Топ-10 исследований в области психиатрии 2014 года

Следуя традиции подводить итоги прошедшего года, предлагаем вниманию читателей краткий обзор 10 зарубежных публикаций, которые, по мнению редакторов ведущих профильных изданий США, могут оказать влияние на клиническую психиатрическую и наркологическую практику, а также на направления исследований в ближайшем будущем.

Использование рамелтеона для профилактики делирия

Делирий – одно из часто встречающихся тяжелых осложнений соматических заболеваний, особенно среди пациентов пожилого возраста. Ранее уже сообщалось, что применение рамелтеона может способствовать снижению риска возникновения делирия. Это может быть связано с тем, что препарат является агонистом рецепторов мелатонина 1 и 2 типа. Исследователи из Японии провели рандомизированное плацебо-контролируемое испытание, цель которого заключалась в изучении эффективности рамелтеона для профилактики делирия. Испытание проходило в 5 больницах, его участниками стали 67 пациентов (средний возраст – 78 лет), госпитализированных в связи с инсультом, переломами, а также инфекционными, сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями. Препарат назначался в дозе 8 мг на ночь.

За время исследования, продолжавшегося 1 нед, в группе приема рамелтеона делирий развился у одного пациента, в группе плацебо – у 11 пациентов (3 против 32%, p=0,003, относительный риск 0,09). Эти результаты оставались значимыми после поправок на такие факторы, обусловливающие развитие делирия, как возраст, наличие деменции, инфекционного заболевания, а также использование в качестве снотворного средства гидроксазина. В субъективных сообщениях пациентов обеих групп отсутствовали различия в таких параметрах сна, как продолжительность, легкость или тяжесть пробуждения.

Поскольку развитие делирия связано с нарушениями или дезорганизацией цикла сон-бодрствование, вероятно, рамелтеон уменьшает риск возникновения указанного расстройства путем стабилизации циркадного ритма. Следует отметить, что в данном исследовании препарат назначался в дозе, превышающей используемую в предыдущих исследованиях, которая обычно рекомендуется для наступления сна (0,5 мг). Полученные данные свидетельствуют о возможности назначения рамелтеона перед сном у пациентов с высоким риском развития делирия, а также в качестве средства, нормализующего цикл сон-бодрствование.

Hatta K., Kishi Y., Wada K. et al. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. JAMA Psychiatry. 2014; 71(4): 397-403.

Мелатонин для коррекции метаболического синдрома на фоне лечения антипсихотиками

Увеличение массы тела и другие метаболические нарушения часто являются последствиями лечения атипичными антипсихотиками. Основываясь на результатах исследований у животных, производитель мелатонина поддержал дальнейшее изучение гипотезы о том, что использование мелатонина может смягчить проявления таких побочных эффектов антипсихотиков.

44 пациента (из них 22 – лица мужского пола; средний возраст больных – 29 лет), получавших клозапин, оланзапин, рисперидон или кветиапин на протяжении более 3 мес, были случайным образом распределены для приема в течение 8 нед мелатонина (5 мг, утром, форма с медленным высвобождением) или плацебо. У 24 участников был установлен диагноз шизофрении, у 20 – биполярного расстройства. В группе пациентов, принимавших мелатонин, отмечалось значимое снижение уровня диастолического артериального давления (на 5,1 против 1,1 мм рт. ст.; p=0,003) и значимо меньшее увеличение массы тела (1,5 против 2,2 кг; p=0,04). Более выраженное улучшение этих метаболических показателей отмечалось среди больных, страдающих биполярным расстройством.

По мнению авторов исследования, указанные эффекты мелатонина могут объясняться тем, что центральный метаболический дисбаланс, вызываемый приемом антипсихотиков, может быть устранен благодаря регулирующему влиянию мелатонина на нейроны супрахиазматического ядра. В дальнейшем мелатонин может стать доступным, эффективным и безопасным средством для смягчения или профилактики метаболического синдрома у пациентов, принимающих антипсихотики второго поколения.

