

Racemický ketamin v léčbě polymorbidní pacientky s rezistentní depresivní poruchou se závažnými suicidálními ideacemi a bolestivou poruchou – případová studie

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Veronika Andrashko, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Pavel Knytl, Ph.D.^{1,2},
prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Sedmačtyřicetiletá pacientka byla hospitalizována pro svoji 5. depresivní epizodu v rámci periodické depresivní poruchy, současnou těžkou fází se suicidálními ideacemi. Opakované pokusy antidepresivní léčby byly neúspěšné a pacientka plánovala eutanazii v zahraničí. Celkové skóre 8položkové verze Sheehanovy škály suicidality (S-STS 10.0) bylo 28. Mimo depresivní poruchy sužovaly pacientku četné somatické komorbidity. Pro závažné suicidální ideace jsme zahájili akutní léčbu ketaminem 2× týdně, nejdříve intranasálně a později subkutánně. Po 4 aplikacích ketaminu byla pacientka propuštěna do ambulantní udržovací léčby. Tam se po 9. aplikaci ustálil interval subkutánní aplikace ketaminu na frekvenci 1× týdně. Od 14. aplikace přešla pacientka na i. m. aplikaci ketaminu, kterou hodnotila jako efektivnější. V době publikace kazuistiky trvá udržovací léčba ketaminem 12 měsíců. Poslední hodnota celkového skóre suicidality S-STS 10.0 byla 6. Jedná se o redukci celkového skóre suicidality o více než 70 %. Dlouhodobá léčba ketaminem byla efektivnější v léčbě rezistentní deprese se suicidálními ideacemi než kombinace antidepresiv.

Klíčová slova: ketamin, depresivní porucha, sebevražedné myšlenky, fibromyalgie, migréna.

Racemic ketamine in the treatment of a polymorbid female patient with a resistant depressive disorder with severe suicidal ideation and with pain disorder – a case study

A 47-year-old female patient was hospitalized for her 5th depressive episode within periodic depressive disorder, the current phase severe with suicidal ideation. Despite repeated treatment with antidepressants, she considered euthanasia abroad. She had reached a total score of 28 on the 8-item version of the Sheehan Suicidality Scale (S-STS 10.0). In addition to depressive disorders, the patient suffered from numerous somatic comorbidities. We started acute treatment with ketamine twice a week, first intranasally and later subcutaneously. After four applications of ketamine, the patient was discharged to outpatient maintenance treatment. Considering the duration of ketamine's effect, the interval of once per week was established after nine applications and the patient switched to i. m. applications, which she rated as more effective compared to s.c. Ketamine maintenance treatment lasts 12 months at the time of publication. The last value of the total suicidality score of the S-STS 10.0 was 6. This is a reduction of the total score by more than 70%. Long-term treatment with ketamine was more effective in treating treatment resistant depression with suicidal ideation than a combination of antidepressants.

Key words: depressive disorder, ketamine, suicidal ideations, fibromyalgia, migraine.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato publikace vznikla za podpory projektů Dynamika mozku, reg. č.: CZ.02.01.01/00/22_008/0004643 financovaného z EFRR a Operačního programu Zaměstnanost +, reg. číslo CZ.03.03.01/00-/22_021/0001981.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(3):148-152

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.024>

Článek přijat redakcí: 7. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 23. 9. 2024

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.

miloslav.kopecek@nudz.cz

Úvod

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

Evidence pro antisuicidální efekt racemického ketaminu

Podobně rychlý jako antidepresivní efekt intravenózního (i. v.) ketaminu byl i antisuicidální efekt jedné dávky i. v. ketaminu ve srovnání s komparátorem ve 4 z 5 studiích s dávkou 0,5 mg/kg použitou u pacientů s depresí (8, 9). Tento efekt byl částečně nezávislý na antidepresivním efektu ketaminu. Dvě studie s opakovanou aplikací intranasálního esketaminu nebyly v potlačení suicidálních myšlenek u pacientů s depresivní poruchou efektivnější než placebo (10, 11). V jedné metaanalýze (15 studií, n = 572) byl zjišťován antisuicidální efekt jedné i. v. dávky ketaminu 0,5 mg/kg aplikované v infuzi během 30–45 minut u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání s kontrolou (nejčastěji to byla infuze fyziologického roztoku nebo midazolamu). Po 4 hodinách od infuze byla zjištěna významná redukce skóre suicidálních ideací vyjádřená

