

Предлагаем вниманию читателей краткий обзор 10 статей, опубликованных в психиатрических научных изданиях в 2013 году, которые, по мнению редакторов ведущих психиатрических журналов США, могут оказать влияние на клиническую психиатрическую практику и направления исследований в психиатрии в будущем.

Использование кетамина при лечении резистентной депрессии



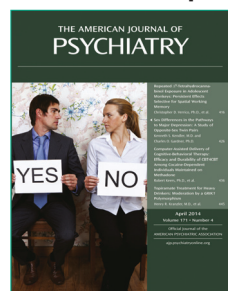
Краткосрочные результаты применения кетамина при лечении резистентной депрессии выглядят довольно обнадеживающе, однако на пути внедрения в клиническую практику препятствием являются частые побочные эффекты. Кетамин — антагонист N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов, в последние годы несколько небольших исследований сообщали о быстром наступлении антидепрессивного действия у пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами. В The American Journal of Psychiatry сообщалось о результатах оценки антидепрессивного действия кетамина в первом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании у 73 больных резистентной депрессией (у 65% из них отмечались меланхолические признаки). Пациенты были рандомизированы в две параллельные группы в соотношении 2:1 для приема однократной дозы кетамина или активного плацебо — мидазолама (местный анестетик). Основной методикой оценки результатов было изменение оценок тяжести депрессии через 24 ч после инъекции по шкале MADRS.

Через 24 ч большее снижение оценок тяжести депрессии было значимым в группе кетамина, чем в группе мидазолама. Терапевтический ответ обнаруживали 64% лиц группы кетамина против 28% группы мидазолама. В среднем в группе кетамина оценки шкалы MADRS были ниже на 7,95 баллов (95% доверительный интервал 3,20–12,71), а вероятность достижения терапевтического ответа в группе кетамина была в два раза выше — отношение шансов 2,18 (95% ДИ 1,21–4,14). К седьмому дню 21 пациент из 47 в группе кетамина и 4 пациента из 25 в группе мидазолама соответствовали критериям достижения терапевтического ответа. Через четыре недели у 9 больных группы кетамина терапевтический ответ сохранялся, а в группе мидазолама ни один пациент не соответствовал критериям достижения терапевтического ответа. В группе кетамина чаще наблюдались психоактивные побочные эффекты.

Исследование впервые подтвердило антидепрессивное действие кетамина у пациентов с резистентной депрессией, однако, как и прежде, остается много нерешенных вопросов, в частности стойкость антидепрессивного действия препарата, его сочетание с лечением другими антидепрессантами, что особо важно у больных тяжелой или резистентной депрессией. Все это, а также частые побочные эффекты кетамина на сегодняшний день не позволяют сформулировать окончательные клинические рекомендации по использованию этого препарата в лечении депрессии.

Murrough J.W. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2013; 170: 1134–1042.

Фолиевая кислота в качестве дополнения к лечению резистентной депрессии



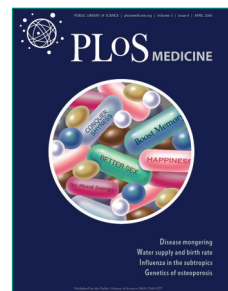
В декабре 2012 года в The American Journal of Psychiatry была опубликована статья, в которой сообщалось о результатах двух двойных слепых рандомизированных параллельных испытаний, изучавших влияние дополнения лечения резистентного рекуррентного депрессивного расстройства L-метилфолатом у пациентов с недостаточным или отсутствующим терапевтическим ответом на лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Первые сообщения о взаимосвязи между дефицитом фолиевой кислоты и депрессией появились еще в 60-е годы прошлого столетия. Позднее стали накапливаться доказательства, указывавшие, что дефицит фолиевой кислоты прогнозирует худшие результаты лечения у больных с депрессивными расстройствами. Эти данные вызвали интерес в научном сообществе к изучению использования фолиевой кислоты при лечении депрессии, и к настоящему времени уже был проведен ряд исследований, в которых изучались монотерапия или дополнение лечения депрессии препаратами фолиевой кислоты. Этот интерес также обусловлен и тем фактом, что препараты фолиевой кислоты представляют безопасный и хорошо переносимый вариант терапии. Это имеет большое значение, особенно в группе больных резистентной депрессией, в лечении которых часто используется большое количество

