

Psilocybina ze wsparciem psychologicznym przy depresji odpornej na leczenie

(*Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*)

Otwarte badanie wykonalności

by

Robin L Carhart-Harris, Mark Bolstridge, James Rucker*, Camilla M J Day*, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, James A Rickard, Ben Forbes, Amanda Feilding, David Taylor, Steve Pilling, Valerie H Curran, David J Nutt

Lancet Psychiatry 2016; 3: 619-27

© Carhart-Harris *et al.*

wersja ang. <http://www.en.psilocosy.info/hoknntjpahezabhfcawccbl>

original report: <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/S2215036616300657.pdf>

backup source: <http://www.psilocosy.info/resources/S2215036616300657.pdf>

[tłumaczenie: cjuchu]

Opublikowane Online: 17 maj 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Zobacz komentarz strona 592

*Równy wkład

Centre for Neuropsychopharmacology, Division of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK: (R L Carhart-Harris PhD, M Bolstridge MD, J Rucker MD, C M J Day MD, D Erritzoe MD, M Kaelen BSc, Prof D J Nutt DM);

Department of Pharmacy and Pathology, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK: (Prof D Taylor PhD); **The Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience:** (J Rucker) **and Institute of Pharmaceutical Science:** (Prof B Forbes PhD), **King's College London, London, UK;** **Department of Psychiatry:** (M Bloomfield MD), **Clinical Psychology and Clinical Effectiveness:** (Prof S Pilling PhD), **and Clinical Psychopharmacology Unit:** (Prof V H Curran PhD), **University College London, London, UK;** **Barts Health Pharmaceuticals, Barts Health NHS Trust, The Royal London Hospital, London, UK:** (J A Rickard PhD); **and The Beckley Foundation, Beckley Park, Oxford, UK:** (A Feilding).

Korespondencja do: Dr Robin L Carhart-Harris, Centre for Neuropsychopharmacology, Division of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London W12 0NN, UK
r.carhart-harris@imperial.ac.uk

Spis Treści:**Podsumowanie**

Podłoże
Metody
Wnioski
Interpretacja
Finansowanie

Badania w kontekście

Dowody przed tym badaniem
Wartość dodana tego badania
Implikacje wszystkich dostępnych dowodów

Wprowadzenie**Metody**

Projekt badań i uczestnicy
Procedury
Wyniki
Analiza statystyczna
Rola źródła finansowania

Rezultaty**Omówienie****Podziękowania****Odnośniki****Dodatek uzupełniający**

Informacje uzupełniające
Ostre subiektywne i psychologiczne efekty psilocybiny

1.1. Cel badania
1.2. Podłoże badania

2. Zarys projektu

2.1. Główny projekt badania

3. Podstawowe bezpieczeństwo i podłoże naukowe**4. Model badania**

4.1. Główne pomiary wyniku
4.2. Ochothnicy
4.2.1. Procedura badania przesiewowego
4.2.2. Kryteria przyjęcia
4.2.3. Kryteria wykluczenia
4.2.4. Kryteria wycofania

5. Kwestie regulacyjne i świadoma zgoda

5.1. Zatwierdzenie etyki
5.2. Pozwolenie
5.3. Poufność
5.4. Audyty oraz inspekcje
5.5. Monitoring

6. Strategia rekrutacji pacjentów**7. Względy etyczne i dotyczące bezpieczeństwa specyficzne dla leków**

7.1. Samobójczość i stałe zdarzenia niepożądane
7.2. Definicje i zgłaszanie niepożądanych zdarzeń i reakcji
7.2.1. Procedury sprawozdawcze

8. Chronologia badania**9. Dzień 1, chronologia badania przesiewowego****10. Funkcjonalne MRI****11. Dzień 5, Funkcjonalne MRI oraz sesja przygotowawcza z terapeutą****12. Uzupełnienie****13. Dawkowanie i prowadzenie pacjenta**

13.1. Procedura dawkowania
13.2. Parametry i algorytm dawkowania

- 13.3 Prowadzenie pacjenta
- 14. Standardowa procedura operacyjna do zarządzania zdarzeniami niepożądanymi**
- 15. Zobowiązania czasowe**
- 16. Zamawianie i przechowywanie dragu**
- 17. Analiza**
- 18. Chronologia dnia dawkowania**
- 19. Monitorowanie**
- 20. Szczegóły IMP**
- 21. Algorytm dawkowania**
- 22. Odnośniki**

Podsumowanie

Podłoże

Psilocybina jest agonistą receptora serotoninowego, występującym naturalnie w niektórych gatunkach grzybów. Ostatnie badania oceniły terapeutyczny potencjał psilocybiny w różnych stanach, wliczając niepokój schyłku życia, zaburzenie obsesyjno kompulsyjne, oraz uzależnienie od palenia i alkoholu, z obiecującymi rezultatami wstępnymi. Tutaj, dążyliśmy do zbadania wykonalności, bezpieczeństwa, oraz skuteczności psilocybiny u pacjentów z unipolarną depresją oporną na leczenie.

Metody

W tej otwartej próbie wykonalności, 12 pacjentów (sześciu mężczyzn, sześć kobiet) z umiarkowaną lub ciężką, unipolarną, oporną na leczenie silną depresją, otrzymało dwie doustne dawki psilocybiny (10 mg i 25 mg, w odstępie 7 dni) we wspierającym otoczeniu. Nie było grupy kontrolnej. Wsparcie psychologiczne zapewniono przed, podczas i po każdej sesji. Główną miarą wyniku dla wykonalności była sprawozdana przez pacjenta intensywność wpływu psilocybiny. Pacjenci byli monitorowani na reakcje niekorzystne podczas sesji dozujących i późniejszego klinicznego i zdalnego uzupełnienia. Objawy depresyjne zostały ocenione standardowymi szacunkami od tygodnia 1 do 3 miesięcy po leczeniu, przy pomocy 16 pozycyjnego Szybkiego Inwentarza Objawów Depresyjnych (QIDS - Quick Inventory of Depressive Symptoms), służącego za główny wynik skuteczności. Badanie to jest zarejestrowane jako ISRCTN, numer ISRCTN14426797.

Wnioski

Ostre efekty psychodeliczne psilocybiny stawały się zazwyczaj wykrywalne 30-60 minut po dawkowaniu, szczytując 2-3 godziny po dawkowaniu, i ustępując do poziomów nieistotnych przynajmniej 6 godzin po dawkowaniu. Średnia intensywność oceniana samodzielnie (na skali 0-1) wynosiła 0,51 (SD 0,36) dla sesji niskodawkowej oraz 0,75 (SD 0,27) dla sesji wysokodawkowej. Psilocybina była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów, i nie wystąpiły żadne poważne lub nieoczekiwane niekorzystne wydarzenia. Niekorzystnymi reakcjami, które odnotowaliśmy był przejściowy niepokój podczas początku działania leku (wszyscy pacjenci), przejściowa dezorientacja lub zaburzenie myślenia (dziewięciu pacjentów), łagodne i przejściowe nudności (czterech pacjentów), oraz przejściowy ból głowy (czterech pacjentów). W stosunku do wartości wyjściowej, objawy depresyjne były znacznie zredukowane 1 tydzień (średnia różnica QIDS -11,8, 95% CI -9,15 do -14,35, $p=0,002$, Hedgesa $g=3,1$) i 3 miesiące (-9,2, 95% CI -5,69 do -12,71, $p=0,003$, Hedgesa $g=2$) po leczeniu wysokodawkowym. Zauważona została wyraźna i trwała poprawa w niepokoju i anhedonii.

Interpretacja

Badanie to zapewnia wstępne wsparcie dla bezpieczeństwa i skuteczności psilocybiny przy depresji odpornej na leczenie i motywuje do dalszych prób, z bardziej rygorystycznymi projektami, by lepiej przebadać terapeutyczny potencjał tego podejścia.

Finansowanie

Kolegium Badań Medycznych.

Badania w kontekście

Dowody przed tym badaniem

Przeszukaliśmy PubMed aż do 30 stycznia 2016, stosując terminy "psilocybina", "halucynogeny", "psychedeliki", oraz "depresja". Nie znaleźliśmy żadnych prób klinicznych oceniających psilocybinę w leczeniu depresji, lecz znaleźliśmy analizy populacyjne, artykuły przeglądowe, oraz badania obrazowania, wspierające to podejście. Znaleźliśmy również jeden raport dokumentujący trwałe spadki objawów depresyjnych po pojedynczej dawce psilocybiny w randomizowanej próbie kontrolnej psychoterapii wspieranej psilocybiną przy niepokoju schyłku życia, jeden raport o otwartej próbie ukazujący gwałtowne spadki objawów depresyjności, które przetrwały do 21 dni po pojedynczej dawce ayahuaski, oraz dwa wczesne raporty lub badania przypadku o wpływie dietyloamidu kwasu lizergowego na "neurotyczne" i depresyjne objawy, opisujące "poprawy", aczkolwiek bez zatwierdzonych pomiarów ciężkości objawów.

Wartość dodana tego badania

Z tego co wiemy, jest to pierwsze badanie bezpieczeństwa i skuteczności psilocybiny w leczeniu silnej depresji. Nasze wnioski sugerują, że psilocybina może mieć wartość jako możliwa opcja leczenia depresji odpornej na leczenie. Pojedyncze doustne wymierzenia 10 mg (bezpieczna dawka) i 25 mg (dawka lecznicza) psilocybiny były dobrze tolerowane i doprowadziły do trwałych redukcji dotkliwości objawów po dwóch sesjach.

Implikacje wszystkich dostępnych dowodów

Rezultaty tego studium wykonalności na małą skalę powinny pomóc zmotywować dalsze badania nad skutecznością psilocybiny przy wsparciu psychologicznym w silnej depresji. Randomizowane próby kontrolowane na dużą skalę są uzasadnione, do lepszego zbadania potencjału psilocybiny jako opcji leczenia tego bardzo rozpowszechnionego, obezwładniającego, kosztownego, i trudnego do leczenia zaburzenia. W szerszym ujęciu, niniejsze badanie powinno pomóc zkatalizować ponowne pojawienie się obiecującego obszaru badań w psychiatrii.

Wprowadzenie

Psilocybina jest naturalnie występującym alkaloidem roślinnym znajdującym się w grzybach z rodzaju *Psilocybe*. Grzyby *Psilocybe* były stosowane przez tysiąclecia w celach leczniczych, lecz przez współczesną naukę zostały dopiero odkryte pod koniec lat 1950^{1,2}. Psilocybina jest prolekiem psylocyny (4-hydroksydimetylotryptaminy), agonisty receptora serotoninowego i klasycznego psychedeliku, którego główne efekty psychoaktywne są pośredniczone poprzez agonizm receptora serotoninowego 2A (5-HT_{2A})³. Dlatego psilocybina ma nowatorską farmakologię w kontekście obecnie dostępnych leków antydepresyjnych, ponieważ selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny nie są bezpośrednimi agonistami receptora 5-HT_{2A}.

Zwiększona elastyczność poznawcza⁴, asocjacyjne uczenie się⁵, korowa plastyczność neuralna⁶, oraz reakcje antydepresyjne, zostały sprawozdane przy agonizmie receptora 5-HT_{2A} u zwierząt⁷, a zwiększone i trwałe poprawy dobrego samopoczucia⁸ i optymizmu⁹ zaobserwowano po doświadczeniach psychedelicznych u ludzi. Wnioski z badań obrazowania na ludziach z psilocybiną uzupełniły te odkrycia, ukazując zmiany w aktywności mózgu sugerujące potencjał antydepresyjny; stwierdzono na przykład, że szereg skutecznych kuracji antydepresyjnych normalizuje hiperaktywność w przyśrodkowej korze przedczołowej a my stwierdziliśmy zmniejszony przepływ krwi w tych regionach po dożylniej psilocybinie¹⁰. Ponadto, dane otrzymane z badań populacji na dużą skalę zmierzyły się ostatnio z poglądem, że psychedeliki negatywnie wpływają na zdrowie psychiczne¹¹⁻¹³, z wnioskami z jednego badania ukazującymi niższe współczynniki dystresu psychologicznego i

samobójczości u ludzi, którzy używali psychedeliki w swym życiu niż u tych, którzy nie używali psychedelików oprócz jednakowej ilości innych dragów¹¹. We współczesnych próbach stwierdzono, że psychedeliki redukują objawy niepokoju^{14,15}, depresyjne^{15,16}, i obsesyjno-kompulsyjne¹⁷, jak również zachowania uzależnieniowe^{18,19}, często przez kilka miesięcy tylko po jednym lub dwóch wystawieniach na działanie. Obszerne dowody historyczne i współczesne wspierają obecnie pogląd, że psychedeliki podawane w kontrolowanych warunkach z odpowiednim wsparciem, mają korzystny profil bezpieczeństwa²⁰.

Depresja jest poważnym problemem zdrowia publicznego; jest to wiodącym czynnikiem przyczyniającym się do globalnego obciążenia chorobami, dotykającym setek milionów ludzi na całym świecie, i kosztującym same USA ponad 200 miliardów dolarów każdego roku²¹. Leki antydepresyjne i terapia poznawczo behawioralna może być skuteczna u niektórych pacjentów, lecz około 20% nie reaguje na żadne interwencje, a u wielu z tych, którzy reagują, ostatecznie następuje nawrót²². Naszym celem było zbadanie bezpieczeństwa i wykonalności psilocybinu u pacjentów z depresją oporną na leczenie, i ustalenie wstępnego wrażenia jej skuteczności. Postulowaliśmy, że leczenie będzie dobrze tolerowane a objawy depresyjne zostaną istotnie zmniejszone od bazowych we wszystkich punktach oceny, aż do 3 miesięcy po leczeniu.

Metody

Projekt badań i uczestnicy

Było to otwarte badanie wykonalności u pacjentów z depresją oporną na leczenie; nie było grupy kontrolnej. Pacjenci, badacze, oceniający, oraz statystycy nie byli maskowani do przydziału leczenia, a wszyscy uczestnicy otrzymali interwencję badawczą (psilocybinę podaną na dwóch sesjach dozowania; wstępną bezpieczną [niską] dawkę i kolejną dawkę leczniczą [wysoką]). Kryteriami objęcia była silna depresja o umiarkowanym lub poważnym stopniu (17+ na 21 pozycyjnej skali Oceny Depresji Hamiltona [HAM-D - Hamilton Depression Rating scale]), i żadnej poprawy pomimo dwóch adekwatnych przebiegów leczenia antydepresyjnego różnymi klasami farmakologicznymi trwającymi przynajmniej 6 tygodni w obecnym epizodzie depresyjnym²³. Kryterium wykluczenia było: obecnie lub wcześniej zdiagnozowane zaburzenie psychiatryczne; członek najbliższej rodziny ze zdiagnozowanym zaburzeniem psychiatrycznym; medycznie istotny stan oddający niestosowność do badania; historia poważnych prób samobójczych (wymagających hospitalizacji); historia manii; fobia krwi lub igieł; pozytywny test ciąży przy badaniu przesiewowym lub podczas badania; oraz aktualne uzależnienie od narkotyków lub alkoholu.