Romo-Nava F. et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: An eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Bipolar Disord 2014. 16(4): 410-421.

Острая психологическая реакция на стресс и сообщения СМИ

После трагических событий, произошедших 11 сентября 2001 года, многие люди стали проявлять повышенный интерес к средствам массовой информации, наблюдая за постоянно повторяющимися сюжетами о случившемся; так происходило и после других катастроф и бедствий. Авторы одного исследования изучали развитие острой реакции на стресс среди лиц, непосредственно переживших взрыв во время Бостонского марафона в 2013 году, и тех, кто с помощью средств массовой информации следил за этим событием.

Данное исследование проводилось методом интернет-опроса, в котором приняли участие 846 человек, проживавших в г. Бостоне, 941 житель г. Нью-Йорка и 2888 лиц из других районов США. Участникам было предложено заполнить опросник, вопросы которого были призваны оценить острую реакцию на стресс в ответ на взрыв в г. Бостоне. Опрос проводился через 2-4 нед после случившегося, также в рамках исследования была предпринята попытка выяснить, какое количество времени участники опроса тратили на чтение и просмотр сообщений об этом происшествии в СМИ. Среди 4652 участников опроса около 10% сообщили, что они сами или кто-то из их близких пострадали во время взрыва или находились рядом с местом происшествия; 26% отметили, что в прошлом сами пережили катастрофы или террористические акты.

Развитие острой реакции на стресс после взрыва в г. Бостоне было в значительной степени связано с перенесенными нарушениями психического здоровья, проведением более 6 ч в день за просмотром сообщений в СМИ, касающихся этого трагического события, а также аналогичными ситуациями, пережитыми в прошлом.

Таким образом, у некоторых людей, внимательно следивших за отражением в СМИ трагических событий, связанных со взрывом во время Бостонского марафона, дистресс был более выраженным, чем у лиц, переживших или находившихся в непосредственной близости от этого происшествия. С другой стороны, современный уровень развития средств коммуникации и высокая скорость распространения информации могут приводить к тому, что негативные последствия катастроф и трагедий для психического здоровья могут развиваться у большого количества уязвимых людей, которые не были подвержены их непосредственному воздействию.

Holman E.A. et al. Media's role in broadcasting acute stress following the Boston Marathon bombings. Proc Natl Acad Sci U S A 2014 Jan 7; 111: 93.

Лекарственные взаимодействия флуоксетина и генетические факторы

В исследовании, проведенном учеными Университета г. Сиэтла (США), было показано, что метаболизм флуоксетина представляется более сложным, чем принято считать. Лекарственные взаимодействия флуоксетина обусловлены способностью препарата ингибировать один из ферментов семейства цитохрома CYP 450 – 2D6. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы проверить in vitro и in vivo, действительно ли лекарственные взаимодействия флуоксетина вызваны исключительно блокадой только этого фермента.

In vitro флуоксетин и его основной активный метаболит норфлуоксетин проявили себя как мощные ингибиторы ферментов CYP 450 2D6, 2C19 и 3A4. In vivo у 10 здоровых лиц, принимавших флуоксетин на протяжении 12-14 дней, значимо снижался клиренс декстрометорфана (метаболизируется 2D6) и омепразола (метаболизируется 2C19), хотя период полужизни последнего не изменялся. Клиренс и метаболизм мидазолама (метаболизируется 3A) оставались неизменными, поскольку флуоксетин одновременно с блокадой этого фермента индуцировал его РНК-переносчик.

Современные модели прогнозирования лекарственных взаимодействий часто используемых психотропных средств основываются на известных данных об их влиянии на систему ферментов CYP450. Как правило, предполагается, что препарат взаимодействует с одним ферментом и только в одном направлении. Однако в этом исследовании был показан более сложный механизм взаимодействия флуоксетина и его метаболитов с печеночными ферментами. Таким образом, при назначении пациенту одновременно нескольких препаратов необходим строгий контроль со стороны клиницистов в отношении развития возможных побочных эффектов, то есть не следует полагаться только на опубликованные данные о потенциальных последствиях лекарственных взаимодействий.