jako standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) -0,51 (95% interval jistoty (-1,00, -0,03)), který přetrvával do 72 hodin po infuzi. Časy mezi 12 a 24 h po aplikaci: SMD = -0,63, 95% CI = [-0,99, -0,26]; mezi 24 a 72 hodinami po aplikaci: SMD = -0,57, 95% CI = (-0,99, -0,14), ale ne později (12). V jiné studii přetrvával antisuicidální efekt jedné aplikace i. v. ketaminu 0,5 mg/kg ve srovnání s midazolamem u pacientů s rezistentní depresivní poruchou (TRD) 5 dní, což bylo kratší dobu, než byl efekt antidepresivní (13). Pro trvalejší antisuicidální efekt je nutná opakovaná aplikace ketaminu, což ukázala následující otevřená studie. Šest aplikací ketaminu i. v. 0,5 mg/kg v průběhu 2 týdnů vedlo ke kumulativnímu snížení suicidálních ideací u pacientů s TRD (14). Chen et al. (15) porovnával akutní antisuicidální efekt ketaminu a intranasálního esketaminu po 4–6 h a 24 h od aplikace v metaanalýze. Racemický ketamin měl velký efekt detekovaný po 4–6 hodinách (Cohenovo d = 1,16, 95% CI: 0,50–1,81) i 24 hodinách (Cohenovo d = 0,96, 95% CI: 0,48–1,44), zatímco (intrasální) esketamin měl malou až střední velikost účinku po 4–6 hodinách (Cohenovo d = 0,26, 95% CI: 0,09–0,44) respektive po 24 hodinách (Cohenovo d = 0,30, 95% CI: 0,13–0,47).

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

s komorbidní závislostí na alkoholu byl však zjištěn trend k vyššímu antisuicidálnímu účinku (17).

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

Případová studie

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

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

Tab. 1. Souhrn epizod a léčby psychofarmaky

Depresivní epizoda	Věk (rok)	Léčba	Efekt
1.	33 let (2009)	sertralín 100 mg	remise
2.	33 let (2010)	sertralín 100 mg	remise
3.	39 let (2015)	escitalopram 10 mg, mirtazapin 45 mg	remise
4.	45 let (2021)	escitalopram 20 mg, mirtazapin 45 mg, vortioxetin 20 mg	remise
5.	46 let (2022)	escitalopram 20 mg, mirtazapin 45 mg, vortioxetin 20 mg	absence odpovědi
	47 let (2023)	venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg, ketamin i. n. 1 mg/kg	parciální odpověď, 2 týdny
	4/2023	venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg, pregabalin 150 mg	zhoršení stavu
	9/2023	2× ketamin i. n. 1 mg/kg 2× ketamin s. c. 0,5 mg/kg venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg, pregabalin 150 mg	parciální odpověď
	10–1/2024	12× ketamin s. c. 0,75 mg/kg venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg, pregabalin 150 mg	parciální odpověď
	2–10/2024	ketamin i. m. 0,75 mg/kg venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg, pregabalin 150 mg	parciální odpověď

léčba migrény erenumabem, kterou absolvuje 1× měsíčně. V roce 2018 prodělala cholecystektomii. Po bilaterální plicní embolizaci v roce 2022 je léčena přímými perorálními antikoagulancii, konkrétně dabigatranem. Dále je léčena pro fibromyalgii a vertebrogenní algický syndrom a je po dvou operacích páteře pro vyhrželé ploténky L5/S1 respektive L4/L5.

Jde o vdanou ženu, matku dvou dětí ve věku 9 a 13 let. Její psychiatrická anamnéza začíná ve 33 letech první depresivní epizodou po abortu v 6. týdnu těhotenství (viz tab. 1). 2. epizoda depresivní poruchy byla léčena stejně jako první epizoda úspěšně sertralínem v jejích 33 letech. 3. epizoda deprese se objevila 6 měsíců po porodu syna v jejích 39 letech a byla залечена escitalopramem a mirtazapinem. 4. epizoda depresivní poruchy následovala po úmrtí jejího nevlastního syna na nádorové onemocnění v pacientčině 45 letech. Tato depresivní epizoda byla залечена escitalopramem, vortioxetinem a mirtazapinem. 5. depresivní epizoda následovala po plicní embolii, která se udála v jejích 46 letech.