Informacja o rekrutacji do badania została wysłana do lekarzy ogólnych za pośrednictwem Sieci Badań Klinicznych Północno Zachodniego Londynu. Jednakże, pacjenci mieli również możliwość samodzielnego zgłoszenia się do badania jeśli byli mieszkańcami Wielkiej Brytanii. W każdym przypadku, pacjentom inicjującym kontakt z zespołem badawczym (przez email, listownie, lub telefonicznie), wysyłano formularz informacyjny o badaniu, i organizowano kolejne telefoniczne badanie przesiewowe, podczas którego psychiatra prowadzący próbę (MBo) otrzymywał informacje o danych demograficznych pacjenta, historii medycznej i psychiatrycznej, oraz inne kluczowe kryteria objęcia lub wykluczenia. W każdym przypadku lekarz ogólny pacjenta lub psychiatra dostarczali pisemnej dokumentacji o diagnozie pacjenta i przeszłym zdrowiu psychicznym.

Próba ta otrzymała pozytywną opinię Krajowej Służby Etyki Badawczej w Londynie - Londyn Zachodni, była sponsorowana i zatwierdzona przez Biuro ds. Badań i Zgodności z Imperial College w Londynie (JRCO - Imperial College London's Joint Research and Compliance Office), i została przyjęta przez Sieć Badań Klinicznych Krajowego Instytutu Badania Zdrowia (National Institute for Health Research Clinical Research Network). Krajowy Instytut Badania Zdrowia/Królewski Ośrodek Badań Klinicznych Wellcome Trust wyraził właściwą miejscu zgodę na badanie. Badanie zostało przejrzone i zaakceptowane przez Agencję Regulacyjną od Leków i produktów Zdrowotnych (MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency). Wszyscy uczestnicy udzielili pisemnej świadomej zgody. Monitorowanie badania i danych zostało przeprowadzone niezależnie przez Królewski Ośrodek Badań Klinicznych oraz JRCO.

Procedury

Psilocybinę otrzymano z THC-pharm (Frankfurt, Niemcy) i sformułowano w badawczy produkt medyczny (5 mg psilocybiny w kapsułkach o rozmiarze 0) przez Jednostkę Produkcji Farmaceutycznej Szpitalu Guy'a i Św. Tomasza, (Londyn, Wielka Brytania). Otrzymano licencję Home Office na przechowywanie i dozowanie leków Wykazu Pierwszego.

Badanie przesiewowe składało się z pisemnej świadomej zgody, dokładnej oceny podłoża zdrowia fizycznego i psychicznego pacjenta, oraz z wywiadu psychiatrycznego (Mini-Międzynarodowy Wywiad Neuropsychiatryczny [Mini-International Neuropsychiatric Interview]), z ocen klinicznych nasilenia depresji (21 pozycyjny HAM-D i Skala Oceny Depresji Montgomery-Åsberg [MADRS - Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale], oraz Globalna Ocena Funkcjonowania [GAF - Global Assessment of Functioning]; wszystkie ocenione przez MBo), oraz z dodatkowych skal ocenianych przez pacjenta (16 pozycyjny Szybki Inwentarz Objawów Depresji [QIDS - Quick Inventory of Depressive Symptoms], Inwentarz Depresji Becka [BDI - Beck Depression Inventory, w wersji oryginalnej], Inwentarz Stanu-Cechy Niepokoju Spielberger'a [Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory] [formularz 2, tylko wersja cechy; STAI-T], oraz Skala Przyjemności Snaith-Hamilton [SHAPS - Snaith-Hamilton Pleasure Scale]). Pacjentom wykonano również dokładne badanie zdrowia fizycznego, składające się z elektrokardiogramu, rutynowych testów krwi, ciśnienia krwi, rytmu serca, oraz badania lekarskiego. Pod koniec badania przesiewowego, nadający się pacjenci mieli okazję spotkać się z dwoma psychiatrami klinicznymi, którzy wspierali ich przez resztę procesu.

Nadający się pacjenci wzięli udział w kolejnej wizycie obejmującej sesję bazowego skanowania funkcjonalnego MRI (fMRI), trwającą 60 min, a następnie w intensywnej sesji przygotowawczej z przydzielonymi psychiatrami; dane fMRI zostaną sprawozdane gdzie indziej. Ta sesja przygotowawcza obejmowała zaproszenie pacjenta do otwartej rozmowy o jego historii osobistej (wliczając myśli o początkach jego depresji), dyskusję o psychologicznych efektach psilocybiny, oraz symulację aspektów samej sesji dawkowania, takich jak słuchanie próbki muzyki sesyjnej przy założonej opasce na oczy. Sesja przygotowawcza trwała zazwyczaj 4 godziny, z zapewnionym lunchem i przerwami.

Pacjenci włączeni do badania uczestniczyli w dwóch kolejnych sesjach dawkowania, które były oddzielone co 7 dni. W danym dniu dawkę wymierzano nie więcej niż jednemu pacjentowi. Pacjenci przybywali do ośrodka badawczego (Królewski Kliniczny Ośrodek Badawczy) o 09:00, oddawali próbkę moczu na obecność substancji odurzających (wliczając amfetaminy, benzodiazepiny, opiaty, i kanabinoidy), wykonywali badanie alkomatem na użycie alkoholu, i wypełniali tymczasowe oceny QIDS, BDI, i STAI-T aby nie dopuścić do zasadniczego odchylenia od pomiarów bazowych. Następnie byli zabierani do pokoju dawkowania, który został przedtem udekorowany (np. słabym oświetleniem). Pacjenci zostali zaproszeni do zrelaksowania się na łóżku oddziałowym w pozycji na wznak lub półleżącej i odtwarzana była muzyka przez wysokiej jakości głośniki stereofoniczne i słuchawki. Po obu stronach łóżka siedziało dwóch psychiatrów. Pacjenci byli nadzorowani cały czas przez przynajmniej dwóch członków personelu.

Dawkowanie rozpoczęto o 10:30 w każdym przypadku. Pierwszego dnia dawkowania pacjenci otrzymali niską doustną dawkę psilocybiny 10 mg (dwie 5 mg kapsułki) oraz wysoką dawkę doustną psilocybiny 25 mg (pięć 5 mg kapsułek) drugiego dnia dawkowania, oddzielnego o 1 tydzień. Ciśnienie krwi, rytm serca, oraz obserwatora oceny intensywności ostrych efektów psychoaktywnych psilocybiny (0-4, przy 0 oznaczającym brak efektów i 4 oznaczającym efekty skrajne⁸) zostały zmierzone na początku badania (zazwyczaj 5 min przed dawkowaniem) oraz 30, 60, 120, 180, 240, 300, i 360 min po dawkowaniu. Oceny subiektywne ostrego odmiennego stanu świadomości stosujące poprawiony 11 wymiarowy kwestionariusz odmiennych stanów świadomości (11D ASC)²⁴ były zbierane 6-7 godzin po dawkowaniu.

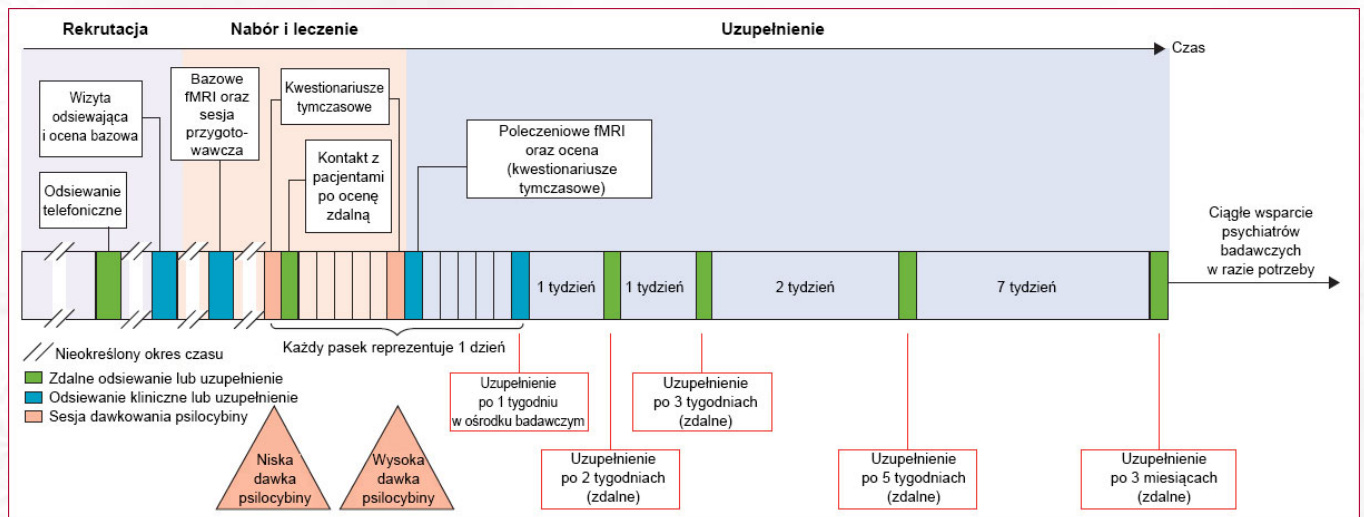
Psychiatrzy przyjęli niedyrektywne, wspierające podejście, pozwalając pacjentowi doświadczać głównie nieprzerywanej, wewnętrznej "podróży". Zameldowania (tj., pytanie pacjenta jak się czuje) następowały w tych samych punktach czasowych, co rejestrowanie fizjologiczne. W razie potrzeby dostępne były leki przeciwlękowe (doustny lorazepam i risperidon). Fenomenologia ostrego doświadczenia, wliczając relacje natury wsparcia terapeutycznego zapewnionego przed, podczas, i po doświadczeniu, oraz rozważania związane z wyborem muzyki i innymi aspektami oprawy klinicznej, będą omówione w osobnej publikacji.

Transport powrotny z jednostki badawczej został zorganizowany przed sesjami dawkowania. Pacjenci byli

przyprawdani i zabierani z sesji w towarzystwie bliskiego przyjaciela lub krewnego, i mieli możliwość pozostania przez całą noc w zakwaterowaniu przylegającym do szpitala. Dostarczone zostały dane kontaktowe w razie nagłego wypadku, i pacjenci potwierdzili swój bezpieczny powrót z ośrodka badawczego.

Z pacjentami skontaktowano się przez telefon 1 dzień po ich niskodawkowej sesji by sprawdzić ich samopoczucie i by monitorować jakiegokolwiek wydarzenia niekorzystne. Pacjenci wrócili do ośrodka badawczego 1 dzień po sesji wysokodawkowej na poleceniowe skanowanie fMRI trwające 60 min. Po skanowaniu fMRI, pacjenci wypełniali tymczasowe kwestionariusze (QIDS, STAI-T, i HAM-D), i byli z powrotem zapraszani do ośrodka badawczego gdzie spotykali się ze swymi psychiatrami by omówić swoje doświadczenie z poprzedniego dnia.

Pacjenci jeszcze raz odwiedzili ośrodek badawczy w celu badania, 1 tydzień po swej wysokodawkowej, kiedy to powtórzono wszystkie bazowe kwestionariusze i oceny i zapewniono możliwość dalszego instruktażu psychologicznego (wizyta uzupełnienia po 1 tygodniu). Oceny HAM-D, MADRS, i GAF zostały wykonane ponownie przez MBo. Kolejne oceny postępu klinicznego zostały wykonane przez email, 2, 3, oraz 5 tygodni po sesji wysokodawkowej; my oceniliśmy tylko QIDS podczas późniejszego uzupełnienia, tak aby nie przeciążać pacjenta. Ostateczne uzupełnienie przeprowadzono zdalnie 3 miesiące po sesji wysokodawkowej, i obejmowało ono QIDS, BDI, STAI-T, oraz SHAPS. Pacjenci byli świadomi, że mogą się skontaktować z psychiatrami badawczymi w każdym momencie, jeśli ich depresja się pogorszy. Rycina 1 podsumowuje badanie przesiewowe, interwencyjne, oraz procedury uzupełnienia w tym badaniu.



Rycina 1 - Harmonogram działań badawczych.

Wyniki

Głównym celem tego badania jest zoptymalizowanie protokołu dla podawania doustnej psilocybiny w tej grupie pacjentów przy jednoczesnym pozyskaniu wstępnego wrażenia o skuteczności leczenia. Podstawowym wynikiem pomiaru szacującego wykonalność była oceniona przez pacjenta subiektywna intensywność efektów psilocybiny, którą sprawozdajemy na skali 0-1. Bezpieczeństwo interwencji oceniliśmy poprzez kliniczne monitorowanie podczas i po sesjach dawkowych, oraz podczas 3 miesięcy uzupełnienia twarzą w twarz i zdalnego. Mieliśmy również na celu ocenienie wstępnej skuteczności psilocybiny u pacjentów z depresją oporną na leczenie; głównym wynikiem pomiaru dla tego punktu końcowego była średnia zmiana w dotkliwosci objawów depresyjnych sprawozdanych samodzielnie (na 16 pozycyjowym QIDS) od linii bazowej do 1 tygodnia po wysokodawkowej sesji psilocybinowej. QIDS został wybrany za główną miarę wyniku z powodu jego zwiezłości, coraz powszechniejszego wykorzystywania, i ważności przy 1 tygodniowych odstępach²⁵. Zdecydowaliśmy się ocenić główny punkt końcowy skuteczności w 1 tydzień po sesji wysokodawkowej aby umożliwić porównanie z poprzednimi badaniami wlewu ketaminy przy kuracji depresji odpornej na leczenie²⁶; sesję niskodawkową uważano a priori raczej za sesję bezpieczeństwa niż sesję leczniczą. Oceniliśmy również zmianę w BDI, STAI-T, i SHAPS między linią bazową a uzupełnieniem po 1 tygodniu i 3 miesiącach, oraz zmianę w HAM-D, MADRS, i GAF między linią bazową a uzupełnieniem po 1 tygodniu.