различных психотропных медикаментов, что сопряжено с риском развития побочных эффектов. L-метилфолат является биологически активной формой фолиевой кислоты, единственной ее формой, проникающей через гематоэнцефалический барьер. L-метилфолат — это критически важный кофактор, регулирующий синтез трех моноаминов: серотонина, дофамина и норадреналина.

Дизайн двух клинических испытаний был схожим. В первом из них 148 пациентов с резистентной к лечению СИОЗС депрессией были распределены в три группы, в которых в качестве дополнения к лечению СИОЗС чередовался прием двух различных доз L-метилфолата (15 мг или 7,5 мг в день) или плацебо на протяжении двух периодов продолжительностью 30 дней, во втором испытании у 75 пациентов использовалась доза L-метилфолата 15 мг в сутки. В первом испытании результаты лечения не указывали на значимые отличия между группами пациентов. Во втором испытании по основному и вторичным методикам оценки результатов лечения была выявлена значимо большая эффективность дополнения лечения в группе пациентов, принимавших 15 мг в день L-метилфолата, по сравнению с группой плацебо. Частота побочных эффектов в этих группах пациентов значимо не отличалась. В выводах своей публикации авторы отметили эффективность, безопасность и переносимость использования L-метилфолата в качестве дополнительного лечения СИОЗС у пациентов с резистентной депрессией и указали на необходимость проведения дальнейших клинических испытаний.

Papakostas G.I. et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: Results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. Am J Psychiatry 2012; 169: 1267–1274.

Сравнительная эффективность различных форм психотерапии при депрессии



Помимо использования антидепрессантов при лечении депрессии доказанной эффективностью обладает ряд вмешательств психотерапевтического характера, которые могут применяться как самостоятельно, так и в качестве дополнения к фармакотерапии. До сих пор предметом дискуссий среди исследователей является вопрос о том, какой из видов психотерапии следует считать самым эффективным для пациентов, страдающих депрессией. Авторы исследования, опубликованного в Интернет-издании PLOS Medicine, используя недавно разработанный метод сетевого метаанализа, рассмотрели доказательства эффективности семи различных типов психотерапии.

В метаанализе были рассмотрены проведенные испытания следующих видов психотерапии. Межличностная психотерапия — кратковременная высокоструктурированная терапия, сосредоточенная на межличностных проблемах большого депрессий. Поведенческая активация — осознание и поиск деятельности, повышающей позитивное взаимодействие между пациентом и его окружением. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — сосредоточена на негативных убеждениях пациента, оценивающая, как они влияют на поведение пациента в прошлом и в будущем с попыткой реструктуризировать такие убеждения и изменить привычные взгляды. Терапия решения проблем, направленная на выявление проблем пациента и оценка, выбор и реализация лучших путей их решения. Психодинамическая терапия — сосредоточена на нерешенных конфликтах и отношениях пациента, определяющих текущую ситуацию пациента. Терапия социальных навыков — обучение и поддержка пациента здоровым навыкам взаимодействия со своим непосредственным окружением. Поддерживающее консультирование — вид терапии, предлагающий пациенту открытый разговор о своих переживаниях и эмоциях, эмпатическое понимание без указаний на пути решения проблем или обучения новым навыкам.

Было отобрано 198 статей, сообщавших о результатах испытаний этих видов психотерапии, в них было включено 15 118 пациентов. При проведении метаанализа методы психотерапии сравнивались между собой непосредственно и косвенно.

Совокупные результаты испытаний указывали на пользу всех семи видов психотерапевтических вмешательств по сравнению с контрольными состояниями (без таких вмешательств). При их сравнении исследователи выявили небольшие различия или их отсутствие, что не позволяло говорить о превосходстве какого-либо вида психотерапии

над другим. Психотерапия была одинаково эффективной в различных подгруппах пациентов с депрессией (пол, возраст и другие социально-демографические переменные). Также отсутствовали различия между различными формами проведения психотерапии — индивидуальной, групповой и удаленной (например, посредством Интернета).