Pacientka byla hospitalizována v NUDZ v 9/2022, ale po 1 dni hospitalizace se rozhodla vrátit domů (zdůvodňovala nutnost péče o děti), v čemž ji bylo vyhověno, neboť nesplňovala podmínky detence. Další hospitalizace s podobným průběhem (trvala 3 dny) následovala v únoru 2023. V březnu 2023 byla domluvena krátkodobá (pětidenní hospitalizace) s aplikací ketaminu. Během této hospitalizace jí byl změněn escitalopram za venlafaxin (Tab. 1), a byl jí aplikován 1× ketamin intranasálně v dávce 1 mg/kg tedy 69 mg. Po této jednorázové aplikaci pokleslo skóre MADRS z 32 na 20 bodů a Beckův inventář deprese (BDI) klesl z 45 na 28.

Zlepšení stavu vydrželo 2 týdny. Pacientka byla dále léčena v ambulanci kombinací: venlafaxin 250 mg, mirtazapin 45 mg a pregabalin 150 mg se somatickou léčbou dabigatran a erunamab. Pregabalin je užíván jako léčba první volby v léčbě neuropatické bolesti (20). Důvodem indikace u naší pacientky pak byl algický syndrom pod obrazem fibromyalgie, který pravidelně doprovázel depresivní zhoršení. Rovněž jsme zvažovali, že snížením bolesti by pozitivně ovlivnil náladu. Přes ambulantní léčbu docházelo ke zhoršování deprese a suicidálními ideacím, v rámci kterých zvažovala eutanazii a kontaktovala zahraniční pracoviště, které eutanazii umožňuje. Proto byla hospitalizována v NUDZ od 9/2023 k léčbě racemickým ketaminem. Celkové skóre 8položkové verze Sheehanovy škály suicidality (S-STS 10.0) bylo 28 (21).

Během hospitalizace byly první 2 aplikace ketaminu aplikovány intranasálně pomocí nosního aplikátoru připraveného v lékárně (2) v dávce 1 mg/kg, po nich následovaly 2 aplikace ketaminu subkutánně (s. c.) v dávce 0,9 ml = 45 mg. Pacientka byla po 4 aplikacích ketaminu propuštěna z hospitalizace s částečnou antidepresivní odpovědí a na akutní léčbu navázala udržovací léčba od října 2023.

Udržovací léčba

Pátá aplikace racemického ketaminu, 3. subkutánní aplikace následovala 18 dní po propuštění z hospitalizace, 6. po 13 dnech, 7. po 10 dnech a od 8. aplikace se interval ustálil na aplikaci 1× týdně v dávce 1,2 ml = 60 mg. Do ledna 2024 byl aplikován ketamin s. c. celkem 14×, poslední dávka byla 1,2 ml = 60 mg a od února 2024 je podáván ketamin intramuskulárně (i. m.) v dávce 1,2 ml = 60 mg v intervalu 1× za 7–10 dní. Od s. c.

aplikace jsme přešli k aplikaci i. m., protože jedna studie ukazuje (22), že při stejné dávce ketaminu dosahuje i. m. aplikace vyšších sérových koncentrací než s. c. aplikace a předpokládali jsme lepší efekt po i. m. aplikaci při zachování stejné dávky. Nemáme k dispozici rozdíl sérových koncentrací při obou aplikacích, ale pacientka udávala po intramuskulární aplikaci intenzivnější akutní a poté i delší antidepresivní i antisuicidální efekt. Proto jsme pokračovali touto cestou. V době publikování kazuistiky trvá udržovací léčba ketaminem 12 měsíců a pacientka setrvává v částečné antidepresivní odpovědi. Poslední hodnota celkového skóre suicidality S-STS 10.0 byla 6. Jedná se tedy o redukcí celkového skóre suicidality o 22 bodů (více jak 70 %). Současně se pacientka věnuje intrapsychickým obsahům indukovaným ketaminem, začala studovat relevantní literaturu, psychedelické/disociativní indukované stavy se snaží integrovat a využít pro řešení vlastní existenciální situace. Proto nově zahajuje studium humanitně zaměřené vysoké školy a plánuje se věnovat psychoterapii. V průběhu ambulantního sledování pacientka dále pečuje o rodinu. Zahraniční společnost provozující eutanazii od hospitalizace v 9/2023 nekontaktovala. Pacientka vyplňuje dotazník nežádoucích účinků KSET (ketamine side effect tool), který vznikl jako mezinárodní konsenzus odborníků se zkušeností s aplikací ketaminu (23). Dle tohoto dotazníku neguje jak bažení po ketaminu, tak jeho vyhledávání, což jsou ukazatelé závislosti na ketaminu. Protože udávala problémy s močením, byla odeslána na urologické vyšetření, kde byla provedena cystoskopie, která vyloučila ketaminem indukovanou uropatii. Spolu s ketaminem pokračuje v léčbě venlafaxinem 250 mg, mirtazapinem 45 mg,

