Daly, O.G., Williams, S.C.R., Mehta, M.A., 2013. Quantifying the Attenuation of the Ketamine Pharmacological Magnetic Resonance Imaging Response in Humans: A Validation Using Antipsychotic and Glutamatergic Agents. *J Pharmacol Exp Ther* 345, 151–160. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201665>
  12. Fava, M., Freeman, M.P., Flynn, M., Judge, H., Hoepfner, B.B., Cusin, C., Ionescu, D.F., Mathew, S.J., Chang, L.C., Iosifescu, D.V., Murrrough, J., Debattista, C., Schatzberg, A.F., Trivedi, M.H., Jha, M.K., Sanacora, G., Wilkinson, S.T., Papakostas, G.I., 2020. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 25, 1592–1603. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>
  13. Feeney, A., Hoepfner, B.B., Freeman, M.P., Flynn, M., Dan V. Iosifescu, Trivedi, M.H., Sanacora, G., Mathew, S.J., DeBattista, C., Ionescu, D.F., Cusin, C., Papakostas, G.I., Jha, M.K., Fava, M., 2022. Effect of Concomitant Benzodiazepines on the Antidepressant Effects of Ketamine: Findings From the RAPID Intravenous Ketamine Study. *J Clin Psychiatry* 84, 43883. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14491>
  14. Fraguas, R., Marci, C., Fava, M., Iosifescu, D.V., Bankier, B., Loh, R., Dougherty, D.D., 2007. Autonomic reactivity to induced emotion as potential predictor of response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 151, 169–172. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.008>
  15. Frye, M.A., Blier, P., Tye, S.J., 2015. Concomitant benzodiazepine use attenuates ketamine response: implications for large scale study design and clinical development. *J Clin Psychopharmacol* 35, 334–336. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000316>
  16. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
  17. Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Tislerova, B., Palenicek, T., Bubenikova-Valesova, V., Spaniel, F., Koprivova, J., Mohr, P.,

- Balikova, M., Hoschl, C., 2010. Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta cordance in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. *Psychol Med* 40, 1443–1451. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991619>
18. Horacek, J., Janda, R., Görnerova, N., Jajcay, L., Andrashko, V., 2023b. Several reasons why ketamine as a neuroplastic agent may have failed to prevent postoperative delirium: Implications for future protocols. *Neurosci Lett* 798, 137095. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137095>
  19. Ionescu, D.F., Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Richards, E.M., Slonena, E.E., Voort, J.L.V., Brutsche, N.E., Jr, C.A.Z., 2014. Effect of Baseline Anxious Depression on Initial and Sustained Antidepressant Response to Ketamine. *J Clin Psychiatry* 75, 5470. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09049>
  20. Jeng, J.-S., Li, C.-T., Lin, H.-C., Tsai, S.-J., Bai, Y.-M., Su, T.-P., Chang, Y.-W., Cheng, C.-M., 2020. Antidepressant-resistant depression is characterized by reduced short- and long-interval cortical inhibition. *Psychol Med* 50, 1285–1291. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001223>
  21. Jules, R., Doyle, O.M., Schwarz, A.J., O'Daly, O.G., Brammer, M., Williams, S.C., Mehta, M.A., 2015. Ketamine induces a robust whole-brain connectivity pattern that can be differentially modulated by drugs of different mechanism and clinical profile. *Psychopharmacology* 232, 4205.
  22. Kato, T., Duman, R.S., 2020. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: Convergent mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 188, 172827. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172827>
  23. Keith, K.M., Geller, J., Froehlich, A., Arfken, C., Oxley, M., Mischel, N., 2022. Vital Sign Changes During Intravenous Ketamine Infusions for Depression: An Exploratory Study of Prognostic Indications. *J Clin Psychopharmacol* 42, 254–259. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001542>
  24. Kupfer, D.J., Frank, E., Phillips, M.L., 2012. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379, 1045–1055. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8)
  25. Kurdi, M.S., Theerth, K.A., Deva, R.S., 2014. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* 8, 283–290. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143110>
  26. Lapidus, K.A.B., Levitch, C.F., Perez, A.M., Brallier, J.W., Parides, M.K., Soleimani, L., Feder, A., Iosifescu, D.V., Charney, D.S., Murrough, J.W., 2014. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 76, 970–976. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026>
  27. Levinta, A., Meshkat, S., McIntyre, R.S., Ho, C., Lui, L.M.W., Lee, Y., Mansur, R.B., Teopiz, K.M., Rodrigues, N.B., Di Vincenzo, J.D.,