Однако, проведя отдельный анализ исследований, в которых было свыше 50 участников (36 испытаний), была выявлена более очевидная польза КПТ, межличностной терапии и терапии решения проблем над остальными. Таким образом, учитывая небольшие отличия в эффективности и очевидную пользу использования различных видов психотерапии по результатам проведенного сетевого метаанализа, авторы считают целесообразным применение любых видов психотерапии у пациентов с депрессией, а при выборе того или иного типа терапии следует руководствоваться предпочтениями и возможностями пациента. Например, рассматривают выбор кратковременной или долговременной терапии, индивидуальной или групповой, дорогостоящей или малозатратной.

Barth J. et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: A network meta-analysis. PLoS Med 2013 May; 28 10:e1001454.

Мониторинг гиперпаратиреоза и гиперкальциемии при лечении препаратами лития



Прием поддерживающего лечения препаратами лития предполагает ряд клинических и лабораторных процедур мониторинга для своевременного выявления или предупреждения нежелательных побочных эффектов. Результаты исследования, проведенного итальянскими учеными, опубликованного в ноябрьском выпуске Journal of Affective Disorders, указывают, что рекомендуемый перечень процедур мониторинга далеко не полный.

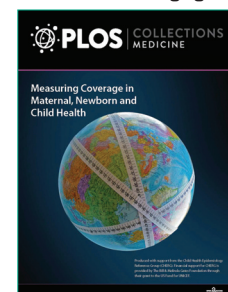
Литий относят к препаратам первой линии лечения биполярного расстройства (БПР). О том, что прием лития влияет на функции печени и почек давно и хорошо известно. Авторы публикации задались целью сравнить уровни паратиреоидного гормона и кальция у пациентов, страдающих БПР, у лиц, которые принимают препараты лития, и тех, кто никогда их не принимал.

Из 112 взрослых пациентов с биполярным расстройством I или II типа (средний возраст — 49 лет; мужчины — 37%) 58 человек принимали литий на протяжении жизни по крайней мере в течение одного месяца (медиана — 36 месяцев, средняя дневная доза — 731,9 мг), а 54 — никогда не принимали литий. У пациентов, принимавших литий, обнаруживались значимо более высокие уровни ионов кальция (уровень кальция выше 1,32 ммоль/л обнаруживался у 24,1% пациентов против 5,6%) и паратиреоидного гормона (8,6 против 0%). Повышение уровней кальция и паратиреоидного гормона значимо зависело от продолжительности приема лития.

Рутинный мониторинг лабораторных показателей у пациентов, принимающих литий, не включает определение уровней кальция и паратиреоидного гормона перед началом и в процессе лечения, однако, полагаясь на результаты своего исследования, авторы рекомендуют включить эти тесты в перечень процедур мониторинга.

Albert U. et al. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. J Affect Disord. 2013 Nov 151 (2): 786–90.

Акупунктура в лечении депрессии



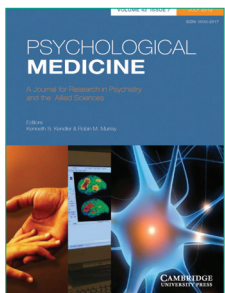
Исследователи из университета Йорка (Великобритания) в Интернет-издании PLOS Medicine опубликовали результаты прагматического контролируемого испытания, в котором изучалась клиническая эффективность акупунктуры и консультирования у больных депрессией по сравнению с традиционным лечением депрессии в условиях сети первичной медицинской помощи. В испытание было зачислено 755 пациентов, которые на протяжении последних пяти лет обращались к специалистам по поводу депрессии и на момент начала испытания имели оценку больше 20 баллов согласно опроснику депрессии Бека (BDI-II), что соответствует умеренной—тяжелой депрессии. Пациентов рандомизировали для прохождения 12 еженедельных сеансов акупунктуры плюс традиционная