Analiza statystyczna

W tym badaniu wykonalności, nie przeprowadziliśmy formalnego obliczenia mocy. Zaplanowaliśmy wyrekrutować 12 pacjentów by zapewnić wstępne wrażenie tolerowalności i skuteczności tego nowatorskiego podejścia leczniczego. Następną poprawką protokołu (6 paźdz. 2015) podwyższyła rekrutację do 20 pacjentów by zapewnić moc statystyczną dla obrazowania fMRI. Sprawozdajemy tutaj wnioski dla 12 pacjentów włączonych początkowo; wynik i dane fMRI dla wszystkich 20 pacjentów zostaną sprawozdane oddzielnie.

Z powodu małej populacji, wykonano dwustronne testy Wilcozona par obserwacji dla danych nieparametrycznych. Wykonane zostały również dwustronne testy t a istotne wartości t są podane w dodatku. Zapewniamy 95% CI w okolicy średnich różnic. Obliczyliśmy wielkości wpływu stosując wzór na g Hedgesa, który jest bardziej odpowiedni dla małych wielkości próbki. Wartości g Hedgesa są bardzo podobne do wartości d Cohena dla danych zależnych.

Próba ta jest zarejestrowana w rejestrze ISRCTN pod numerem ISRCTN14426797. Rejestracja została rozpoczęta 30 marca 2015, i zakończona 7 lipca 2015 (opóźnienie spowodowane kwestiami administracyjnymi); rekrutacja wystartowała 21 kwietnia 2015, po zapoczątkowaniu rejestracji publicznej.

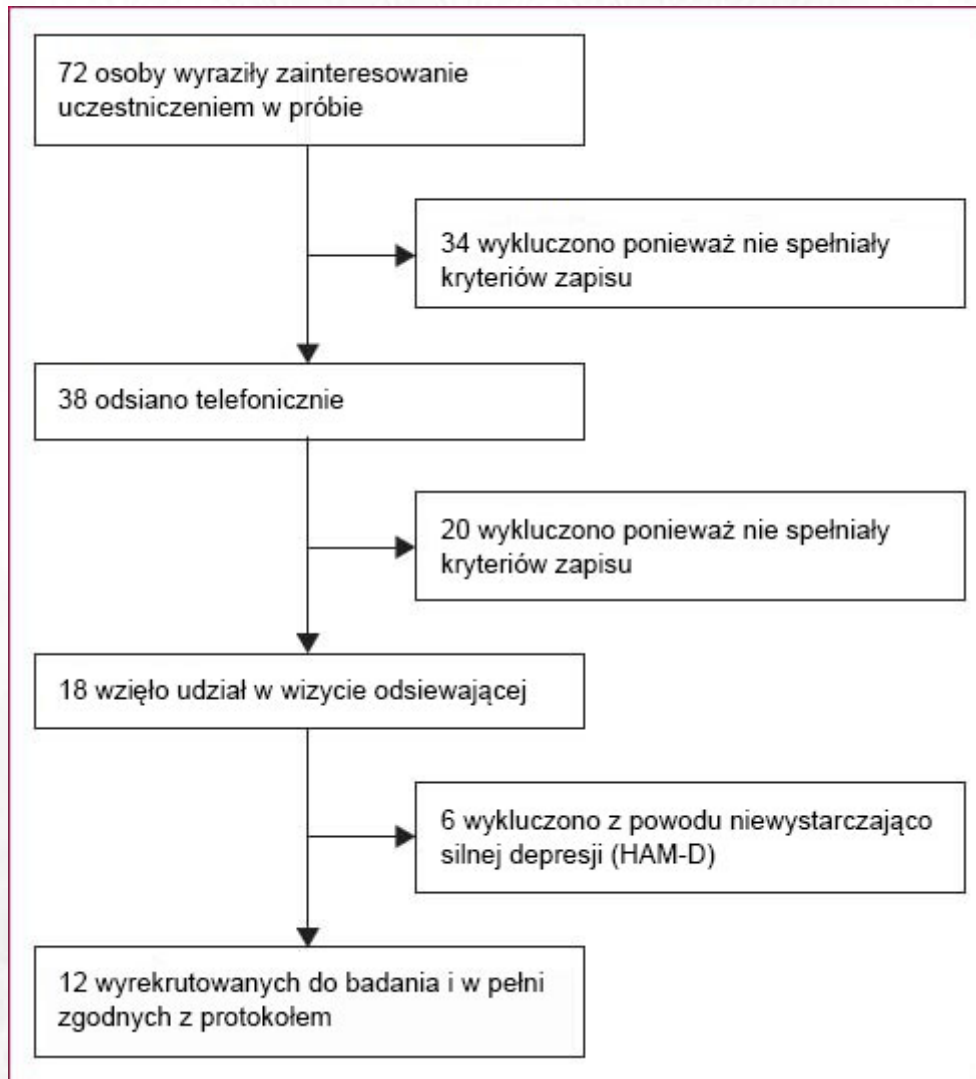
Rola źródła finansowania

Fundator badania nie odegrał roli w projekcie, zbieraniu danych, analizie, interpretacji, lub pisaniu raportu. Autor korespondencyjny miał pełen dostęp do wszystkich danych w badaniu i ponosił ostateczną odpowiedzialność za decyzję przedłożenia do publikacji.

Rezultaty

Zapisy rozpoczęły się 1 maja 2015, a zakończyły 25 sierpnia 2015. Początkowo do badania uwzględniono 72 osoby, z których większość zgłosiła się samemu po usłyszeniu o tej próbie poprzez publiczne działania promocyjne (np., publiczne prezentacje badaczy i raporty medialne). 38 uważano za odpowiednich do odsiania telefonicznego, z których 18 zostało zaproszonych na formalną wizytę badania przesiewowego, i ostatecznie 12 zostało wyrekrutowanych do próby (rycina 2), z których dziesięcioro zgłosiło się samemu. Demograficzne i kliniczne cechy pacjentów ukazane są w tabeli 1. Dziewięciu z 12 pacjentów spełniło kryteria silnej lub bardzo silnej depresji na linii bazowej (wynik BDI ≥ 30), z pozostałymi trzema pacjentami spełniającymi kryteria dla depresji umiarkowanej (wynik BDI 19 do < 30). 11 pacjentów otrzymało pewną formę psychoterapii przed uczestnictwem w badaniu.

Ostry wpływ psilocybiny został dobrze stolerowany przez wszystkich pacjentów i nie nastąpiły żadne poważne lub nieoczekiwane niekorzystne wydarzenia. Średnia, oceniona samodzielnie, intensywność doznania psilocybinowego wynosiła 0,51 (SD 0,36) dla sesji niskodawkowej oraz 0,75 (0,27) dla sesji wysokodawkowej (różnica 0,24 [95% CI 0,06-0,41], Z -2,4, $p=0,019$). Żaden z pacjentów nie wymagał leków uspokajających (doustnego lorazepamu i risperidonu) podczas sesji dawkowania. Ostre efekty psychodeliczne psilocybiny zazwyczaj stają się wykrywalne między 30 a 60 minutą po dawkowaniu, osiągając szczyt między 2 a 3 godziną po dawkowaniu i ustępując do poziomów nieistotnych, przy czym pacjenta można by ocenić za nadającego się do wypisania przynajmniej 6 godzin po dawkowaniu (dodatek). Doświadczenia oceniane samodzielnie na kwestionariuszu 11D-ASC z tych dwóch sesji ukazane są w dodatku. Rezultaty z tymczasowych kwestionariuszów pacjenta (QIDS, BDI, i STAI-T), wykonane bezpośrednio przed sesją niskodawkową w celu monitorowania znacznych zmian od czasu rejestracji, nie różnią się od linii bazowej (dane nie ukazane). Kwestionariusze tymczasowe zrobione dzień po sesji wysokodawkowej ukazały pewne zmniejszenie objawów depresyjnych (dane dla HAM-D w dodatku; danych dla QIDS i STAI-T nie ukazano).



Rycina 2 - Profil próby.

Najpowszechniejszymi niekorzystnymi wydarzeniami był przejściowy niepokój (głównie łagodny) podczas początku działania leku (n=12), przejściowe zmieszanie lub zaburzenie myślenia (n=9), łagodne i przejściowe nudności (n=4), oraz przejściowy ból głowy (n=4; tabela 2). Te niekorzystne wydarzenia były oczekiwanymi efektami psychologicznymi psilocybiny. Półostry ból głowy obecny zazwyczaj 1 dzień po sesji psilocybinowej a ustępujący po 1-2 dniach. Paranoja obecna tylko u jednego pacjenta, lecz była łagodna i przejściowa. Nie zaobserwowano przedłużonych objawów psychotycznych u żadnego z pacjentów. Jeden pacjent skontaktował się z psychiatrami badawczymi podczas 3-miesięcznego uzupełnienia z powodu pogorszenia depresji i został skierowany do lekarza rodzinnego.

	Płeć	Wiek, lat	Pochodzenie etniczne	Status zatrudnienia	Szacowany czas trwania choroby, lat	Wyniki bazowe			Wcześniejsze nieudane leczenia*	Wcześniejsza psychoterapia	Wykształcenie	Tygodniowe spożycie alkoholu, jednostki	Wcześniejsze stosowanie psilocybiny (czas od ostatniego użycia)
						BDI	HAM-D	STAI-T					
1	Kobieta	43	Czarny Karaibski	Zatrudniony	30	36	19	72	SSRI (dwa), SNRI (dwa), NDRI, NSSRI, MAOI	Brak	Podyplomowe	1	Brak
2	Mężczyzna	40	Hiszpański	Bezrobotny	25	33	28	76	SSRI (dwa), SNRI, NDRI, NSSRI, bloker kanału Na ⁺ (dwa), wlew ketaminy, TCA	Terapia poznawczo narracyjna	Podyplomowe	0	Brak
3	Mężczyzna	37	Biały	Zatrudniony	17	22	18	63	SSRI (dwa), SNRI	Terapia poznawczo behawioralna, terapia grupowa	Podyplomowe	0	Brak
4	Kobieta	30	Biały	Studiujący	10	26	18	67	NDRI, NSSRI	Terapia poznawczo behawioralna	Podyplomowe	0	Jedno użycie (6 miesięcy)
5	Mężczyzna	34	Biały	Bezrobotny	12	38	25	71	SSRI (trzy), TCA	Terapia poznawcza oparta na uważności	Licencjackie	0	Brak
6	Kobieta	57	Biały	Bezrobotny	29	39	23	78	SSRI (cztery), SNRI, SARI	Poradnictwo	Wykształcenie średnie	2	Dwa użycia (45 lat)
7	Mężczyzna	52	Biały	Bezrobotny	27	33	22	57	TCA, SARI	Poradnictwo, trening uważności	Wykształcenie średnie	0	Trzy użycia (30 lat)
8	Kobieta	37	Biały	Zatrudniony	17	39	17	71	SSRI (dwa), TCA	Poradnictwo	Licencjackie	2	Brak
9	Mężczyzna	37	Biały	Bezrobotny	15	32	26	71	SSRI (trzy), SNRI	Poradnictwo, terapia poznawczo behawioralna	Podyplomowe	6	Brak
10	Kobieta	36	Czarny Karaibski	Bezrobotny	8	47	28	75	SSRI (dwa), NSSRI	Poradnictwo	Licencjackie	18	Trzy użycia (14 lat)
11	Kobieta	64	Biały	Zatrudniony	15	24	17	72	SSRI (cztery), SNRI (dwa), NDRI, MAOI, bloker kanału Na ⁺ , SARI, DRI	Terapia poznawczo behawioralna	Podyplomowe	1	Trzy użycia (48 lat)
12	Mężczyzna	45	Biały	Zatrudniony	8	35	17	68	SSRI, TCA	Poznawczo behawioralna	Licencjackie	0	Brak

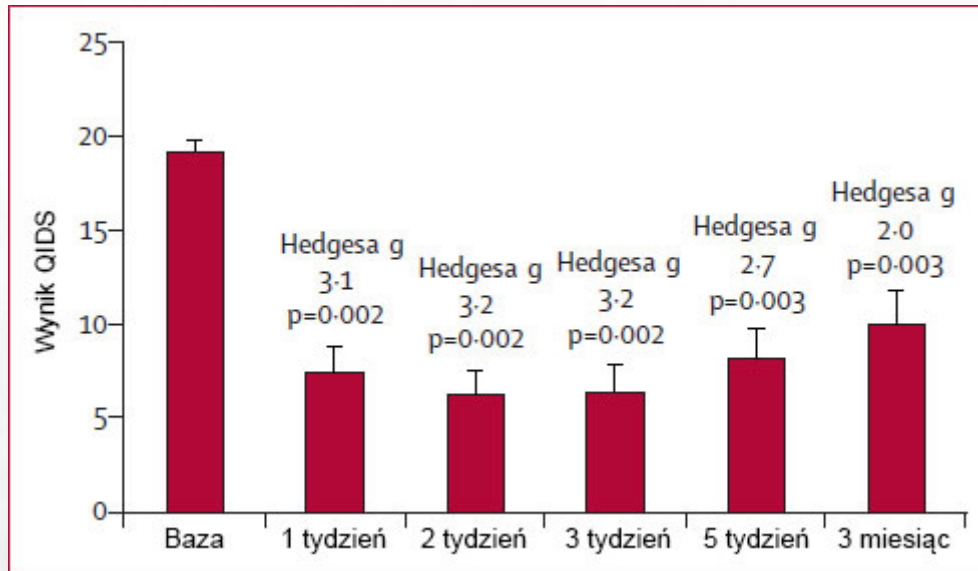
BDI = Inwentarz Depresji Becka (Beck Depression Inventory). HAMD-D = Hamiltona Skala Oceny Depresji (Hamilton Depression Rating scale). STAI-T = Inwentarz Stanu i Cechy Lęku. SSRI = selektywny inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny. SNRI = inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. NDRI = inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (noradrenaline-dopamine-reuptake inhibitor). NSSRI = inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i specyficzny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (noradrenaline and specific serotonin-reuptake inhibitor). MAOI = inhibitor monoaminoooksydazy (monoamine oxidase inhibitor). TCA = antydepresant trójcykliczny (tricyclic antidepressant). SARI = inhibitor wychwyty zwrotnego i antagonist serotoniny (serotonin antagonist and reuptake inhibitor). DRI = inhibitor wychwyty zwrotnego dopaminy (dopamine-reuptake inhibitor). *Jeden lek z każdej klasy, chyba że stwierdzono inaczej.