Sager J.E. et al. Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug–drug interactions: In vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4. Clin Pharmacol Ther. 2014 Jun; 95: 653.

Амантадин в лечении последствий черепно-мозговой травмы

Среди нейропсихиатрических последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ) раздражительность и агрессия в наибольшей степени ухудшают социальное функционирование пациентов и препятствуют их выздоровлению. Ранее уже было проведено несколько двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, посвященных изучению эффективности фармакологических вмешательств при указанных последствиях ЧМТ. Большинство опубликованных исследований были сосредоточены на применении β-блокаторов. В небольших исследованиях продемонстрированы преимущества использования амантадина (дофаминергический препарат и антагонист N-метил-D-аспартатных рецепторов). Одно из наиболее крупных испытаний по изучению эффективности использования амантадина проводилось в американской клинике. Его результаты представлены ниже.

Участниками исследования стали 76 пациентов, перенесших в прошлом (более 6 мес назад, в среднем – 5 лет назад) ЧМТ умеренной тяжести, которые были направлены на консультацию к психиатру в связи с раздражительностью. Пациенты были случайным образом распределены в две параллельные группы для приема амантадина (100 мг дважды в сутки, n=38) или плацебо (n=38). Для оценки состояния пациентов перед началом и в конце исследования использовалась шкала нейропсихиатрического исследования раздражительности, агрессии и дискомфорта (NPI), кроме того, оценивалась тяжесть общих, аффективных симптомов и усталости.

В группе амантадина показатели тяжести агрессии уменьшились на 3 балла у 81 против 44% пациентов в группе плацебо (p=0,0016), среднее изменение этого показателя составило -4,6 балла для амантадина и -2,6 балла для плацебо (p=0,0085). После исключения из статистического анализа пациентов с минимальными проявлениями агрессии средняя величина изменений оценок тяжести агрессии составила -4,56 балла для группы амантадина и -2,46 балла для группы плацебо (p=0,046). Различия в изменениях показателей тяжести дискомфорта между двумя группами не были статистически значимыми. Отмечена хорошая переносимость препарата; только 4 пациента не завершили испытание. Частота развития побочных эффектов в обеих группах была сопоставимой.

Авторы исследования сделали вывод об эффективности и безопасности приема амантадина в дозе 100 мг дважды в сутки (утром и в обеденное время) у пациентов с раздражительностью и агрессией, возникшими вследствие перенесенной ЧМТ. Также следует отметить, что данный препарат является сравнительно дешевым, а схема его применения – простой. Представленное исследование является одним из значимых испытаний лекарственных средств для лечения таких хронических последствий ЧМТ, как раздражительность и агрессивность. Кроме того, в отличие от других подобных исследований, его дизайн удовлетворяет современным строгим требованиям к проведению клинических испытаний, что позволяет рассматривать амантадин в качестве средства первой линии лечения раздражительности и агрессивности у лиц, перенесших ЧМТ.

Hammond F.M. et al. Effectiveness of amantadine hydrochloride in the reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. J Head Trauma Rehabil. 2014. 29(5) 391-399.

Роль психосоциальных факторов при биполярном расстройстве

Традиционно генетические факторы принято рассматривать в качестве одного

из ведущих механизмов развития биполярного расстройства. Несмотря на то что роль неблагоприятных социальных факторов в детском возрасте и стрессовых воздействий у взрослых при биполярном расстройстве была предметом изучения в ряде испытаний, большинство проведенных исследований, как правило, имели срезовый дизайн и ограничивались участием в них пациентов, которые обращались за помощью. Основной вывод таких испытаний заключался в следующем: пациенты, страдающие биполярным расстройством, чаще, чем общей популяции, сообщают о различных неблагоприятных психосоциальных событиях в прошлом, однако установить соответствующие причинно-следственные связи в подобных исследованиях не удалось.