терапия (302 пациента), до 12 еженедельных сессий консультирования плюс традиционная терапия (302 пациента) или только традиционной терапии (151 пациент). Протоколы акупунктуры и консультирования позволяли индивидуализировать подход к оказанию помощи. Традиционная терапия включала антидепрессанты, а также необходимые процедуры мониторинга во всех трех группах. По сравнению с только традиционной терапией отмечалось значимое снижение средней оценки шкалы PHQ-9 к третьему и шестому месяцам катamnестического наблюдения в группах акупунктуры и консультирования. К девятому и двенадцатому месяцам снижение оценок наблюдалось в группе традиционной терапии, а лучшие оценки в группах акупунктуры и консультирования не отмечались.

Полученные результаты указали, что акупунктура и консультирование одновременно с традиционной терапией депрессии в условиях первичной медицинской помощи обеспечивают лучшие результаты лечения. Прагматический дизайн данного испытания не позволил указать, какие из компонентов акупунктуры и консультирования обладают наиболее или наименее полезным воздействием при рекуррентной депрессии. Тем не менее общее полезное влияние этих интервенций может представлять интерес как для пациентов, так и для специалистов.

MacPherson H. et al. Acupuncture and counseling for depression in primary care: A randomised controlled trial. *PLoS Med* 2013 Sep 24; 10:e1001518.

Тренинг навыков эмоциональной регуляции в качестве дополнения психотерапии ПТСР



В журнале *Psychological Medicine* были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого испытания, проведенного в Австралии, в котором была предпринята попытка ответить на вопрос: насколько улучшает результаты лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) дополнение КПТ тренингом навыков эмоциональной регуляции? В испытании приняли участие 70 па-

циентов с ПТСР, перенесших травматические события невоенного и несексуального характера (в основном дорожно-транспортные происшествия). Пациенты были распределены в две группы. Все участники прошли 12 сессий КПТ, сосредоточенной на травме, которые в первой группе дополнялись тренингом навыков эмоциональной регуляции (преодоление дистресса, дыхательные упражнения и навыки релаксации), а во второй — поддерживающей психотерапией. Уровень завершения испытания был значимо выше в первой группе (83 против 62%), катamnестическое обследование через шесть месяцев прошли 58 и 32% участников испытания, соответственно. К шестому месяцу пациенты первой группы реже соответствовали критериям ПТСР (28 против 50%), у них отмечалась меньшая тяжесть симптомов и лучшие уровни социального функционирования.

Данная публикация, с одной стороны, вызвала интерес среди специалистов, а с другой — стала поводом для дискуссии. Связано это с рядом серьезных проблем, которые существуют в лечении ПТСР. На сегодняшний день признано, что ряд психосоциальных вмешательств обладает доказанной эффективностью в лечении ПТСР. К таким вмешательствам относят КПТ, воображаемую экспозицию травмирующих событий и десенсибилизацию посредством движения глаз. Однако уровни завершения психосоциальных вмешательств не являются достаточно высокими, а некоторым видам психологической терапии, например экспозиционным, лишь немногие пациенты отдают предпочтение.

Интересно, что в рассматриваемом исследовании сразу после завершения лечения группы пациентов не отличались ни по частоте, ни по тяжести симптомов ПТСР. Различия между группами тренинга навыков и поддерживающей терапии стали очевидными к шестому месяцу, что, по мнению авторов, связано с пользой для пациентов от приобретения навыков во время лечения.

Bryant R.A. et al. Augmenting cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder with emotion tolerance training: A randomized controlled trial. *Psychol/Med* 2013; 43 (10): 2153-2160.

Применение празозина при ПТСР у военнослужащих



Данные ранее проведенных исследований указывали на эффективность применения празозина при лечении ночных кошмаров. Этот препарат является антагонистом альфа-1 адренорецепторов, чем объясняется его способность снижать адренергическую активность ЦНС и эффективность при симптомах, обусловленных повышенной возбудимостью ЦНС (например, при нарушениях сна). Авторы статьи, опубликованной в *The American Journal of Psychiatry*, сообщили о результатах

рандомизированного контролируемого испытания продолжительностью 15 недель, цель которого состояла в изучении эффективности использования празозина у военнослужащих с ПТСР, развившимся после травмирующих событий, пережитых во время военных действий в Ираке и Афганистане.