Tabela 1: Baza i cechy demograficzne, według pacjenta.

	Dotkliwość	Termin lub początek	Czas trwania
Pacjent 1			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Początek obu sesji	60 min
Przejęciowy ból głowy	Łagodny	Dzień po sesji wysokodawkowej	Tylko jeden dzień
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-120 min
Pacjent 2			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Pacjent 3			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Pacjent 4			
Przejęciowy niepokój	Łagodny (niska dawka), umiarkowany (wysoka dawka)	Początek obu sesji i szczyt dawki wysokiej	60 min (niska dawka), 120 min (wysoka dawka)
Przejęciowe nudności	Umiarkowany	Początkowa faza sesji wysokodawkowej	Powstał i ustąpił w ciągu 60 min
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Przejęciowa paranoja	Łagodny	Szczyt sesji wysokodawkowej	Powstał i ustąpił w ciągu 30 min
Pacjent 5			
Przejęciowy niepokój	Umiarkowany (niska dawka), poważny (wysoka dawka)	Początek obu sesji i szczyt dawki wysokiej	60 min (niska dawka), 150 min (wysoka dawka)
Przejęciowy ból głowy	Łagodny	Dzień po sesji wysokodawkowej	Tylko jeden dzień
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-120 min
Pacjent 6			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Pacjent 7			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Pacjent 8			
Przejęciowy niepokój	Łagodny lub nieistotny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Pacjent 9			
Przejęciowy niepokój	Łagodny (niska dawka), umiarkowany (wysoka dawka)	Początek sesji niskodawkowej i wysokodawkowej	60 min (niska dawka), 150 min (wysoka dawka)
Przejęciowy ból głowy	Łagodny	Dzień po sesji wysokodawkowej	Tylko jeden dzień
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Pacjent 10			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Początek obu sesji	60 min
Przejęciowe nudności	Łagodny	Początek i szczyt sesji wysokodawkowej	Ustąpił po 90 min
Przejęciowy ból głowy	Łagodny lub umiarkowany	Dzień po sesji wysokodawkowej	2 dni
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Pacjent 11			
Przejęciowy niepokój	Umiarkowany (obie sesje)	Początkowa faza i szczyt obu sesji	150 min (obie sesje)
Przejęciowe nudności	Łagodny (wysoka dawka)	Początkowa faza sesji wysokodawkowej	Powstał i ustąpił w ciągu 60 min
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min
Przejęciowa paranoja	Łagodny	Szczyt sesji niskodawkowej	Powstał i ustąpił w ciągu 60 min
Pacjent 12			
Przejęciowy niepokój	Łagodny	Tylko poprzedzający niepokój (obie sesje)	30 min
Przejęciowe zmieszanie	Łagodny (kluczowy efekt leku)	Szczyt obu sesji	60-180 min

Tabela 2: Niekorzystne przypadki u pacjenta.

Wyniki depresji QIDS były istotnie mniejsze od bazowych do 1 tygodnia i 3 miesięcy po leczeniu, z maksymalnym efektem po 2 tygodniach (rycina 3, tabela 3). BDI oraz oceny wymierzone przez klinicystę potwierdziły te rezultaty (rycina 4, tabela 3). Wszyscy pacjenci ukazywali pewne zmniejszenie dotkliwości depresji po 1 tygodniu, które utrzymało się u większości przez 3 miesiące (dodatek). Według standardowego kryterium na określenie remisji (np., wynik ≤ 9 na BDI), ośmiu (67%) z 12 pacjentów osiągnęło kompletną remisję po 1 tygodniu, a siedmiu pacjentów (58%) kontynuowało spełnianie kryteriów dla reakcji (50% zmniejszenie wyniku BDI względem bazowego) po 3 miesiącach, z pięcioma z nich (42%) wciąż w całkowitej remisji (rycina 4, tabela 3). Wyniki niepokoju STAI-T były również istotnie zmniejszone 1 tydzień i 3 miesiące po leczeniu, tak jak wyniki SHAPS dla anhedonii dla 1 tygodnia i 3 miesięcy po leczeniu (tabela 3).



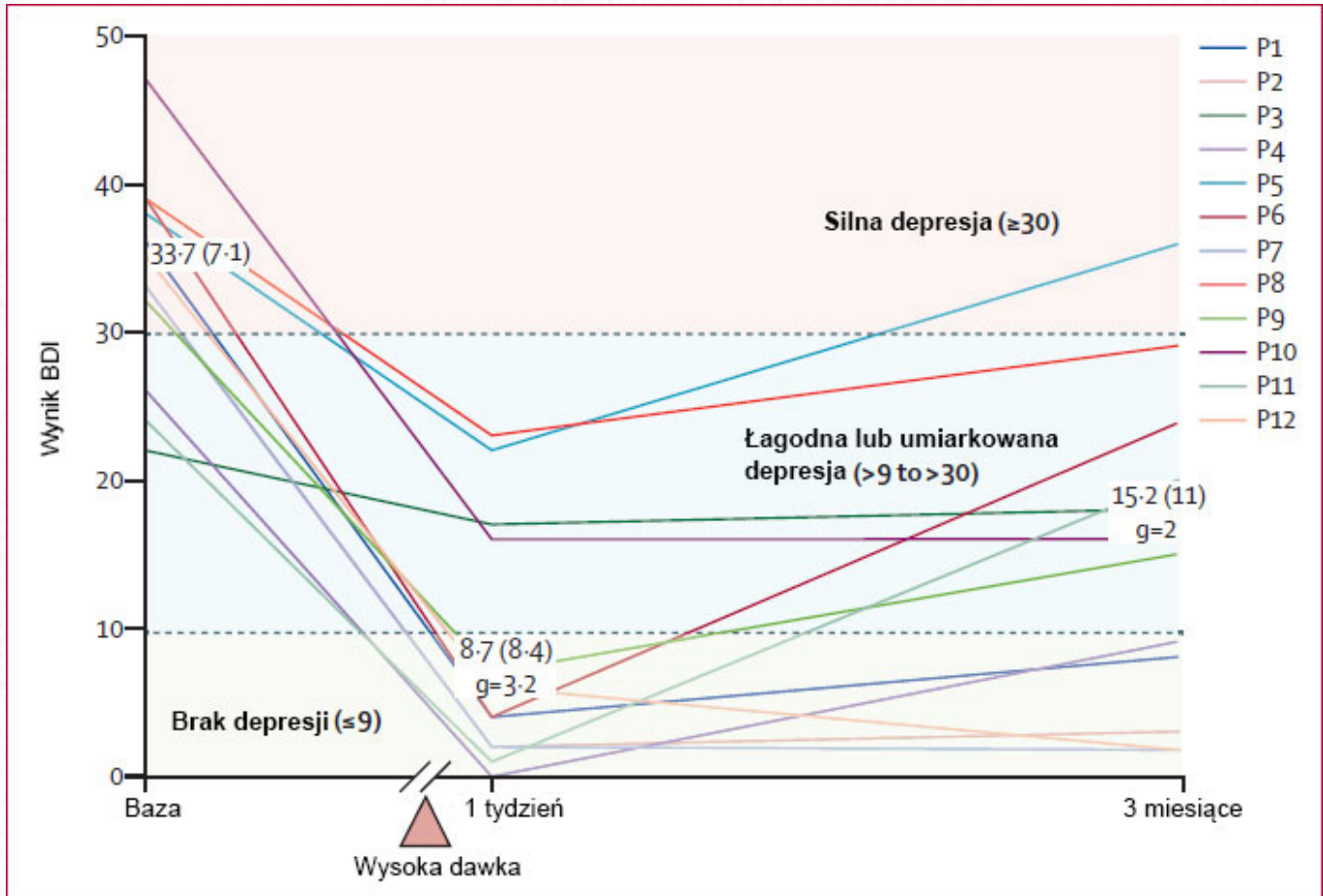
Rycina 3 - Średnia dotkliwość depresji (QIDS) z biegiem czasu.

Dotkliwość depresji określona poprzez samodzielnie oceniany, 16 pozycyjowy QIDS. Wyniki QIDS 16-20 uważane są za odzwierciedlające silną depresję, wyniki 11-15 za umiarkowaną depresję, wyniki 6-10 za łagodną depresję, a wyniki 5 i mniej za brak depresji. Wszystkie oceny poleczeniowe otrzymano po sesji wysokodawkowej (tj., 1 tydzień po leczeniu odnosi się do 1 tygodnia po sesji wysokodawkowej). Ukazano wartości g Hedgesa kontra bazowe. QIDS = Szybki Inwentarz Objawów Depresyjnych (Quick Inventory of Depressive Symptoms).

	QIDS						BDI			STAI-T			SHAPS			HAM-D		MADRS		GAF	
	Baza	1 tydzień	2 tydzień	3 tydzień	5 tydzień	3 miesiąc	Baza	1 tydzień	3 miesiąc	Baza	1 tydzień	3 miesiąc	Baza	1 tydzień	3 miesiąc	Baza	1 tydzień	Baza	1 tydzień	Baza	1 tydzień
Średnia (SD)	19,2 (2,0)	7,4 (4,9)	6,3 (4,6)	6,4 (5,1)	8,2 (5,4)	10,0 (6,0)	33,7 (7,1)	8,7 (8,4)	15,2 (11,0)	70,1 (5,8)	40,6 (14,2)	54,8 (14,5)	7,5 (3,7)	1,4 (2,7)	2,8 (3,7)	21,4 (4,5)	7,4 (6,9)	31,0 (5,0)	9,7 (9,8)	50,3 (9,2)	77,7 (13,0)
Różnica kontra baza (95% CI)	..	-11,8 (-9,15 do -14,35)	-12,9 (-10,64 do -15,16)	-12,8 (-9,9 do -15,6)	-11,0 (-7,7 do -14,2)	-9,2 (-5,69 do -12,71)	..	-25,0 (-20,1 do -29,9)	-18,5 (-11,8 do -25,2)	..	-29,5 (-22,03 do -36,97)	-15,3 (-7,77 do -22,83)	..	-6,1 (-4,46 do -7,74)	-4,7 (-3,29 do -6,11)	..	-14,0 (-9,6 do -18,4)	..	-23,3 (-17,1 do -29,5)	..	27,3 (18,0 do 36,6)
Z	..	-3,1	-3,1	-3,06	-2,9	-3,0	..	-3,1	-3,1	..	-3,1	-2,9	..	-3,1	-3,1	..	-3,0	..	-3,1	..	-3,0
Hedgesa g*	..	3,1	3,2	3,2	2,7	2,0	..	3,2	2,0	..	2,7	1,4	..	1,9	1,3	..	2,4	..	2,7	..	2,4
wartość p*	..	0,002	0,002	0,002	0,003	0,003	..	0,002	0,002	..	0,002	0,004	..	0,002	0,002	..	0,003	..	0,002	..	0,003

Uzupełnienie odnosi się do okresu startowego po drugim (wysokodawkowym) podaniu psilocybin. Klinicznie wymierzone oceny (HAM-D, MADRS, oraz GAF) były kompletne tylko przy bazie oraz 1 tygodniu po sesji wysokodawkowej. QIDS = Szybki Inwentarz Objawów Depresyjnych (Quick Inventory of Depressive Symptoms). BDI = Inwentarz Depresji Becka (Beck Depression Inventory). STAI-T = Inwentarz Stanu i Cechy Lęku. SHAPS = Skala Przyjemności Snaith-Hamilton (Snaith-Hamilton Pleasure Scale). MADRS = Skala Oceny Depresji Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale). GAF = Globalna Ocena Funkcjonowania (Global Assessment of Functioning). *Porównane z bazą.

Tabela 3: Oceny kliniczne przy bazie i uzupełnieniu.



Rycina 4 - Dotkliwość depresji (BDI) na przestrzeni czasu, według pacjenta.

Rycina ukazuje dotkliwość depresji (BDI) na przestrzeni czasu, wykreślona dla każdego z 12 pacjentów. Ukazane są wartości średnie (SD) a także wielkości istotnego wpływu (g Hedgessa) kontra baza. BDI = Inwentarz Depresji Becka.

Omówienie

W tym otwartym, jednoramiennym badaniu pilotażowym, staraliśmy się zbadać wykonalność podawania psilocybinę pacjentom z depresją oporną na leczenie, jako preludeum do większego randomizowanego badania kontrolowanego. Nasze wyniki wspierają pogląd, że spełniając odpowiednie zabezpieczenia (np., staranne badania przesiewowe i odpowiednie wsparcie terapeutyczne), psilocyбина może być bezpiecznie podana tej grupie pacjentów.

Ponieważ było to małoskalowe badanie wykonalności o modelu otwartym, nie można wyciągnąć mocnych wniosków odnośnie terapeutycznej skuteczności leczenia. Jednak dane sugerują, że dalsze badania są uzasadnione. Współczynnik odpowiedzi na psilocybinę wynosił 67% (n=8) w 1 tygodniu po leczeniu (HAM-D i BDI), a siedmiu z ośmiu pacjentów spełniło również kryteria dla remisji. Ponadto, 58% (n=7) pacjentów utrzymało swą reakcję przez 3 miesiące, a 42% (n=5) pozostało w stanie remisji. Warto również zauważyć, że psilocyбина ma korzystny profil toksyczności i nie jest związana z zachowaniami kompulsywnego poszukiwania leku u zwierząt i u ludzi. Efekty uboczne, które zauważyliśmy były drobne, i oczekiwane w świetle poprzednich badań psilocybin²⁷.

Spontaniczne wyzdrowienie w opornej depresji jest rzadkie, i wielu pacjentów w obecnym badaniu sprawozdało bycie w depresji przez większość swego dorosłego życia (średni szacowany okres choroby 17,8 lat [SD 8]). Dlatego w przyszłych badaniach powinno postawić się kluczowe pytania dlaczego efekt terapeutyczny obserwowany w obecnym badaniu jest tak duży, i czy może on być powtórzony gdy wprowadzi się ściślejsze kontrole eksperymentalne. Ponieważ leczenie w naszym badaniu składało się nie tylko z dwóch wymierzeń psilocybinę lecz również ze wsparcia psychologicznego przed, podczas i po sesjach, jak również z pozytywnego otoczenia terapeutycznego dla tych sesji, należy ustalić względne efekty tych czynników, co można zrobić jedynie przeprowadzając dalsze testy z odpowiednimi warunkami kontrolnymi.