Группа ученых из США в рамках национального эпидемиологического исследования, посвященного изучению распространенности психических расстройств, проанализировала данные о начале и рецидивах маниакального эпизода, соответствовавшего критериям DSM-IV, в крупной выборке пациентов, которые находились под катамнестическим наблюдением на протяжении 3 лет. Количество участников исследования составляло 33 375 человек. На момент окончания катамнестического наблюдения соответствие диагностическим критериям биполярного расстройства установлено в 811 случаях, в течение указанного периода рецидивы отмечались у 180 пациентов.

Физическое и сексуальное злоупотребление в детском возрасте являлось значимым фактором риска как начала (злоупотребление: отношение шансов 2,23; 95% доверительный интервал 1,71-2,91; плохое обращение: ОШ 2,10; 95% ДИ 1,55-2,83), так и рецидивов маниакального эпизода (злоупотребление: ОШ 1,55; 95% ДИ 1,00-2,40; плохое обращение: ОШ 1,60; 95% ДИ 1,00-2,55). Кроме того, установлена значимая связь воздействия стрессовых факторов в сфере межличностных отношений и финансовой нестабильности на протяжении предыдущего года с повышением риска возникновения или рецидива маниакального эпизода.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в модели этиологии и течения биполярного расстройства психосоциальным факторам принадлежит важная роль, реализующаяся посредством механизма «стресс – ответная реакция». Согласно существующим представлениям о патогенезе биполярного расстройства акцент делается на том, что рецидивы аффективных эпизодов возникают автономно и в незначительной степени зависят от внешних стрессовых факторов, вследствие чего ведущее место в лечении и профилактике рецидивов биполярного расстройства занимает регулярная медикаментозная терапия.

На основании данных этого исследования можно заключить, что вопросы профилактики и устранения стрессовых воздействий у пациентов требуют пристального внимания клиницистов, что в перспективе может способствовать улучшению результатов лечения.

Gilman S.E. et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. Mol Psychiatry 2014 Apr 22.

Эффективность агомелатина в лечении депрессии

Целесообразность использования агомелатина, обладающего способностью блокировать рецепторы серотонина 2С и стимулировать рецепторы мелатонина, при лечении депрессивных расстройств является предметом дискуссий среди исследователей из разных стран. Так, в странах Европы этот препарат стал доступным в качестве новейшего антидепрессанта, а Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) не одобрило его применение для лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

Недавно был опубликован метаанализ 20 рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых агомелатин сравнивался с плацебо (12 наблюдений, n=3591) или другими антидепрессантами (13 исследований, n=4559). Три испытания были проведены в США. В систематический обзор авторы включили двойные слепые исследования, удовлетворявшие требованиям, которые предъявляются к таким испытаниям регуляторными агентствами США и Европы. Результаты ряда исследований были предоставлены производителем препарата. Основной методикой оценки эффективности являлся анализ изменений показателей оценочных шкал (в большинстве испытаний использовалась шкала оценки депрессии Гамильтона, состоящая из 17 пунктов). Вторичная методика оценки эффективности заключалась в определении показателя относительного риска достижения терапевтического ответа или ремиссии депрессии. При статистическом анализе использовались традиционные для метаанализов методы оценки доверительных интервалов и гетерогенности результатов.

Установлено, что агомелатин значимо эффективнее плацебо.