Box 1. *Hodnocení stavu a léčby z pohledu pacientky po půl roce léčby*

„Ze začátku jsem se snažila chodit do práce. Ale pak ta deprese byla horší a horší. Teď jsem ve stavu, kdy jsem schopná obstarat rodinu, což je pro mě nadlidský výkon a už nejsem schopná fungovat v práci. Jsem ráda, že stihnu to, co mám kolem dětí a domácnosti, pracovní věci prostě nedávám. Proto mě šoupli na DPN. V březnu 2024 to bude rok, co jsem na DPN. Teď budu žádat o invalidní důchod a do budoucna, kdybych se trochu stabilizovala, tak hledat zkrácený úvazek... Takže se s tím srovnávám. Co vlastně budu dělat dál, co bude? Přece nebudu na invalidním důchodu a nebudu dělat nic?“

„Já mám dost velkou medikaci léků (antidepresiv) a tu mám už rok takhle vysokou. Plus mi dali ten ketamin a skončili jsme u toho, že chodím 1x za 7 dní. Je to hodně omezující, protože ze sedmidenního cyklu ztratím 2 dny. Jeden den na léčbu, protože ten den jsem nepoužitelná. A druhý den jsem ještě taková přiblblá a mám dost velké bolesti. Takže 2 dny v týdnu, jako když nejsou. Pak za těch 5 dní se snažím dohnat to, co mám udělat, pro děti apod. To je pak nápor. Nicméně ten ketamin zabírá v tom, že se nedostávám do sebevražedných propadů. Po půl roce, co chodím 1x týdně na ketamin, tak jsem se tam dostala 2x (do sebevražedného propadu), což je úspěch... Vždy, když se dostanu do nějakého horšího stavu, tak mi manžel říká, že je lepší mít nešťastnou nebo unavenou manželku než žádnou. Tak to vydrž. Tak držím. Byla jsem na cestě do Švýcarska na eutanazii, už jsem absolvovala nějaké kroky. Toto mě zastavilo (ketamin) a jsem tady.“

„Myslím si, že to je špatně (pozn.: ilegalita psychedelik). Protože je komplikované pro pacienty se k té léčbě dostat, a když se k ní dostanou, tak někde si za to pacient platí. A když jste pacient, tak jste v tíživé finanční situaci, když jste dlouhodobě nemocen. Ta péče levná není a do toho psychoterapie. Ono se to nasčítá. Myslím si, že to je strašně špatně. Když máte nemocný srdce, tak vám to hradí pojišťovna, a když máte nemocnou hlavu, nebo duši, tak proč to nemůže hradit pojišťovna, když je to normální lék?“ ...

„Je to úplně něco jiného a myslím si, že to způsobí daleko rychleji než ta antidepresiva. A antidepresiva vás ztlumí a emočně oploští. Ten ketamin... vy zůstáváte na to vnímání světa pořád citlivá, na sluníčko, na pozitivní emoce. Můžete je cítit. Ale u antidepresiv, když máte vysokou hladinu, tak necítíte ani ty negativní, ale ani ty pozitivní věci. Ketamin vám více umožní žít v normálním světě. Můžete prožít radost a není to tak omezující...“ (Odpovídá na otázku, jestli při terapii prožila něco jako spirituální či mystickou zkušenost...), „Žažívám to každý týden. Tam se opravdu rozpustíte v nic, a to splynutí... pak nevíte, co jste vy, co je skříň, co je gauč, necítíte svoje tělo. Jste opravdu někde mezi nebem a zemí a říkáte si, co vlastně jsem... Přemýšlím o tom, co to vlastně bytí je. Smrti se nebojím. Během ketaminu jsem svoji smrt zažila. Je to zvláštní stav, plný myšlenek. Díky tomu jsem začala číst více filozofických knížek než před tím. Hodně studuju psychoterapie a deprese apod. Setkala jsem se i s farářkou, protože lidé, kteří chodí do kostela, tak mají často nějaké trápení, tak jsme spolu rozmlouvaly, jak jim pomoci. A že to nemusí být jenom víra, ale stačí jenom o věcech mluvit a mít někoho, kdo tomu naslouchá. A je to jedno, jestli věříte v Boha, nebo v něco jiného... Kdybych věřila v Boha, tak řeknu ano, setkala jsem se s Bohem. Ale já to neumím popsat, protože to není postava, ale je to nějaká energie, síla, něco většího, než jsme my. O tom pak přemýšlím...“