Następnym logicznym krokiem byłoby przeprowadzenie randomizowanej próby kontrolowanej placebo, w której poziom kontaktu terapeuty jest spójny pomiędzy warunkami. Umożliwiłoby to przypisanie wszelkich międzygrupowych różnic w wynikach klinicznych raczej psilocybinie niż zapewnionemu wsparciu psychologicznemu. Jednakże pozytywna interakcja między tymi zmiennymi wydaje się prawdopodobna, i wiadomo, że inercyjne zaślepienia oparte na placebo są nieskuteczne w badaniach obejmujących wyraźne interwencje eksperymentalne, ponieważ pacjenci mogą z łatwością rozpoznać, czy są w stanie aktywnym, czy nie. Dlatego warte rozważenia może być użycie aktywnego placebo dla warunku kontrolnego. Dodatkowo mogą być również zbadane randomizowane testy skuteczności porównawczej (np., z opcjonalnym komponentem krzyżowym) wprowadzające inne leczenie odpornej depresji (np., wlew ketaminy).

Wielkość i trwałość zaobserwowanych tu efektów antydepresyjnych nie są zbieżne z tym, co zostało zaobserwowane poprzednio dla psilocybiny w przewlekłych stanach psychiatrycznych. Na przykład, 80% długoterminowych intensywnych palaczy tytoniu wykazało abstynencję od palenia 6 miesięcy po dwóch sesjach leczniczych z psilocybiną¹⁸. Pacjenci uzależnieni od alkoholu wykazali istotnie zmniejszone zachowania picia ponad 8 miesięcy po jednej lub dwóch sesjach psilocybinowych¹⁹. Istotnie zmniejszone wyniki niepokoju i depresji zaobserwowano 3 i 6 miesięcy po pojedynczej dawce psilocybiny u pacjentów z niepokojem związanym z końcowym stadium raka¹⁵, a poprawy samopoczucia trwające dłużej niż 1 rok zaobserwowano u osób zdrowych, które otrzymały pojedynczą dawkę psilocybiny⁸. Szybkie i trwałe spadki w objawach depresyjnych zostały także ostatnio stwierdzone w małoskalowej próbie wykonalności obejmującej wywar psychodeliczny, ayahuaskę¹⁶.

Ważne jest rozważenie ograniczeń tego pilotażowego badania; na przykład, choć wszyscy pacjenci przejawiali pewne poprawy kliniczne przez przynajmniej 3 tygodnie po leczeniu, i nie zaobserwowano żadnych poważnych lub nieoczekiwanych reakcji niekorzystnych, nie zaobserwowano generalnie trwałych popraw przekraczających 3 tygodnie, a pięciu z 12 pacjentów przejawiało pewien stopień nawrotu po 3 miesiącach.

Trzeba być ostrożnym przez potencjalne rozmiary efektu zawyżenia we wczesnych próbach, zwłaszcza gdy wielkość próbki jest mała. To, że wszyscy pacjenci przejawiali pewną poprawę objawów depresyjnych przez okres do 3 tygodni po leczeniu mogłoby sugerować nastawienie oczekiwaniami. Może mieć również znaczenie, że większość pacjentów w tym badaniu była oceniana samodzielnie, a zatem aktywnie poszukiwała tego leczenia. Wiadomo, że psychodeliki sprzyjają sugestywności²⁸, co mogło dodatkowo wzmocnić wyniki pozytywne. Przyszłe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kontrolne, można by poświęcić roli oczekiwania i sugestywności przez zmierzenie i kontrolowanie tych zmiennych. Na przykład, pacjentów można by zapytać o ich przedlezeniowe oczekiwania, sugestie można by kontrolować między warunkami, a wyniki pacjentów, którzy zgłosili się samemu można by porównać z wynikami pacjentów odesłanych przez klinicystów. Z bardziej pragmatycznej perspektywy, jeśli uznano by, że oczekiwanie lub sugestywność mają wpływ w kontekście terapii psychodelicznej, mogły by być traktowane raczej jako użyteczne komponenty tego modelu leczenia niż zmienne mylące.

Stwierdzono, że antydepresanty serotonergiczne, regulują w dół główny cel receptorowy psilocybiny (receptor 5-HT_{2A}) i sprawozdano uprzednio osłabione subiektywne reakcje na psychodeliki u osób przewlekle leczonych antydepresantami serotonergicznymi²⁹. Tak więc pacjenci mogą być zobowiązani do odstąpienia od jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych przed otrzymaniem psilocybiny, a to zawsze powinno być robione z ostrożnością. Podsumowując, staraliśmy się ocenić bezpieczeństwo i tolerancję psilocybiny z dodatkiem psychologicznego wsparcia u pacjentów z unipolarną depresją oporną na leczenie. Nasze wnioski wspierają wykonalność tego podejścia a ważność i czas trwania redukcji poleceń w nasileniu objawów motywują do dalszych kontrolowanych badań. Psilocybina ma nowatorskie działanie farmakologiczne w porównaniu z obecnie dostępnymi kuracjami depresji (tj., agonizmem receptora 5-HT_{2A}) a zatem może stanowić przydatne uzupełnienie dla dostępnych terapii w leczeniu depresji.

Kontrybutorzy

RLC-H i DJN opracowali badania a RLC-H napisał raport. RLC-H koordynował badanie oraz zebrał i przeanalizował dane. MBo był wiodącym psychiatrą w badaniu. MBo, JR, CMJD, DE, oraz MBl zapewнили wsparcie psychologiczne dla pacjentów. Wszyscy autorzy krytycznie przejrzyli raport lub wnieśli ważną treść intelektualną.

Deklaracja interesów

DT otrzymał finansowanie badań oraz honorarium za wykład od Servier, oraz honorarium za wykład od Lundbeck. Inni autorzy nie deklarują konkurencyjnych interesów.

Podziękowania

Badanie to zostało ufundowane przez program dotacji rozwoju klinicznego MRC (MR/J00460X/1). MK został wsparty przez Beckley Foundation a praca ta została przeprowadzona jako część Beckley/Imperial Research Collaboration. Badanie zostało przeprowadzone w NIHR/Wellcome Trust Imperial Clinical Research Facility. Chcielibyśmy podziękować Robertowi Sullivanowi (Meridian West London, Londyn, Wielka Brytania) za zapewnienie wysokiej jakości sprzętu audio dla sesji dawkowania.

Odnosiniki

- Hofmann A, Frey A, Ott H, Petr Zilka T, Troxler F. Elucidation of the structure and the synthesis of psilocybin. *Experientia* 1958; **14**: 397-99.
- Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia* 1958; **14**: 107-09.
- Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 2011; **61**: 364-81.
- Boulougouris V, Glennon JC, Robbins TW. Dissociable effects of selective 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats. *Neuropsychopharmacology* 2008; **33**: 2007-19.
- Harvey JA. Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learn Mem* 2003; **10**: 355-62.
- Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci* 1997; **17** (8): 2785-95.
- Buchhorn T, Schroder H, Hollt V, Grecksch G. Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling. *J Psychopharmacol* 2014; **28**: 545-52.
- Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol* 2008; **22**: 621-32.
- Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med* 2016; **46**: 1379-90.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; **109**: 2138-43.
- Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol* 2015; **29**: 280-88.
- Krebs TS, Johansen PO. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 2013; **8**: e63972.
- Bouso JC, Gonzalez D, Fondevila S, et al. Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of Ayahuasca: a longitudinal study. *PLoS One* 2012; **7**: e42421.
- Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014; **202**: 513-20.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 71-78.
- Osorio Fde L, Sanches RF, Macedo LR, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr* 2015; **37**: 13-20.
- Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**: 1735-40.
- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014; **28**: 983-92.
- Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015; **29**: 289-99.
- Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; **22**: 603-20.
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015; **76**: 155-62.
- Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry* 2009; **70** (suppl 6): 10-15.
- Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; **62** (suppl 16): 10-17.
- Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One* 2010; **5**: e12412.
- Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; **54**: 573-83.
- Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol* 2012; **37**: 1526-33.

27. Johnson MW, Sewell RA, Griffiths RR. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 2012; **123**: 132-40.
28. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, Bolstridge M, Feilding A, Nutt DJ. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2015; **232**: 785-94.
29. Bonson KR, Buckholtz JW, Murphy DL. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology* 1996; **14**: 425-36.

Dodatek uzupełniający

Ten załącznik stanowił część pierwotnego zgłoszenia i został zweryfikowany. Publikujemy go w formie dostarczonej przez autorów.

Informacje uzupełniające

Wartości-T dla testów głównych

QIDS

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 8,9$
Baza vs 2-tygodnie po leczeniu: $t = 11,3$
Baza vs 3-tygodnie po leczeniu: $t = 8,9$
Baza vs 5-tygodni po leczeniu: $t = 6,7$
Baza vs 3-miesiące po leczeniu: $t = 5,1$

BDI

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 9,9$
Baza vs 3-miesiące po leczeniu: $t = 5,4$

STAI

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 7,8$
Baza vs 3-miesiące po leczeniu: $t = 4,0$

SHAPS

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 7,3$
Baza vs 3-miesiące po leczeniu: $t = 6,4$

HAM-D

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 6,2$

MADRS

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 7,5$

GAF

Baza vs 1-tydzień po leczeniu: $t = 5,7$

HAM-D dane dla tygodni po każdej dawce

Baza = $21,4 \pm 4,5$
Jeden tydzień po niskiej dawce = $10,7 \pm 7,8$
Jeden tydzień po wysokiej dawce = $7,4 \pm 6,9$

Ostre subiektywne i psychologiczne efekty psilocybiny

	Dawka 1 (10 mg)			Dawka 2 (25 mg)		
Czas od dawki (godz)	BPM	BP	Intensywność (0-4)	BPM	BP	Intensywność (0-4)
Baza	80,1 (11,9)	126,6 (11,7)	0 (0)	78,4 (8,3)	128,8 (13)	0 (0)
0,5	82,6 (13,8)	130,2 (12,8)	0,5 (0,5)	81,3 (13,1)	135,1 (17,1)	0,8 (0,7)
1	78,8 (13,6)	131,2 (18,5)	0,8 (0,7)	80,1 (14,4)	138,6 (14,6)	1,6 (1)
2	77,3 (15,8)	134,4 (16,4)	1,5 (1)	81,8 (12,6)	135,9 (23,2)	2,8 (0,8)**
3	75,6 (9,3)	131,7 (15,9)	1,5 (0,8)	81,2 (11,5)	130,2 (17)	2,8 (0,9)**
4	74,9 (5,8)	128 (20,2)	1,3 (0,9)	77,1 (11,1)	124,4 (20,2)	2,1 (1)
5	76,6 (8,4)	128,8 (14,9)	0,5 (0,5)	75,5 (8,4)	119,3 (30,9)	1,2 (0,8)
Wymiar ASC	Dawka 1 (10 mg)			Dawka 2 (25 mg)		
Doświadczenie jedności	0,35 (0,36)			0,39 (0,27)		
Doświadczenie duchowe	0,31 (0,30)			0,32 (0,34)		
Stan błogości	0,34 (0,34)			0,49 (0,35)		
Wglądowość	0,36 (0,31)			0,49 (0,35)		
Odcieśnienie	0,4 (0,35)			0,46 (0,31)		
Zaburzenia poznawcze	0,22 (0,22)			0,55 (0,27)**		
Niepokój	0,25 (0,28)			0,42 (0,26)**		
Złożona wyobraźnia	0,42 (0,31)			0,36 (0,3)		
Elementarne halucynacje	0,47 (0,46)			0,38 (0,27)		
Audio/wizualna synestezja	0,32 (0,28)			0,47 (0,33)		
Specjalne znaczenie	0,32 (0,33)			0,45 (0,32)		
Wynik ogólny	0,34 (0,28)			0,43 (0,25)*		

Tabela S1. Ostre pomiary: Wartości średnie (SD). Dla górnej części tabeli, ** = $p < 0,01$ wartość wysokiej dawki vs wartość niskiej dawki, Bonferonni skorygowany czynnikiem 2. Odpowiedzi na 11 wymiarowy kwestionariusz odmiennych stanów świadomości (11D-ASC) są przedstawione w dolnej części tabeli. Zakres możliwych wyników = 0-1, przy 0 = "zupełnie wcale" i 1 = "znacznie bardziej niż zwykle". ** = $p < 0,01$ wartość wysokiej dawki vs wartość niskiej dawki, Bonferonni skorygowany czynnikiem 11, * = $p < 0,05$, korekta nie wymagana.

Pacjent #	QIDS BL, 1tydz, 2tyg, 3tyg, 5tyg, 3m	BDI BL, 1tydz, 3m	STAI T BL, 1tydz, 3m	SHAPS BL, 1tydz, 3m	HAM-D BL, 1tydz	MADRS BL, 1tydz	GAF BL, 1tydz
1	19, 2, 3, 4, 4, 8	36, 4, 8	72, 29, 42	8, 0, 5	19, 3	35, 4	52, 82
2	20, 4, 5, 4, 9, 4	33, 2, 3	76, 31, 35	3, 0, 0	28, 8	34, 6	38, 75
3	22, 17, 14, 13, 15, 15	22, 17, 18	63, 33, 58	11, 5, 10	18, 15	27, 20	59, 62
4	14, 7, 2, 4, 11, 7	26, 0, 9	67, 26, 50	1, 0, 0	18, 0	26, 0	58, 95
5	19, 12, 13, 15, 19, 22	38, 22, 36	71, 66, 73	14, 4, 8	25, 16	34, 13	43, 65
6	19, 6, 7, 7, 8, 15	29, 4, 24	78, 58, 65	9, 0, 1	23, 16	31, 17	53, 67
7	18, 1, 1, 0, 2, 1	33, 2, 2	57, 28, 29	8, 0, 0	22, 0	32, 1	38, 95
8	19, 14, 11, 14, 11, 14	39, 23, 29	71, 64, 67	11, 8, 7	17, 18	24, 23	57, 56
9	20, 7, 8, 8, 8, 12	32, 7, 15	71, 41, 66	8, 0, 3	26, 5	32, 4	38, 82
10	21, 9, 7, 5, 8, 5	47, 16, 16	75, 39, 56	7, 0, 0	28, 5	42, 27	46, 78
11	18, 3, 1, 1, 1, 12	24, 1, 20	72, 32, 71	3, 0, 0	17, 2	28, 1	58, 82
12	21, 7, 3, 2, 2, 4	35, 6, 2	68, 40, 46	7, 0, 0	17, 1	27, 0	63, 92
Średnie (SD): BL, 1tydz (2-5tyg, tylko QIDS), 3m	19,2 (2), 7,4 (4,9), 6,3 (4,6), 6,4 (5,1), 8,2 (5,4), 10 (6)	33, 7 (7,1), 8,7 (8,4), 15,2 (11)	70,1 (5,8), 40,6 (14,2), 54,8 (14,5)	7,5 (3,7), 1,4 (2,7), 2,8 (3,7)	21,4 (4,5), 7,4 (6,9)	31 (5), 9,7 (9,8)	50,3 (9,2), 77,7 (13)
Hedgesa g*: 1tydz (2-5tyg, tylko QIDS), 3m	3,1*, 3,2*, 3,2*, 2,7*, 2*	3,2*, 2*	2,7*, 1,4*	1,9*, 1,3*	2,4*	2,7*	2,4*

Tabela S2. Oceny kliniczne poszczególnych pacjentów: przedstawione są różne wartości skali ocen w różnych punktach czasowych. Oceny wydane przez lekarza były kompletne dopiero na linii bazowej i 1 tydzień po podaniu. BL = baza. * = $p < 0,01$.

