

Oddělení administrativy vědy a výzkumu
Tereza Jizbová, DiS.
Areál 3.LF, Budova A, 2NP, 240
3. lékařská fakulta
Univerzita Karlova
Ruská 87
100 00 Praha 10

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Veroniky Andrashko

Autor práce: MUDr. Veronika Andrashko

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

Název práce: Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických parametrů a fenomenologie intoxikace

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

Oponent: doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.
Farmakologický ústav LF
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Kamenice 5 625 00, Brno

Dr. Andrashko předkládá k oponentnímu řízení svoji disertační práci s názvem „Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických parametrů a fenomenologie intoxikace“. Disertační práce je koncipována jako klasickým způsobem s uvedením metod, výsledků, diskuse a závěru.

V úvodu je na 25 stranách poskytnut základní vhled do problematiky, patofyziologie deprese, charakteristika ketaminu, mechanismus antidepresivního působení ketaminu a možnosti predikce antidepresivního efektu ketaminu. Oceňuji adekvátní rozsah a stručnost této části, a to při zachování velmi dobré odborné úrovně.

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 49 2910, E: info@med.muni.cz, www.med.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Hlavními cíli disertační práce byly:

- Identifikovat klinické parametry predikující antidepresivní efekt ketaminu před zahájením léčby, mezi které byly zahrnuty
 - fenotyp deprese
 - bazální kardiovaskulární parametry
 - komedikace
- Identifikovat charakteristiky fenomenologie intoxikace ketaminem, které by napomohly v rozhodování o pokračování nebo nepokračování opakované další terapie ketaminem
 - charakteristika změn vědomí v průběhu aplikace
 - vegetativní odezva v průběhu aplikace
 - korelace s plazmatickými hladinami ketaminu a jeho metabolitu

Jako zásadní faktory, které korelují s antidepresivním efektem ketaminu byly identifikovány

Podání a dávka benzodiazepinů a antipsychotik před léčbou

Dynamika změn systolického i diastolického krevního tlaku v průběhu aplikace

Naopak nebyla nalezena signifikantní korelace odpovědi na léčbu se závažností deprese, výchozí hodnotou tonu sympatiku (HR, BP), ani změněným stavem vědomí v průběhu aplikace ketaminu.

Závěry jsou jasně formulovány a oceňují, že autorka podrobně diskutovala i limitaci jejího výzkumu a navrhla další směry výzkumu v této oblasti.

Autorské publikace komentované v disertační práci jsou originální a přinášejí nové významné vědecké poznatky. Práce jsou publikovány ve velmi kvalitních periodících (Q1/Q2), jistě všechny prošly náročným oponentním řízením a jejich vědecký přínos je tedy nezpochybnitelný.

Připomínky a dotazy:

- V práci je jen několik málo formulačních nejasností (např. str. 19 „Odbourávání ketaminu probíhá stereoselektivně s pomalejší metabolizací izomerů ketaminu ve srovnání s jeho racemátem“ mohla byste objasnit? Z citované literatury (Zhao et al. 2012) toto nevyplývá (směrnice poklesu koncentrace R- a S-ketaminu je stejná, statisticky nehodnoceno)
- V metodice stanovení ketaminu a jeho metabolitů není uvedeno, jaký byl objem vzorku odebraný pro stanovení (resp. LLE). Koncentrace jste měřila sama? Není uvedeno, kdo a kde je stanovoval.
- Zamýšleli jste se nad možností pravděpodobnostního modelování odpovědi na ketamin v závislosti na změny v systol. a diastol. TK ?
- Mezi léčivy, které ovlivňují GABA-ergní systém je i řada jiných, klinicky používaných látek. Pokusila byste se odhadnout, jak by mohl antidepressivní efekt ketaminu ovlivnit např. dextrometorfan (NMDA antagonist), N-acetylcystein (vliv na inhibiční tonus glutamatergních neuronů ve frontální kůře.)?
- Nelze možnou interferenci gabapentinooidů s účinkem ketaminu zobecnit i na ostatní antiepileptika typu lamotriginu nebo topiramátu? (mám na mysli jejich potenciál inhibovat presynaptické napětově řízené Na⁺ a Ca²⁺ kanály a následnou inhibici uvolňování různých neurotransmiterů včetně glutamátu.
- Přestože se souvislost mezi hladinami ketaminu a jeho metabolitu norketaminu a účinností nebo HRV neprokázala, považujete za vhodné nějakým způsobem omezit podávání léčiv, inhibitorů CYP2C9 nebo CYP3A4?

Hodnocení publikační aktivity doktorandky

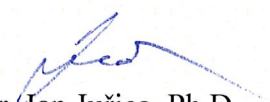
Doktorandka dokládá publikační aktivitu zahrnující 1 *in extenso* prvoautorskou práci (Frontiers in Psychiatry), dále 1 spoluautorskou práci (Clin. Neurophysiology), a další 2 práce s IF související s tématem disertační práce. (Frontiers in Pharmacol. a J. Pers. Med.) a jeden přehledový článek související s tématem disertační práce. Dále je doktorandka spoluautorkou několika dalších originálních publikací a přehledových prací, které nesouvisejí s tématem disertační práce.

Samotná publikační aktivita je důkazem, že doktorandka si osvojila principy vědecké práce a získávání a práce s vědeckými daty i publikování výsledků. Práce jistě prošly náročným oponentním řízením redakcemi příslušných časopisů a jejich vědecký přínos a hodnota je tedy prokázána. Práce Dr. Andrashko mají aktuálně 44 citací, některé výsledky jejího výzkumu již byly replikovány v nezávislé studii jiných autorů (DOI: 10.4088/JCP.22m14491).

Závěr: Z celé práce je patrné soustředěné výzkumné zaměření autorky na téma její disertační práce. Z práce samotné i z jejích publikací je zřejmé, že autorka si dobře osvojila použité metody výzkumu a odvedla velký kus poctivé vědecké práce. Autorka přinesla nové originální poznatky v oblasti predikce antidepresivního účinku ketaminu a kovariát ovlivňujících jeho účinnost.

Cíle práce byly splněny, předložená disertační práce odpovídá obvyklým standardům a práci doporučuji k obhajobě. Dr. Andrashko prokázala schopnost samostatné tvůrčí vědecké činnosti. Na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Brno, 15.11. 2023



doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.
Farmakologický ústav LF, Masarykova univerzita
Masarykův onkologický ústav, Brno
Kamenice 5, 625 00, Brno
jurica@med.muni.cz
tel. 549 494 531

**MUNI
MED**