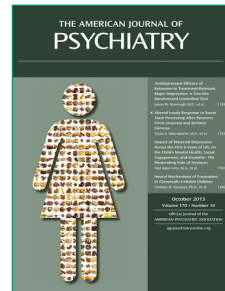
67 военнослужащих с ПТСР были случайно распределены для приема празозина или плацебо. Доза празозина на протяжении 6 недель увеличивалась до 25 мг в сутки (5 мг в первой половине дня и 20 мг перед сном) у мужчин и 12 мг в сутки (2 мг в первой половине дня и 12 мг перед сном) у женщин. Основными методиками оценки результатов были шкалы количественной и качественной оценки сна, общего клинического впечатления и оценки функционирования; вторичные методики оценки результатов включали шкалы оценки тяжести депрессии, состояния здоровья и качества жизни пациентов. Помимо лечения празозином все участники исследования проходили поддерживающую психотерапию.

Согласно полученным результатам, празозин был эффективен в лечении ночных кошмаров, улучшении качества сна, симптомов повышенной возбудимости и улучшении общего функционирования. Препарат хорошо переносился, между группами празозина и плацебо отсутствовали значимые различия в показателях артериального давления.

Таким образом, данное исследование впервые продемонстрировало эффективность празозина в лечении не только ночных кошмаров, но и целого ряда резидуальных симптомов ПТСР у военнослужащих.

Raskind M.A. et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan. *Am J Psychiatry*; 170: 1003-1010.

Насколько обоснованы предупреждения FDA об опасности использования высоких доз циталопрама?



В 2011 и в 2012 годах FDA предупреждало, что назначение циталопрама в дозе 40 мг в день и выше связано с высоким риском развития нарушений сердечного ритма. В *The American Journal of Psychiatry* были опубликованы результаты когортного исследования, изучавшего взаимосвязь между приемом высоких доз циталопрама, желудочковыми аритмиями и смертностью. Используя сведения о назначении медикаментов Администрации по делам ветеранов США, авторы исследования сравнили данные пациентов с депрессией, которым в 2004-2009 годах назначался циталопрам (n=618 450) или сертралин (n=365 898). Среди пациентов, принимавших циталопрам в дозе выше 40 мг в день, отмечался меньший риск вентрикулярных аритмий (риск вреда 0,68; 95% ДИ 0,61-0,76) и смерти (риск вреда 0,90; 95% ДИ 0,86-0,96), чем среди пациентов, принимавших циталопрам в дозе до 20 мг в день (в первом и втором случаях различия между группами пациентов были статистически незначимыми). Также не был выявлен повышенный риск смертности вследствие заболеваний сердца. Схожие результаты были получены и при изучении когорты пациентов, принимавших сертралин. Так, при приеме каждого препарата вентрикулярные аритмии отмечались у 1,1% пациентов. Случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группе циталопрама составили 3,3%, а при приеме сертралина — 4,0%. Важно отметить, что, несмотря на схожесть результатов для риска развития аритмий и смертности в обеих группах, FDA не выпускало подобных предупреждений, касавшихся приема сертралина.

При интерпретации полученных результатов авторы заметили, что более высокий риск развития изучавшихся осложнений среди пациентов, принимавших низкие дозы циталопрама, может объясняться рядом факторов, которые не были учтены при анализе данных. В частности, препарат в меньших дозах назначается пожилым пациентам или пациентам с сопутствующими соматическими заболеваниями, что могло повлиять на результаты. Поводом для предупреждений FDA часто являются сообщения о случаях тех или иных побочных эффектов при использовании препаратов, а не результаты крупных исследований, каким является данная работа. Авторы публикации обратились в FDA с предложением пересмотреть предупреждения, касающиеся назначения циталопрама, чтобы подобные предупреждения носили не случайный, а взвешенный характер.