1.1. Cel badania

Naszym długoterminowym celem jest przetestowanie skuteczności psilocybiny jako interwencji dla odpornej na leczenie poważnego zaburzenia depresyjnego³¹, ale głównym celem tego badania pilotażowego jest optymalizacja protokołu doustnego podawania psilocybiny w tej grupie pacjentów. Wiedza i doświadczenie zdobyte z tego badania pilotażowego zostaną wykorzystane do poinformowania o późniejszej randomizowanej próbie kontrolnej (RCT), która oceni antydepresyjne właściwości psilocybiny. Drugim celem badania jest użycie funkcjonalnego obrazowania rezonansem magnetycznym (fMRI), aby spróbować zidentyfikować, w jaki sposób psilocybina wpływa na aktywność mózgu przed i po interwencji psilocybinowej.

1.2 Podłoże badania

To sfinansowane przez MRC badanie ma na celu optymalizację procedur dla kolejnego RCT psilocybiny jako interwencji przy depresji odpornej na leczenie. Obciążenie depresją jest poważne i narasta. Zapobieganie nawrotom jest głównym wyzwaniem w przypadku depresji; leki pierwszej linii mogą zmniejszyć nasilenie objawów, ale duża liczba pacjentów nie reaguje. Psilocybina jest naturalnie występującym związkami, który jest strukturalnie podobny do endogennego neuroprzekaźnika serotoniny. Miała krótką historię stosowania w psychoterapii w latach 1960, ale zostało to przerwane z powodów politycznych, zanim można było właściwie ocenić jej skuteczność. W ostatnich latach, rosnąca liczba badań, w tym nasze własne, wykazało, że psilocybinę można bezpiecznie podawać badanym ludziom⁷ i są już spójne raporty o trwałej poprawie samopoczucia po

zaledwie pojedynczej ekspozycji na psilocybinę^{12, 10, 14}.

2. Zarys projektu

2.1 Główny projekt badania

To badanie pilotażowe obejmie 20 pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla poważnej depresji o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (17+ na 21-pozycyjnej Skali Depresji Hamiltona, HAM-D), u których nie wystąpiła kliniczna reakcja na leczenie co najmniej dwiema różnymi klasami leków przeciwdepresyjnych (odpowiednia dawka, przestrzeganie zaleceń i minimalny czas trwania 6 tygodni³¹) w bieżącym epizodzie. Głównym celem badania pilotażowego będzie ustalenie wykonalności i optymalizacja procedur dla kolejnego randomizowanego badania klinicznego. Podstawowym wynikiem tego badania pilotażowego będzie intensywność subiektywnych efektów doustnego podania psilocybiny w tej grupie pacjentów. Wszystkich 20 pacjentów otrzyma aktywny lek psilocybinę w dwóch doustnych dawkach: niską (testową) dawkę i drugą wysoką (aktywną) dawkę w odstępie 7 dni. Dawki, które zostaną użyte w tym badaniu, zostały wybrane na podstawie wcześniejszych badań subiektywnych efektów doustnego podania psilocybiny^{10-12, 14, 19, 35} i poprzez dyskusje z liderami w tej dziedzinie, którzy obecnie pracują z psilocybiną doustnie podawaną w badaniach klinicznych, wliczając te z udziałem pacjentów z objawami depresji.

Optymalne dawki w tym badaniu to takie, które dadzą subiektywne efekty o odpowiedniej intensywności. Aby to ustalić, użyjemy standardowej metody oceny; mianowicie, pacjenci werbalnie ocenią intensywność subiektywnych efektów w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza "brak efektów", a 10 oznacza "wyjątkowo intensywne efekty". Na podstawie wcześniejszej literatury i dyskusji z odpowiednimi ekspertami ustaliliśmy, że 10 mg (mała dawka) i 25 mg (wysoka dawka) zapewni efekty o odpowiedniej intensywności dla tego badania. Dokładniej, można przewidzieć, że 10 mg przyniesie efekty o wartości 4-6/10 dla intensywności, a 25 mg da efekty ocenione na 7-9/10, i badanie pilotażowe to przetestuje. Dawki 30 mg psilocybiny zostały podane zdrowym ochotnikom i pacjentom cierpiącym na lęki i depresję w poprzednich próbach (głównie osobom bez wcześniejszego doświadczenia z drogami psychodelicznymi) bez większych komplikacji. Dlatego proponowana maksymalna dawka (25 mg) mieści się w tym bezpiecznym zakresie. Proszę zapoznać się z poniższym algorytmem dawkowania, aby dowiedzieć się, jak można zmieniać małą i wysoką dawkę w zależności od reakcji pierwszych 6 pacjentów. Celem protokołu niskiego/wysokiego dawkowania jest podanie pacjentom początkowo małej dawki, aby umożliwić im odczucie skutków dragu przy osłabionej intensywności. Uważamy, że jest to ostrożne i rozsądne podejście. Dzięki temu w drugim dniu dawkowania pacjenci będą mieli lepsze zrozumienie procedury, pewne pojęcie o działaniu dragu i będą przyzwyczajeni do otoczenia i zespołu badawczego, co będzie dobrze rokować dla otrzymania wyższej aktywnej dawki dragu.

Od badania przesiewowego do pierwszej sesji dawkowania minie około 11 dni, aby umożliwić analizę danych z badań przesiewowych (np. badania krwi) w celu określenia kwalifikowalności oraz nawiązania kontaktu z ich lekarzem rodzinnym i/lub lekarzami zajmującymi się zdrowiem psychicznym. Kwalifikowalność zostanie ustalona przez psychiatrę badawczego, który dokładnie odsieje wszystkich pacjentów w celu zidentyfikowania i potwierdzenia obecności odpornej na leczenie poważnej depresji. Dodatkowe informacje od odpowiednich specjalistów zajmujących się zdrowiem psychicznym i lekarzy ogólnych zostaną uzyskane przed przystąpieniem do badania, aby potwierdzić diagnozę i upewnić się, że wszyscy pacjenci spełniają kryteria włączenia.

Procedura rekrutacji będzie następująca: zespół doraźnej opieki nad pacjentem zostanie poinformowany o badaniu (patrz poniżej o ulepszonym dostępie do psychoterapii, schematu IAPT) oraz zidentyfikuje pacjenta i zapyta go, czy wyrazi chęć kontaktu przez nas. Główny opiekun poinformuje nas wtedy o zainteresowaniu pacjenta i poda numer telefonu kontaktowego i/lub email. Pacjent otrzyma podsumowujący arkusz A4 zawierający krótkie podsumowanie badania i nasze dane kontaktowe. Po zainicjowaniu przez pacjenta kontaktu z nami poinformujemy go o charakterze badania i zorganizujemy odpowiedni czas na wstępne telefoniczne badanie przesiewowe. Zapytamy pacjenta, czy możemy skontaktować się z jego lekarzem rodzinnym/psychiatrą (zostanie to zrobione przez e-mail przy użyciu standardowego listu) i poprosimy pacjenta o przesłanie nam listu wyrażającego na to zgodę. Jeśli pacjent wydaje się kwalifikować (telefoniczne badanie przesiewowe i kontakt z lekarzem rodzinnym/psychiatrą), zostanie ustalona data pierwszej wizyty przesiewowej.

Zazwyczaj pacjent był poddawany badaniu przesiewowemu w poniedziałek, skanowaniu w piątek i dawkowaniu w następny czwartek. Od ostatniej sesji dawkowania do ostatecznej formalnej oceny uzupełniającej mija 1 tydzień. Pacjenci będą uczestniczyć w badaniu łącznie przez 26 dni, patrz sekcja 8, harmonogram badania, po czym będą mogli kontynuować leczenie w zwykły sposób.

Ze wszystkimi pacjentami będziemy się kontaktować w regularnych odstępach czasu w okresie po podaniu dawki, aby zachęcić ich do wypełnienia skali oceny Szybkiego Inwentarza Objawów Depresji. Dostarczy to wskazówek, czy ich depresja zareagowała na psilocybinę. Kryterium oceny odpowiedzi będzie redukcja o 25% wyników (QIDS)³⁰ w porównaniu z wartością bazową (badanie przesiewowe), a remisją będą wyniki ≤ 5 na QIDS²⁹. Pacjenci będą oceniani zdalnie (tj. elektronicznie wypełniany QIDS) przez sześć miesięcy, w którym to momencie badanie się zakończy.

W sumie pacjenci będą musieli odbyć co najmniej 6 wizyt:

Wizyta 1/dzień 1: Badanie przesiewowe i wstępne spotkanie z zespołem badawczym, który będzie nadzorował dawkowanie

Wizyta 2/dzień 5: Skan 1 w IMANOVA, po nim sesja przygotowawcza/praktyki z zespołem terapeutycznym w CRF

Wizyta 3/dzień 11: Sesja dawkowania 1: niska dawka psilocybiny (10 mg lub 15 mg) + podsumowanie po sesji

Dzień 12: Uzupełnienie telefoniczne

dzień 12-17: zdalnie QIDS

Wizyta 4/dzień 18: Sesja dawkowania 2: wysoka dawka psilocybiny (25 mg \pm 5 mg) + podsumowanie po sesji

Wizyta 5/dzień 19: Uzupełnienie 2 i skanowanie 2 w IMANOVA

Dni 20-25: zdalnie QIDS

Wizyta 6/dzień 26: Uzupełnienie 3 (główny punkt końcowy)

Dzień 32/tydzień 5 (2 tygodnie po dawce): zdalnie QIDS

Dzień 39/tydzień 6 (3 tygodnie po dawce): zdalnie QIDS

Dzień 53/~miesiąc 2 (5 tygodni po dawce): zdalnie QIDS

Dzień 81/~miesiąc 3 (9 tygodni po dawce): zdalnie QIDS

Dzień 165/~miesiąc 6 (21 tygodni po dawce): zdalnie QIDS

Po 26 dniach, kiedy skontaktujemy się z pacjentami, aby poprosić o ukończenie QIDS, zadamy im również otwarte pytanie, czy mają coś do zgłoszenia w zakresie trwałych skutków, czy to pozytywnych, czy negatywnych.

Będziemy codziennie kontaktować się z pacjentami telefonicznie, emailem lub sms-em od dnia 12 do 26, a następnie w 5, 6 i 8 tygodniu oraz w 2, 3 i 6 miesiącu, aby zachęcić do elektronicznego wypełnienia kwestionariusza QIDS³⁰. Podczas badania przesiewowego każdemu pacjentowi zostanie wydany dziennik badania zawierający wszystkie ważne daty, w których oczekuje się, że odwiedzą ośrodek badawczy i ukończą QIDS.

Jeśli zostaną zgłoszone zdarzenia niepożądane, możemy poprosić o spotkanie z pacjentem przed wizytą uzupełniającą w 26 dniu lub po zakończeniu badania. W dni przyjmowania dawek będziemy również nalegać, aby pacjentom towarzyszył w domu przyjaciel lub członek rodziny, mogący nadzorować i zapewnić bezpieczeństwo po powrocie do domu. Poprosimy o dane kontaktowe tej osoby, abyśmy mogli się z nią skontaktować w przypadku trudności ze skontaktowaniem się z samym pacjentem. Zachęcamy zarówno pacjenta, jak i jego "opiekuna" do skontaktowania się z nami, jeśli pojawią się jakiegokolwiek problemy, szczególnie te, które wydają się być związane z interwencją w ramach badania. W ten sposób łatwo można zwrócić naszą uwagę na wszelkie obawy w najbliższym okresie lub później. W następnych tygodniach będziemy zdalnie monitorować reakcję pacjenta za pośrednictwem QIDS. Jeśli jednak będziemy mieć jakiegokolwiek obawy odnośnie ich stanu psychicznego, skontaktujemy się z ich lekarzem rodzinnym i/lub lekarzami zajmującymi się zdrowiem psychicznym, którzy mogą wprowadzić odpowiednie zabiegi, jeśli uznają to za stosowne. Jeśli pacjent nie może wyznaczyć kogoś bliskiego, aby bezpiecznie towarzyszył mu w domu po sesji dawkowania, zrobi to członek naszego zespołu badawczego.

Nie będzie konieczne, aby pacjenci odstawili leki przeciwdepresyjne lub terapie psychologiczne przed przystąpieniem do badania, ponieważ odstawienie może zaostrzyć objawy depresji, a wiedza, czy psilocybina

może być skuteczna jako dodatek, będzie pouczająca dla interwencji głównych. Jeśli pacjent zdecyduje, że chciałby odstawić lekarstwa, konieczne będzie, aby był wolny od leków przez co najmniej 4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki psilocybiny. Od rozpoczęcia badania (badanie przesiewowe, **wizyta 1**) do ostatniej wizyty uzupełniającej (**wizyta 6**) upłynie 26 dni, po których pacjenci będą mogli powrócić do normalnego leczenia jeśli sobie tego życzą.

Czterotygodniowy okres eliminacji powinien zapobiec nagłemu zaostrzeniu objawów podczas samego badania. Jeśli jednak po odstawieniu objawy w którymkolwiek momencie wykażą wyraźny wzrost, omówimy z pacjentem i jego lekarzem rodzinnym lub konsultantem, czy pacjent powinien wycofać się z badania, aby można było powrócić do wcześniejszych leków, lub też podać nowe.