- Ceban, F., Rosenblat, J.D., 2022. The association between stage of treatment-resistant depression and clinical utility of ketamine/esketamine: A systematic review. *J Affect Disord* 318, 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.050>
28. Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S., 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959–964. <https://doi.org/10.1126/science.1190287>
  29. Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Nolan, N.M., Richards, E.M., Brutsche, N.E., Guevara, S., Zarate, C.A., 2014. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord* 159, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.017>
  30. Mathew, S.J., Murrugh, J.W., Rot, M., aan het, Collins, K.A., Reich, D.L., Charney, D.S., 2010. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13, 10.1017/S1461145709000169. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000169>
  31. Morris, L.S., Costi, S., Tan, A., Stern, E.R., Charney, D.S., Murrugh, J.W., 2020. Ketamine normalizes subgenual cingulate cortex hyper-activity in depression. *Neuropsychopharmacology* 45, 975–981. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0591-5>
  32. Musazzi, L., Milanese, M., Farisello, P., Zappettini, S., Tardito, D., Barbiero, V.S., Bonifacino, T., Mallei, A., Baldelli, P., Racagni, G., Raiteri, M., Benfenati, F., Bonanno, G., Popoli, M., 2010. Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of antidepressants. *PLoS One* 5, e8566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008566>
  33. Olbrich, S., Tränkner, A., Surova, G., Gevirtz, R., Gordon, E., Hegerl, U., Arns, M., 2016. CNS- and ANS-arousal predict response to antidepressant medication: Findings from the randomized iSPOT-D study. *J Psychiatr Res* 73, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.001>
  34. Papakostas, G.I., Fava, M., 2008. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 439–451. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/gipapakostas>
  35. Pennybaker, S.J., Niciu, M.J., Luckenbaugh, D.A., Zarate, C.A., 2017. Symptomatology and Predictors of Antidepressant Efficacy in Extended Responders to a Single Ketamine Infusion. *J Affect Disord* 208, 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.026>
  36. Phillips, J.L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., Owocye, O., Batten, L.A., Blier, P., 2019. Single, Repeated, and

- Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 176, 401–409. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>
37. Rasmussen, K.G., Lineberry, T.W., Galardy, C.W., Kung, S., Lapid, M.I., Palmer, B.A., Ritter, M.J., Schak, K.M., Sola, C.L., Hanson, A.J., Frye, M.A., 2013. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol* 27, 444–450. <https://doi.org/10.1177/0269881113478283>
  38. Sos, P., Klirova, M., Novak, T., Kohutova, B., Horacek, J., Palenicek, T., 2013. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett* 34, 287–293.
  39. Thomas, R.K., Baker, G., Lind, J., Dursun, S., 2018. Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *J Psychopharmacol* 32, 1110–1117. <https://doi.org/10.1177/0269881118793104>
  40. Trivedi, M.H., 2013. Modeling predictors, moderators and mediators of treatment outcome and resistance in depression. *Biol Psychiatry* 74, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.009>
  41. Trivedi, M.H., McGrath, P.J., Fava, M., Parsey, R.V., Kurian, B.T., Phillips, M.L., Oquendo, M.A., Bruder, G., Pizzagalli, D., Toups, M., Cooper, C., Adams, P., Weyandt, S., Morris, D.W., Grannemann, B.D., Ogden, R.T., Buckner, R., McInnis, M., Kraemer, H.C., Petkova, E., Carmody, T.J., Weissman, M.M., 2016. ESTABLISHING MODERATORS and BIOSIGNATURES OF ANTIDEPRESSANT RESPONSE IN CLINICAL CARE (EMBARC): Rationale and Design. *J Psychiatr Res* 78, 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.001>
  42. Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR\*D Study Team, 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163, 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
  43. Valentine, G.W., Mason, G.F., Gomez, R., Fasula, M., Watzl, J., Pittman, B., Krystal, J.H., Sanacora, G., 2011. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by  $[1H]$ -MRS. *Psychiatry Res* 191, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.10.009>
  44. Williams, L.M., Rush, A.J., Koslow, S.H., Wisniewski, S.R., Cooper, N.J., Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., Gordon, E., 2011. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression



- (iSPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol. *Trials* 12, 4. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-4>
45. Włodarczyk, A., Cubała, W.J., Gałuszko-Węgielnik, M., Szarmach, J., 2021. Dissociative symptoms with intravenous ketamine in treatment-resistant depression exploratory observational study. *Medicine (Baltimore)* 100, e26769. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026769>
46. Xu, Y., Hackett, M., Carter, G., Loo, C., Gálvez, V., Glozier, N., Glue, P., Lapidus, K., McGirr, A., Somogyi, A.A., Mitchell, P.B., Rodgers, A., 2015. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 19, pyv124. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv124>
47. Yang, J.-J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.-Y., Yu, H.-Y., Hashimoto, K., 2015. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry* 77, e19–e20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.021>
48. Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

## Seznam publikací autorky (celkový IF 22,29)

### **Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertační práce – s impaktním faktorem:**

Andrashko, V., Novák, T., Brunovský, M., Klírová, M., Šóš, P., Horáček J. (2020). The Antidepressant Effect of Ketamine Is Dampened by Concomitant Benzodiazepine Medication. *Frontiers in Psychiatry*. 11, 844. doi: 10.3389/fpsy.2020.00844. IF 4.157.

Meyer, T., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Andrashko, V., Seifritz, E, Olbrich, S. (2021). Predictive Value of Heart Rate in Treatment of Major Depression with Ketamine in Two Controlled Trials. *Clinical Neurophysiology*. 132(6), 1339-1346. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.030. IF 4.861.

### **Původní vědecké práce in extenso související s tématem disertační práce, které nejsou jejím podkladem – s impaktním faktorem:**

Dudysová, D., Janků, K., Šmotek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J., Andrashko, V., Horáček, J. (2020). The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Frontiers in Pharmacology*. 11, 602590, 1-9. doi: 10.3389/fphar.2020.602590. IF 5.810.

Viktorin, V., Griškova-Bulanova, I., Voicikas, A., Dojčánová, D., Zach, P., ... Andrashko, V. ... Páleníček, T. (2022). Psilocybin—Mediated Attenuation of Gamma Band Auditory Steady-State Responses (ASSR) Is Driven by the Intensity of Cognitive and Emotional Domains of Psychedelic Experience. *J Pers Med*. 12, 1004. doi: 10.3390/jpm12061004. IF 3.508

### **Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertační práce – s impaktním faktorem:**

Kopeček, M., Švancer, P., Andrashko, V., Knytl, P., Kohútová, B., Kožený, J., ... Mohr, P. (2019). Effect of vitamin D deficiency on BMI in patients treated with Multi-acting Receptor Target Antipsychotics. *Neuroendocrinology Letters*. 40(2), 75-78. ISSN 0172-780X. IF 0.750.

### **Přehledové články – s impaktním faktorem:**

Horáček, J., Janda, R., Gornerová, N., Jajcay, L., Andrashko, V. (2023). Several Reasons Why Ketamine as a Neuroplastic Agent May Have Failed to Prevent Postoperative Delirium: Implications for Future Protocols. *Neuroscience Letters*. 798. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137095. IF: 3,197.

### **Přehledové články – bez impaktního faktoru:**

Cink, V., Andrashko, V. Psychedelika jako imunomodulátory. (2019). *Psychiatrie*. 23(3), 153-158.

Andrashko, V., Dorazilová, A., Knytl, P., Kostýlková, L., Kopeček, M. (2022). "Druhý v tobě": Odlišně manifestace syndromu bludné misidentifikace u dvou pacientek s psychotickým onemocněním. *Psychiatrie*. 26(1), 4-10.

Kopeček, M., Andrashko, V. (2022). Racemický ketamin v léčbě rezistentní depresivní poruchy. Od výzkumu ke klinické off-label aplikaci. *Psychiatrie*. 26(4), 146-155.