pregabalinem 300 mg, dabigatranem 300 mg, erunamabem 1x měsíčně a metamizolem ad hoc při bolesti páteře. Svůj stav a léčbu popisuje pacientka v boxu 1.

Diskuze

Pacientka v mladším věku odpovídala na léčbu běžnými antidepresivy či jejich kombinací. S přibývajícím věkem a somatickými obtížemi s bolestivou komponentou (vertebrogení algický syndrom páteře, fibromyalgie, koronární vazospazmy a migréna, která se objevovala i přes moderní léčbu mozkové stimulace a biologické léčby) byla léčba antidepresivy méně účinná. U pacientky narůstaly sebevražedné ideace s jasným plánem směřujícím k eutanazii, který začala realizovat. Primárním cílem léčby bylo zvládnout sebevražedné ideace a dalšími cíli byla redukce deprese a bolesti takovou intervencí, která by nezhoršovala somatický stav. Stimulační metody, jako je repetitivní transkraniální magnetická stimulace a elektrokonvulzivní léčba, byly kon-

traindikovány pro mozkový stimulátor. Tricyklická antidepresiva mají dobrý efekt v léčbě TRD i bolestivých poruch, ale problematické je jejich ambulantní podávání u suicidálních pacientů. Lithium je vhodné k augmentaci antidepresivního účinku, má antisuicidální efekt, ale jeho nástup účinku je pozvolný. Esketamin je schválen pro léčbu depresivní poruchy, má i analgetický efekt, ale data z metaanalýzy ukazují, že racemický ketamin, má vyšší efekt účinku na suicidální ideace ve srovnání s placebem než esketamin (15). Proto jsme přistoupili k off-label léčbě racemickým ketaminem, který je efektivní nejenom v rámci léčby rezistentní depresivní poruchy, ale i v léčbě suicidálních ideací, jakož i v léčbě bolestivé poruchy. Analgetický efekt ketaminu je jednou z jeho základních indikací (24). Jde o naši druhou kazuistiku, kde mimo TRD, hrála dominující úlohu bolestivá porucha (25). Léčbu ketaminem jsme zahájili intranasálně (nikoliv intravenózně) pro vaskulární rizikové faktory (trombembolické riziko u pacientky s anamnézou plicní embolie a primární trombofilii

(Leidská mutace a mutace MTHFR) a k prevenci eventuálního protrahovanému krvácení při léčbě přímými orálními antikoagulancii). Pacientka tolerovala intranasální léčbu dobře. Pro ambulantní udržovací léčbu jsme však zvolili s. c. a i. m. podání vzhledem k rychlejší a snažší aplikaci ve srovnání s intranasálním podáním pomocí galenické formy spreje (2), což vyhovovalo i pacientce, která dokonce preferovala intramuskulární aplikaci. Během dosavadní léčby pacientka z terapie ketaminem profituje, když významně klesla depresivita, suicidalita a rovněž se snížila bolestivost, bez rozvoje závislosti na ketaminu. To, že pacientka preferuje léčbu ketaminem před podstoupením eutanazie, je pro nás potvrzením správnosti zvoleného léčebného užití ketaminu u pacientky s TRD se závažnými suicidálními ideacemi.

Závěr

V případové studii popisujeme úspěšnou akutní i udržovací antisuicidální a antidepresivní léčbu polymorbidní pacientky s rezistentní depresivní

poruchou a bolestivou poruchou pomocí off-label racemického ketaminu. Dvojitěslepé, placebem kontrolované registrační studie jsou vzorem medicíny založené na důkazech, které nám dávají

jistotu, ale nezaručují terapeutický úspěch. V reálné klinické praxi se však setkáváme i s komplikovanými případy, pro které nemáme dostatek důkazů či vodítek a v léčbě jsme nuceni na základě zkuše-

nosti odhadovat některé kroky léčby a používat i off-label postupy pouze s nepřímou evidencí. To je to, proč i v 3. tisíciletí je medicína stále ještě částečně i uměním, nikoliv jen zavedenou praxí.