Drugorzędnymi miarami wyniku w tym badaniu będzie średnia zmiana w punktacji QIDS od wartości początkowej przed dawkowaniem w dniu 1 (**wizyta 1**) do uzupełnienia w dniu 26 (**wizyta 6**, 1 tydzień po ostatniej sesji dawkowania). QIDS jest lepszy od skal ocenianych przez obserwatorów, takich jak HAM-D, ponieważ mierzy stany wewnętrzne, jest bardziej czuły na efekty leczenia i obejmuje więcej kryteriów diagnostycznych depresji³⁰. Skala depresji Montgomery'ego i Asberga (MADRS¹⁸) oraz HAM-D³² zostaną również przeprowadzone podczas badania przesiewowego (**wizyta 1**, dzień 1), uzupełnienia 2 (**wizyta 5**, dzień 19) i uzupełnienia 3 (**wizyta 6**, dzień 26).

Oceny HAM-D i MADRS będą wykonywane przez klinicystów z doświadczeniem w ich stosowaniu. Osoby oceniające nie będą bezpośrednio zaangażowane w sesje dawkowania. Ustaliliśmy 1 głównego oceniającego plus zastępcę. Pojedynczy pacjent będzie miał tego samego oceniającego przez cały czas trwania badania.

Dodatkowo wypełniane pomiary wyniku będą obejmować MADRS, HAM-D, Inwentarz depresji Becka (BDI), Globalną ocenę funkcjonowania (GAF³³), Inwentarz Lęku Becka (BAI³⁴), Skalę ocen postaw dysfunkcyjnych (DARS²), Inwentarz osobowości NEO (NEO-PI¹⁷), 21-pozycyjny inwentarz urojeniowy Petersa (PDI²⁵), Skala Reakcji Ruminacyjnych (RRS²⁸), zadanie rozpoznawania dynamicznej ekspresji emocjonalnej (DEER-T)²⁶, sygnałowane autobiograficzne zadanie pamięciowe (AM-T - cued autobiographical memory task)³⁷, Spielbergera Inwentarz Cechy Lęku (STAI), Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS), Skala Przyjemności Snaitha Hamiltona dla Anhedonii (SHAPS), Zadanie Orientacji Życiowej (LOT-R), Kwestionariusz Absorpcji Tellegena (Tellegen), 5-Wymiarowa Skala Odmiennych Stanów Świadomości (5D-ASC), Inwentarz Objawów Psychotycznych (PSI) oraz Strunka Przewidywanie Wydarzeń Przyszłego Życia (POFLE) i zadanie Przewidywania Cech Osobowości (PC). Z wyjątkiem 5D-ASC, wszystkie te oceny zostaną przeprowadzone podczas badania przesiewowego i podczas ostatniej wizyty uzupełniającej w dniu 26. SHAPS, LOT-R zostaną przeprowadzone podczas badania przesiewowego i powtórzone w dniu 19 i 26. Wizualne Skale Analogowe (VAS) i 5D-ASC zostaną użyte do pomiaru subiektywnych stanów podczas sesji dawkowania, a elektroniczne wersje QIDS będą wypełniane codziennie w ciągu 2 tygodni po pierwszej sesji dawkowania, a także w tygodniu 5, 6, 8 oraz miesiącu 3 i 6. Za uprzednią zgodą prześlemy również do kogoś bliskiego pacjenta niewielką liczbę samodzielnie skonstruowanych pytań w dniu 26 (lub 8 dni po drugiej sesji dawkowania), aby dowiedzieć się, czy zauważyli jakiegokolwiek zmiany w zachowaniu pacjenta od czasu interwencji. Ktoś bliski wypełni również krótki kwestionariusz dotyczący pacjenta przed pierwszą sesją dawkowania.

3. Podstawowe bezpieczeństwo i podłoże naukowe

LD50 psilocybiny u szczurów wynosi 280 mg/kg²⁴; zatem pod względem toksyczności jej margines bezpieczeństwa jest bardzo duży. Zamierzamy podać nie więcej niż 25 mg. W nowoczesnych badaniach psilocybina została podana kilkuset pacjentom i ochotnikom. W dokładnym przeglądzie sesji dawkowania u 110 zdrowych badanych, doświadczenia dysforyczne/bad tripy były rzadkie i zależne od dawki i nie było dowodów na późniejsze nadużywanie narkotyków, zjawiska flashbacku lub przedłużające się psychozy^{27, 35}. Zgodnie z raportami użytkowników magicznych grzybów, większość badanych opisywała swoje doświadczenia jako wzbogacające, wnikliwie i korzystne - ale nie jako coś, co regularnie by powtarzali. Psilocybina nie tworzy nawyku u zwierząt²⁷ ani u ludzi. Niedawno poprosiliśmy dużą grupę doświadczonych użytkowników dragów o uszeregowanie względnych szkód i korzyści związanych z 11 najczęściej używanymi dragami rekreacyjnymi w Wielkiej Brytanii⁴; użytkownicy ocenili magiczne grzyby jako najmniej szkodliwe i jedno z najbardziej korzystnych dragów. Najczęściej wymienianymi korzyściami były ułatwienie wglądu psychologicznego i poprawa samopoczucia. W oddzielnym sondażu, bez wyraźnego naprowadzania, 5% z 503 użytkowników

magicznych grzybów zgłosiło, że magiczne grzyby złagodziły ich objawy depresji, a 3,6% z 247 użytkowników ketaminy zgłosiło to w przypadku ketaminy⁶. Ketamina jest obecnie testowana pod kątem leczenia depresji odpornej na leczenie, z dowodami na imponującą krótkoterminową skuteczność (^{39, 1}), ale wyniki naszego sondażu sugerują, że psilocybina jest bezpieczniejsza niż ketamina - i co najmniej tak samo skuteczna.

Raporty z lat 1960 na temat stosowania psilocybiny w psychoterapii wskazują na wyraźne korzyści nad szkodami¹³; jednakże badania te cierpią z powodu braku kontroli eksperymentalnej i standaryzowanych ocen. Niedawno badania pilotażowe przetestowały skuteczność psilocybiny w OCD¹⁹ i lęku związanym z terminalnym rakiem¹⁴: W poprzednim badaniu odnotowano krótkotrwałe zmniejszenie objawów kompulsywnych u wszystkich pacjentów. W tym ostatnim badaniu, cecha lęku była znacznie zmniejszona 1 i 3 miesiące po sesji, a wyniki depresji znacznie spadły po 6 miesiącach. W żadnym z badań nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zdarzeń niekorzystnych. W dużej próbie zdrowych ochotników, doustne podanie wysokiej dawki psilocybiny, wywołało doznania mistyczne lub duchowe u ponad 60% badanych¹¹. Sześćdziesiąt siedem procent oceniło swoje doświadczenie albo jako jedyne najbardziej znaczące doświadczenie ich życia - albo jako jedno z pięciu najlepszych. W okresie uzupełniającym po 14 miesiącach, 64% badanych utrzymywało, że ostre doświadczenie doprowadziło do znacznej poprawy ich samopoczucia lub satysfakcji życiowej¹².

W ostatnich dwóch latach ukończyliśmy jedno badanie pilotażowe⁷, dwa badania fMRI³ i jedno badanie MEG obejmujące wlew psilocybiny. Przeprowadziliśmy łącznie 54 sesje dawkowania i nie widzieliśmy żadnych wydarzeń niekorzystnych. Wlewając podczas skanowania tak, aby uchwycić przejście od normalnej świadomości jawy do stanu na dragu, stwierdziliśmy znaczące spadki w CBF i aktywności mózgu po wlewie psilocybiny i żadnych wzrostów w jakimkolwiek regionie. Ważne jest, aby najbardziej zgodna regionalna dezaktywacja po psilocybinie miała miejsce w środkowej korze przedczołowej (mPFC), regionie, który jest stale hiperaktywny w depresji⁸. Przyszłokowa aktywność przedczołowa koreluje z rozmyślaniami⁹ i nasileniem objawów depresji³⁸ i wysoce przewiduje nawrót⁹. Skuteczne leczenie za pomocą różnych interwencji, w tym ECT, SSRI, terapii poznawczo-behawioralnej, deprywacji snu, medytacji uważności, oraz placebo, normalizuje aktywność mPFC⁸.

4. Model badania

4.1. Główne pomiary wyniku

Oceny pacjenta dotyczące subiektywnej intensywności efektów psilocybiny, ocenione na skali 0-10, z 0 równym "brakowi efektów" i 10 "niezwykle intensywnym efektem".

4.2. Ochotnicy

Rozmiar próbki: 20 pacjentów

Mężczyźni i kobiety

Wiek 18+ lat.

Będziemy dążyć do rekrutowania podobnej liczby pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Pacjenci będą w wieku co najmniej 18 lat i będą musieli mieć akceptowalny poziom zdrowia fizycznego określony badaniem przesiewowym obejmującym: rutynowe badania krwi, EKG, ciśnienie krwi i tętno, badanie neurologiczne i ocenę psychiatryczną (MINI). Pobierzemy i przechowamy próbkę osocza krwi podczas badań przesiewowych pod kątem genotypowania i poziomu wyjściowego neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), markera neurogenezy. Pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, padaczką, osobistymi lub rodzinnymi historiami psychozy lub objawami psychotycznymi (w tym manią) lub historiami prób samobójczych nie będą mogli uczestniczyć. Podobnie jak w poprzednich badaniach, uwzględnimy pacjentów, którzy mieli wcześniejsze doświadczenia z dragami psychedelicznymi, chociaż przewiduje się, że większość będzie "psychedelicznie-naïwna". Wszyscy pacjenci będą dobrze władać językiem angielskim. Pacjenci będą mieli co najmniej 17 punktów na skali HAM-D i nie powiodło się im z co najmniej dwiema klasami leków przeciwdepresyjnych w obecnym epizodzie. Kobiety nie mogą być w ciąży ani karmić piersią, a odpowiednie stosowanie antykoncepcji jest obowiązkowe.

4.2.1. Procedura badania przesiewowego

1. Świadoma zgoda
2. Pełna historia brania i badanie lekarskie
3. Ocena psychiatryczna (MINI)
4. Rutynowe badanie krwi i próbka
5. ECG
6. Badanie dragów w moczu
7. Pomiary wzrostu i wagi
8. Alkomat
9. Wypełnienie skal ocen podanych przez klinicystę (HAM-D & MADRS)
10. Ukończenie drugorzędnych pomiarów wyniku, jak opisano szczegółowo w 2,1

4.2.2. Kryteria przyjęcia

1. Poważna depresja o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (17+ w 21-punktowej skali HAM-D).
2. Brak poprawy pomimo dwóch cykli leczenia antydepresyjnego przez odpowiedni czas (minimum 6 tygodni) w obecnym epizodzie³¹.
3. Brak przeciwwskazań do MR.

4.2.3. Kryteria wykluczenia

1. Obecne lub wcześniej zdiagnozowane zaburzenie psychiatryczne.
2. Najbliższy członek rodziny ze zdiagnozowanym zaburzeniem psychiatrycznym.
3. Medycznie istotny warunek oddający nieprzydatność do badania (np. cukrzyca, padaczka, ciężka choroba układu krążenia, niewydolność wątroby lub nerek, itp.).
4. Historia prób samobójczych.
5. Historia manii.
6. Fobia krwi lub igieł.
7. Pozytywny wynik testu ciążowego podczas badania przesiewowego lub w trakcie badania zasadniczego.
8. Aktualne uzależnienie od dragów lub alkoholu.
9. Alergia na żelatynę lub laktozę.
10. Brak odpowiedniego stosowania antykoncepcji.
11. Karmienie piersią.

4.2.4. Kryteria wycofania

1. Wycofanie zgody.
2. Rozwój współistniejącej choroby fizycznej, która wymaga usunięcia z próby.
3. Pogorszenie stanu zdrowia psychicznego wymagające dodatkowych interwencji i wsparcia.
4. Uzależnienie lub problematyczne używanie alkoholu i nielegalnych substancji.

Lekarze rodzinni i wszyscy specjaliści medyczni zostaną poinformowani o udziale ich pacjentów w badaniu i będą zachęceni do wyrażenia wszelkich wątpliwości lub zastrzeżeń, jakie mają co do przystąpienia pacjenta do badania lub kontynuowania go po jego rozpoczęciu. Przystępując do badania, w przypadku pogorszenia się stanu zdrowia fizycznego lub psychicznego pacjenta, które mogłoby zagrozić jego zdolności do kontynuowania badania, po skontaktowaniu się z odpowiednimi pracownikami służby zdrowia podejmiemy świadomą decyzję, czy pacjent nadal powinien uczestniczyć w badaniu. Wszystko to zostanie omówione z pacjentem i rozszerzonym zespołem badawczym. Ponieważ będziemy śledzić postępy pacjenta w okresie po dawkowaniu, będziemy w stanie określić, czy potrzebne jest dodatkowe wsparcie lub leczenie w przypadku pogorszenia się stanu zdrowia psychicznego pacjenta. Wszelkie informacje, które wyjdą na jaw w trakcie badania, zostaną przekazane ich głównemu pracownikowi służby zdrowia w społeczności, który będzie w stanie najlepiej zapewnić leczenie, jeśli uzna to za konieczne.

5. Kwestie regulacyjne i świadoma zgoda

5.1 Zatwierdzenie etyki

Badanie zostanie przeprowadzone zgodnie ze zrewidowaną deklaracją helsińską (2000), wytycznymi Międzynarodowego Komitetu ds. Harmonizacji Dobrej Praktyki Klinicznej oraz Strukturą Zarządzania Badaniami NHS. Uzyskana zostanie zgoda dla etyki oraz badania i rozwoju.

5.2 Pozwolenie

Zgoda na udział w badaniu będzie wymagana od każdego uczestnika dopiero po złożeniu pełnego wyjaśnienia, dostarczeniu arkusza informacyjnego i pozostawieniu czasu na rozważenie. Podpisana zgoda uczestnika zostanie uzyskana dla każdego pacjenta. Pacjent ma prawo odmówić udziału bez podania przyczyn i będzie to uszanowane. Wszyscy pacjenci mogą w dowolnym momencie wycofać się z interwencji protokołowych bez podawania przyczyn i bez uszczerbku dla ich dalszego leczenia.