Zivin K. et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 642-650.

Длительное применение типичных и атипичных антипсихотиков при болезни Альцгеймера

Авторы исследования, результаты которого были опубликованы в *The American Journal of Psychiatry*, задались целью изучить последствия длительного использования типичных и атипичных антипсихотиков у больных деменцией при болезни Альцгеймера. Для своего исследования они



отобрали 957 амбулаторных пациентов с вероятным диагнозом болезни Альцгеймера. За этими пациентами проводилось катamnестическое наблюдение, средняя продолжительность которого составила 4,3 года (диапазон от 1 года до 18 лет). При статистическом анализе определялся повышенный риск осуществления сестринского ухода за пациентом и смертности с учетом таких факторов, как возраст, пол, образование, сопутствующие соматические заболевания и психические нарушения (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, психотические нарушения, ажитация) и использование медикаментов для лечения деменции.

За время катamnестического наблюдения приблизительно четверти пациентам назначались антипсихотики (n=241): атипичные антипсихотики — n=138; типичные антипсихотики — n=95; обоих классов — n=8. Необходимость в сестринском уходе и случаи смерти чаще отмечались в группе пациентов, которые принимали антипсихотики (63 против 23% и 69 против 34%, соответственно). При анализе с учетом указанных социально-демографических факторов и сопутствующих соматических заболеваний только использование типичных антипсихотиков было связано с высоким риском организации сестринского ухода и смертности, однако, значимость этой взаимосвязи терялась при коррекции данных с учетом психиатрических симптомов. То есть, собственно психотические нарушения, а не использование антипсихотических медикаментов значимо повышали риск осуществления сестринского ухода за пациентом и смертности. Исходя из полученных результатов, авторы исследования пришли к заключению, что риск негативных последствий у лиц с деменцией при болезни Альцгеймера в большей степени связан с развитием психотических нарушений и ажитации, чем с использованием антипсихотических медикаментов.

Lopez O.L. et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 2013 170: 1051-1058.

Безопасность варениклина в лечении табачокурения



В 2006 году FDA одобрило применение препарата варениклин у лиц, желающих бросить курить. Варениклин является парциальным антагонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, с чем и связывают его эффективность.

В 2009 году FDA выпустило предупреждение в черной рамке о том, что прием варениклина может вызывать нежелательные нейрорепсихиатрические побочные эффекты. Авторы статьи, опубликованной в *The American Journal of Psychiatry*, проанализировали данные 17 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний, чтобы оценить эффективность и безопасность использования варениклина. В рассматриваемых испытаниях участвовали 8027 человек, из которых у 1004 ранее был установлен диагноз психического расстройства. Помимо этого, авторы сравнили данные о частоте нейрорепсихиатрических побочных эффектов в испытаниях других средств для прекращения курения (n=35 800). Изучалась частота психотических, аффективных, тревожных симптомов (заболеваний) и суицидальных попыток у участников испытаний на протяжении 30 и 60 дней приема антиникотиновых средств.

В испытаниях варениклина при приеме препарата значимо чаще отмечалась тошнота (ОР 3,69; 95% ДИ 3,03-4,48), но не суицидальные намерения, депрессия, агрессия и ажитация. Отмечались более высокие уровни прекращения курения по сравнению с плацебо и бупропионом (антидепрессант, который также успешно используется и для прекращения курения). С учетом психического расстройства в анамнезе, риск развития нейрорепсихиатрических побочных эффектов также был ниже, чем при использовании других средств никотинзаместительной терапии (2,28 против 3,16%).

Таким образом, проведенный анализ данных клинических испытаний не выявил доказательств того, что прием варениклина связан с повышенным риском нейрорепсихиатрических побочных эффектов, в то же время препарат был эффективен в лечении зависимости от курения, в том числе среди пациентов, страдающих психическими расстройствами.

Gibbons R.D. and Mann J.J. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013 170: 1460-1467.

Подготовил **Станислав Костюченко**