Причиной отказа FDA в регистрации агомелатина в качестве антидепрессанта послужило то, что сила его эффекта была меньшей по сравнению с таковой других препаратов указанной группы. При сравнении агомелатина с другими антидепрессантами авторы выделили еще ряд особенностей данного лекарственного средства. Во-первых, он дороже других генериков традиционно используемых антидепрессантов. Во-вторых, агомелатин способствует улучшению сна у пациентов, что важно при лечении депрессии. В-третьих, применение препарата требует мониторинга функции печени. В-четвертых, по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) агомелатин обладает лучшей переносимостью и значительно реже вызывает тошноту, бессонницу и сексуальные дисфункции. По мнению авторов публикации, такой уникальный профиль агомелатина позволяет рассматривать его как эффективное фармакологическое средство для лечения депрессии, в частности, препарат может быть использован в качестве альтернативы у пациентов с непереносимостью СИОЗС.

Taylor D. et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: Meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ 2014 Mar 19; 348.

Практика назначений антипсихотиков при первом психотическом эпизоде

Современные клинические руководства предлагают вполне определенные терапевтические стратегии для лечения пациентов с первым психотическим эпизодом. Группа американских ученых изучила практику медикаментозных назначений в этой группе больных и попыталась выявить факторы, которые влияют на врачебные предписания (страховка, возраст, пол, расовая принадлежность и др.).

С этой целью авторы собрали данные о назначении медикаментозной терапии 404 пациентам из 34 лечебных учреждений в более чем 20 штатах. Средний возраст включенных в анализ больных – 24 года, 72% из них составляли лица мужского пола; 78% получали лечение в условиях стационара. У 159 (39,4%) пациентов через 6 мес после выписки в связи с первым психотическим эпизодом шизофрении или другого психотического расстройства из спектра шизофрении отмечалось улучшение состояния, что, возможно, было обусловлено применением психотропных средств.

Практика назначений существенно отличалась от рекомендаций клинических руководств. 354 пациента получали психотропные средства, 337 принимали антипсихотики (рисперидон – 36%; оланзапин – 17%; типичные антипсихотики – 12%; инъекционные антипсихотики длительного действия – 9%). 23,8% больных назначали одновременно два и более антипсихотика, в 8,8% случая антипсихотики применялись в дозах, превышающих рекомендуемые, причем чаще всего это касалось назначения оланзапина. 28% пациентов также получали антидепрессанты, но лишь у половины из них был задокументирован диагноз, подтверждавший обоснованность таких назначений (например, шизоаффективный психоз, депрессивное или тревожное расстройство). Применение других психотропных средств, таких как стабилизаторы настроения, противотревожные препараты, отмечалось намного реже.

Мультивариантный анализ выявил, что расовая и этническая принадлежность являлась значимым фактором, определявшим различия между рекомендуемыми и действительными назначениями. Также отмечались некоторые региональные различия. В наименьшей степени назначения зависели от диагноза психотического расстройства.

Авторы пришли к заключению, что большинство выявленных факторов, которые определяли расхождения между рекомендациями, изложенными в руководствах, и лечением, назначаемым пациентам при первом психотическом эпизоде, зависели от клиницистов, а не от больных. В связи с этим руководителям лечебных учреждений следует обратить внимание на практику назначений лекарственных средств пациентам с первым психотическим эпизодом с целью повысить степень их соответствия современным клиническим руководствам.

Robinson D.G. et al. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: Data from the national RAISE-ETP study. Am J Psychiatry 2014 Dec 4.

Возможно ли безопасное быстрое наращивание дозы клозапина?

Клинические руководства рекомендуют медленно наращивать дозу клозапина, поскольку прием высоких доз этого препарата может вызывать судороги и гипотензию. Обычно рекомендуется постепенно повышать дозу препарата до рекомендуемой терапевтической на протяжении двух недель. Однако использование такого подхода может обусловить задержку начала антипсихотического действия и достижения адекватного контроля над психотическими симптомами.

В Румынии было проведено небольшое когортное исследование, авторы которого оценивали безопасность и эффективность быстрого наращивания дозы клозапина у больных шизофренией.