LITERATURA

- Anders M, Mohr P, Masopust J. Intranasální esketamin – antidepressivum s rychlým nástupem účinku. *Psychiatrie*. 2022; 26(1):29–41.
- Kopeček M, Andrashko V. Racemický ketamin v léčbě rezistentní depresivní poruchy. Od výzkumu ke klinické off-label aplikaci. *Psychiatrie*. 2022;26(4):146–155.
- Kopeček M, Andrashko V. Pokračovací a udržovací léčba rezistentní depresivní poruchy racemickým ketaminem. Přehled studií. *Psychiatrie*. 2023;27(4):168–178.
- Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, et al. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238:1737–1752.
- Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388:2315–2325.
- Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, et al. *Klinická psychofarmakologie*. Praha: Maxdorf Jessenius; 2017.
- Plöderl M, Hengartner MP, Bschor T, et al. Commentary to „antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis“. *J Affect Disord*. 2020 Aug 1;273:252–253.
- Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):327–335.
- Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Prev Med*. 2021 Nov;152(Pt 1):106524.
- Fu DJ, Ionescu DF, Li X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191.
- Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22–31.
- Witt K, Potts J, Hubers A, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020 Jan;54(1):29–45.
- Su TP, Li CT, Lin WC, et al. A Randomized, Double-Blind, Midazolam-Controlled Trial of Low-Dose Ketamine Infusion in Patients With Treatment-Resistant Depression and Prominent Suicidal Ideation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 May 31;26(5):331–339.
- Phillips JL, Norris S, Talbot J, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Mar;45(4):606–612.
- Chen CC, Zhou N, Hu N, et al. Acute Effects of Intravenous Sub-Anesthetic Doses of Ketamine and Intranasal Inhaled Esketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Mar 14;19:587–599.
- Domany Y, McCullumsmith CB. Single, Fixed-Dose Intranasal Ketamine for Alleviation of Acute Suicidal Ideation. An Emergency Department, Trans-Diagnostic Approach: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial. *Arch Suicide Res*. 2021 Feb;14:1–16.
- Jones GH, Vecera CM, Ruiz AC, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial of the Acute Antisuicidal and Antidepressant Effects of Intranasal (R,S)-Ketamine in Severe Unipolar and Bipolar Depression With and Without Comorbid Alcohol Use Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2024 Apr 24;85(2):23m14974.
- Whitaker T, Farrand KF, Thase ME. A Phase 2 Open Label Study of Efficacy, Safety, and Tolerability of SLS-002 (Intranasal Racemic Ketamine) in Adults with MDD at Imminent Risk of Suicide. *Psychopharmacol Bull*. 2024 Mar 4;54(1):8–17.
- Seelos Therapeutics [Internet]. [citace dne 1. 5. 2024] Dostupné na: <https://seelos.irpass.com/profiles/investor/NewsPrint.asp?v=6&b=2376&ID=126899&m=rl&g=1201>
- Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a pain therapeutic: beyond calcium channels. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:83.
- Preti A, Sheehan DV, Coric V, et al. Sheehan Suicidality Tracking Scale (S-STS): reliability, convergent and discriminative validity in young Italian adults. *Compr Psychiatry*. 2013 Oct;54(7):842–9.
- Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, et al. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Jul;134(1):48–56. doi: 10.1111/acps.12572.
- Bayes A, Short B, Zarate CA, et al. The Ketamine Side Effect Tool (KSET): A comprehensive measurement-based safety tool for ketamine treatment in psychiatry. *J Affect Disord*. 2022 Jul 1;308:44–46.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků [Internet]. Souhrn údajů o přípravku Calypsol 50 mg/ml injekční roztok, sp.zn. suks322748/2020 [revize textu 11. 1. 2021, citace dne 1. 5. 2024] Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/12048>.
- Kopeček M, Andrashko V, Renka J. Průlomová a udržovací léčba rezistentní depresivní poruchy racemickým ketaminem. Kazuistická studie. *Psychiatrie*. 2024;28(1):16–19.