В исследование включили 111 пациентов, план лечения которых предусматривал назначение клозапина. 52% участников составили мужчины. Средний возраст больных – 41 год, средняя длительность заболевания – 19 лет. 73 пациента ранее уже получали клозапин, но впоследствии прекратили прием препарата, 38 – ранее никогда не принимали данное лекарственное средство. В первый день клозапин назначали в дозе 25-50 мг, каждые 6 ч дозу повышали на 25-50 мг, а в дальнейшем, при необходимости, – на 100 мг ежедневно до достижения существенного контроля над симптомами.

Средняя доза в первый день составляла 129 мг, контроль симптомов достигался на фоне приема средней дозы 372±174 мг/сут к пятому дню у пациентов, ранее принимавших клозапин, и при средней дозе 409±188 мг/сут к седьмому дню у больных, которым клозапин был назначен впервые. В публикации указывалось, что у пациентов не отмечались судороги, гипотензия и другие серьезные побочные реакции во время лечения и через месяц после выписки.

Данное сообщение вызвало интерес у клиницистов, в частности, в его адрес высказывались следующие замечания: во-первых, оно было открытым и неконтролируемым; во-вторых, если подобный подход к наращиванию дозы действительно эффективен и безопасен, то, возможно, он показан ажитированным пациентам, однако его следует избегать у больных пожилого возраста и у лиц с сопутствующей патологией. По мнению самих авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее изучение такого подхода в условиях рандомизированных клинических испытаний является оправданным.

Ifteni P. et al. Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2014 (130)1: 25-29.

СИОЗС при болезни Альцгеймера

Прогрессирование болезни Альцгеймера связывают с чрезмерным накоплением в мозге β-амилоида (Aβ). В настоящее время продолжается изучение стратегий, снижающих содержание или продукцию Aβ, что позволит уменьшить риск развития болезни Альцгеймера или замедлит ее прогрессирование. Одним из кандидатов для дальнейших разработок в этом направлении являются СИОЗС. Согласно данным наблюдений, осуществляемых в рамках клинической практики, для лечения депрессии у пациентов с болезнью Альцгеймера использование этой группы антидепрессантов не вызывает ухудшения когнитивных функций в отличие от трициклических антидепрессантов, которые угнетают истощенную у таких больных холинергическую систему.

Группа американских ученых провела экспериментальное исследование, цель которого заключалась в том, чтобы установить влияние циталопрама на концентрацию Aβ в цереброспинальной жидкости на модели болезни Альцгеймера у трансгенных мышей и у здоровых людей.

В эксперименте на животных введение дозы циталопрама (эквивалентной 50 мг/сут у человека) обусловливало уменьшение на 24,5% содержания Aβ в интерстициальных жидкостях и снижало риск образования амилоидных бляшек в мозгу животных, у которых они отсутствовали, но не у тех, у которых они уже сформировались.

В двойном слепом исследовании, проведенном среди 23 здоровых добровольцев (возраст от 18 до 50 лет, 12 мужчин), применение циталопрама в дозе 60 мг в два приема сопровождалось снижением концентрации Aβ в цереброспинальной жидкости на 38% по сравнению с плацебо в течение последующих 37 ч, при этом клиренс Aβ не изменялся. Это позволило предположить, что циталопрам способен воздействовать на механизмы продукции Aβ.

Таким образом, влияние циталопрама на концентрацию Aβ, по-видимому, не связано с антидепрессивным эффектом препарата, поскольку последний развивается на протяжении нескольких часов. В ходе будущих исследований предстоит установить механизм влияния СИОЗС на продукцию Aβ. Кроме того, полученные результаты обосновывают целесообразность превентивного использования СИОЗС у лиц с высоким риском развития болезни Альцгеймера.

Sheline Y.I. et al. An antidepressant decreases CSF Aβ production in healthy individuals and in transgenic AD mice. Sci Transl Med. 2014 (6)236: re4.

Подготовил ***Станислав Костюченко***