5.3 Poufność

Do procesu rejestracji wymagane będą dane identyfikacyjne pacjenta. Zespół badawczy zachowa poufność odnośnie pacjentów biorących udział w badaniu.

5.4 Audyty oraz inspekcje

Badanie może podlegać inspekcji i audytowi Imperial College London i/lub Imperial College Healthcare NHS Trust w ramach ich kompetencji jako sponsora i innych organów regulacyjnych w celu zapewnienia przestrzegania GCP. Prof. Alan Young z Imperial College stanie na czele komitetu monitorującego dane w tym badaniu, które będzie wykorzystywało system informacyjny Imperial College.

5.5. Monitoring

Wszelkie monitorowanie związane z próbą, w tym audyty i inspekcje regulacyjne, będą dozwolone, a także zapewniony zostanie bezpośredni dostęp do danych i dokumentów źródłowych.

6. Strategia rekrutacji pacjentów

Główna rekrutacja będzie odbywać się za pośrednictwem skierowań od lekarzy zdrowia psychicznego pracujących w tej dziedzinie, którzy mają wiedzę na temat badania i uważają, że ich pacjenci spełniają kryteria włączenia (patrz poniższy schemat IAPT, który posłuży za nasze główne źródło rekrutacji). To badanie zostanie zaadaptowane przez Sieć Badań Zdrowia Psychicznego (MHRN - Mental Health Research Network). Profesor David Nutt przyjmuje pacjentów za pośrednictwem Central & North West London Trust, a prof. Steve Pilling za pośrednictwem Camden and Islington Trust (<http://www.candi.nhs.uk/>): obaj będą zachęcać do skierowania na badanie, a ten drugi będzie naszym głównym źródłem skierowań. Mamy silne powiązania (poprzez Steve'a Pillinga) z programem Poprawy Dostępu do Leczenia Psychoterapią (IAPT - Improvement of Access to Psychotherapy Treatments), który wybiega poza Camden and Islington Trust i postrzega wielu opornych na leczenie pacjentów z depresją jako spełniających kryteria wstępne tego badania. To będzie nasze główne źródło rekrutacji.

Będziemy również współpracować z innymi lekarzami od zdrowia psychicznego pracującymi w innych Trustach London Mental Health oraz lekarzami od zdrowia psychicznego pracującymi w Oksfordzie (Oxford Health Foundation NHS Trust) i Trustach Bristol Mental Health (Avon & Wiltshire Mental Health Partnership), aby w razie potrzeby asystowali w rekrutacji. Możemy również rekrutować pocztą pantoflową, jeśli którykolwiek z pacjentów zechce wziąć udział, usłyszawszy lub przeczytawszy o badaniu w mediach lub w inny sposób. W każdym przypadku pacjenci zostaną dokładnie zbadani przez psychiatrę prowadzącego badanie, aby upewnić

się, że spełniają nasze kryteria włączenia przed przystąpieniem do badania. W każdym przypadku skontaktujemy się z lekarzami pierwszego kontaktu, aby poinformować ich o szczegółach badania i zapytać, czy mają jakiegokolwiek obawy związane z przystąpieniem pacjenta do badania. Dopóki nie potwierdzimy historii medycznej i psychiatrycznej pacjenta, pacjenci nie będą mogli wziąć udziału w badaniu.

7. Względy etyczne i dotyczące bezpieczeństwa specyficzne dla leków

Niedawne niezależne oceny szkodliwości popularnych dragów, przeprowadzone przez międzynarodowych ekspertów^{22, 23, 36} i doświadczonych użytkowników dragów^{4, 20}, konsekwentnie oceniły magiczny grzyb jako jeden z najmniej szkodliwych dragów rekreacyjnych. Powszechnie cytowane zagrożenia obejmują: przedłużające się reakcje psychotyczne, zjawisko flashback/trwałe halucynogenne zaburzenie percepcyjne (HPPD) i bad tripy. Przedłużone reakcje psychotyczne są niezwykle rzadkie w badaniach klinicznych z psilocybiną (<1%³⁵), nawet przy bardzo wysokich dawkach¹¹, i żadne nie zostały zgłoszone w nowoczesnych badaniach lub badaniach z pacjentami^{14, 19}. Ryzyko wystąpienia zjawiska flashback jest również minimalne. Zazwyczaj flashbacki lub HPPD odnoszą się do drago-podobnych wizualnych efektów percepcyjnych (np. "ślady" lub wzory geometryczne) występujących, gdy nie wzięto żadnego dragu. Dwa największe sondaże dotyczące tego zjawiska wykazały, że bardzo niewielu użytkowników psychodelików (3-4%) zgłasza zmiany percepcyjne, które są dla nich niepokojące⁶. Nie było przypadków objawów w rodzaju flashbacków występujących we współczesnych badaniach klinicznych z psilocybiną³⁵ - nawet z bardzo wysokimi dawkami¹¹.

Negatywne ostre doświadczenia psychologiczne lub "bad tripy" zdarzają się jednak częściej, ale są one silnie zależne od dawki^{10, 35}. W próbie 36 zdrowych badanych, którym podano wysoką doustną dawkę psilocybiny (30 mg), 11 badanych zgłosiło silny niepokój w pewnym momencie podczas swej sesji¹¹. Jednak w każdym przypadku lęk był krótkotrwały i nie odnotowano żadnych trwałych negatywnych skutków nastroju. Większość badanych stwierdziła, że ich doświadczenie było wnikliwe i korzystne, a ta pozytywna ocena ich doświadczenia została utrzymana¹². Jest to zgodne z twierdzeniem, że psychologicznie "wyzywające" doznania psychodeliczne mogą być szczególnie korzystne - jeśli są odpowiednio pośredniczone. W naszej własnej pracy, dawki 2 mg psilocybiny IV dla badanych 40+, z których 30 miało miejsce w przestrzennie ograniczonym i hałaśliwym skanerze MRI, wyniki lęku nie były istotnie wyższe po psilocybinie niż po placebo. Żaden z badanych nie przejawiał paniki ani nie poprosił o przerwanie skanowania. Uważa się, że pacjenci z zaburzeniami psychicznymi są bardziej narażeni na bad tripy, ale będziemy starać się minimalizować to ryzyko poprzez przygotowanie psychologiczne, dobre relacje pacjent-personel oraz pozytywne otoczenie. Z bad tripami najlepiej radzić sobie psychologicznie^{12, 15}, a podanie benzodiazepiny miałoby zastosowanie tylko w przypadkach ciężkiej paniki. Dostępne są szczegółowe protokoły dotyczące bezpiecznego prowadzenia badań klinicznych z psychodelikami¹⁵.

Należy również zauważyć, że podając małą dawkę psilocybiny w pierwszej sesji dawkowania (10mg jako domyślna niska dawka) będziemy w stanie ocenić tolerancję przed podaniem wyższej dawki (25mg). Jeśli pacjent ma negatywną reakcję na dawkę 10 mg, to zostanie wycofany z badania. Ponadto, początkowa niska dawka może być użyteczna terapeutycznie, pozwalając pacjentom na dostosowanie się do efektów psilocybiny przed podaniem wyższej dawki.

Podsumowanie skutków ubocznych związanych z doustną psilocybiną na stronie 24 broszury badacza posłuży jako referencyjne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla tego badania.

7.1. Samobójczość i stałe zdarzenia niepożądane

Nie było przypadków zwiększonej samobójczości we współczesnych próbach z psilocybiną. Ryzyko samobójstwa w przypadku leczenia placebo jest niskie (0,4% samobójstw i 2,7% prób) i nie większe niż w przypadku aktywnego leczenia (0,7% i 3,4%¹⁶). Ryzyko samobójstwa zostanie dodatkowo zminimalizowane poprzez wykluczenie pacjentów z historią prób samobójczych lub planowania. Pacjentom podamy również numer kontaktowy psychiatry i psychoterapeuty badawczego w nagłych przypadkach. Napisałismy standardową procedurę operacyjną dotyczącą wszelkich niekorzystnych wydarzeń i jest ona szczegółowo

opisana poniżej w sekcji 14.

7.2 Definicje i zgłaszanie niepożądanych zdarzeń i reakcji

1. **Niekorzystne wydarzenie (NW):** Każde niepożądane zdarzenie medyczne u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego, któremu podano produkt medyczny, które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem.
2. **Reakcja Niekorzystna (RN):** Wszystkie niepożądane i niezamierzone reakcje na produkt medyczny związane z jakąkolwiek podaną dawką.
3. **Niespodziewana Reakcja Niekorzystna (NRN):** RN, której charakter lub powaga nie jest zgodna ze stosowanymi informacjami o produkcie.
4. **Poważne Zdarzenie Niepożądane (PZN) lub Poważna Reakcja Niekorzystna:** Każde nieprzewidziane zdarzenie lub skutek medyczny, które przy dowolnej dawce I) powoduje śmierć, II) zagraża życiu, III) wymaga hospitalizacji, IV) prowadzi do trwałej lub znacznej niepełnosprawności lub niesprawności.
5. **Podejrzane Niespodziewane Poważne Reakcje Niekorzystne (PNPRN):** wszelkie podejrzane reakcje niekorzystne związane z produktem medycznym, które są zarówno nieoczekiwane, jak i poważne.

W przypadku większości NW i RN, które występują w tym badaniu, niezależnie od tego, czy są one poważne, czy nie, oczekuje się toksyczności związanej z leczeniem z powodu dragów w tym badaniu. Przypisanie związku przyczynowego zostanie dokonane przez zespół, w tym głównego badacza odpowiedzialnego za opiekę nad uczestnikiem, przy użyciu następujących definicji:

1. Niepowiązane: nie ma dowodów na istnienie związku przyczynowego.
2. Mało prawdopodobne: istnieje niewiele dowodów sugerujących, że istnieje związek przyczynowy i istnieje inne rozsądne wyjaśnienie tego zdarzenia.
3. Możliwe: Istnieją dowody sugerujące związek przyczynowy, jednak wpływ innych czynników mógł przyczynić się do zdarzenia.
4. Prawdopodobne: Istnieją dowody sugerujące związek przyczynowy, a wpływ innych czynników jest mało prawdopodobny.
5. Zdecydowane: istnieją wyraźne dowody sugerujące związek przyczynowy i można wykluczyć inne możliwe czynniki.
6. Niemożliwe do oceny: istnieją niewystarczające lub niekompletne dowody, aby dokonać klinicznej oceny związku przyczynowego.

W przypadku istnienia jakichkolwiek wątpliwości odnośnie związku przyczynowego omówimy to w zespole i poza nim, z lokalnymi klinicystami i przedstawicielami. W przypadku wydarzenia, odnośnie którego nie doszło do porozumienia, MHRA zostanie poinformowana o obu punktach widzenia.

7.2.1 Procedury sprawozdawcze

Wszystkie zdarzenia niekorzystne będą raportowane i w zależności od natury zdarzenia, będą przestrzegane następujące procedury raportowania:

1. Nieważne RN/NWy: wszystkie takie toksyczności, spodziewane lub nie, powinny być zarejestrowane jako część opisu przypadku i przesłane do zespołu badawczego w ciągu jednego miesiąca.
2. Ważne RN/NWy: Śmiertelne lub zagrażające życiu WRNy i PNPRNy należy zgłosić w dniu, w którym zespół badawczy jest świadom tego zdarzenia. Formularz PZN wymaga charakteru zdarzenia, początku, ciężkości, zastosowanego leczenia korygującego, wyniku i związku przyczynowego. Dodatkowe informacje zostaną przesłane w ciągu 5 dni, jeśli reakcja nie ustąpiła w momencie zgłoszenia. Formularz PZN zostanie wypełniony w ciągu 24 godzin.
3. PNPRNs: formularz raportu PZN zostanie wypełniony przez personel w miejscu wystąpienia reakcji niekorzystnej i przesłany, niezwłocznie podpisany i opatrzony datą, zespołowi badawczemu wraz z odpowiednimi formularzami leczenia i zanonimizowanymi kopiami wszystkich stosownych badań. Zapewnimy, że MHRA, REC i Sponsor zostaną powiadomieni o wszystkich PNPRNach występujących w

trakcie badania zgodnie z następującym harmonogramem: śmiertelne i zagrażające życiu w ciągu 7 dni od powiadomienia a niezagrażające życiu w ciągu 15 dni. Wszyscy badacze zostaną poinformowani o wszystkich PNPRNach występujących w trakcie badania. Wszelkie poważne reakcje niekorzystne lub reakcje, których można się spodziewać lub nie, zostaną niezwłocznie zgłoszone sponsorowi.

8. Chronologia badania

Data	Zdarzenie	Oceny podstawowe	Czas trwania
	Rekrutacja	QIDS (przez internet/email lub telefon)	25 minut
Wizyta 1 Dzień 1	Badanie przesiewowe przy CRF	BDI, BAI, QIDS, MADRS + HAM-D	4 ¼ godziny
Wizyta 2 Dzień 5	Skan 1 przy IMANOVA plus sesja z terapeutą	Funkcja mózgu	5 godzin
Wizyta 3 Dzień 11	Sesja dawkowania 1 przy CRF	BDI, BAI + QIDS	8 godzin
Dni 12-17	Uzupełnienie 1 & zdalne monitorowanie	QIDS (przez email lub telefon)	5 minut każdego dnia
Wizyta 4 Dzień 18	Sesja dawkowania 2 przy CRF	BDI, BAI + QIDS	8 godzin
Wizyta 5 Dzień 19	Uzupełnienie 2 przy CRF + skan 2 przy IMANOVA	BDI, BAI, QIDS, MADRS + HAM-D	2 godziny + 2 godziny na skan
Dni 20-25	Zdalne monitorowanie	QIDS (przez email lub telefon)	5 minut każdego dnia
Wizyta 6 Dzień 26	Uzupełnienie 3 przy CRF	BDI, BAI, QIDS, MADRS + HAM-D	2 ½ godziny

9. Dzień 1, chronologia badania przesiewowego

Czas	Wydarzenie	Otoczenie
9	Przybycie badanego	CRF
9-9:30	Świadoma zgoda	CRF
9:30-10:15	Ocena stanu zdrowia (w tym próbka krwi, EKG, ciśnienie krwi)	CRF
10:15-11:30	MADRS, HAM-D i kwestionariusze	CRF
11:30-13:00	MINI, otwarta dyskusja i przygotowanie do sesji lekowej	CRF
13:00	Pacjent wraca do domu	CRF

10. Funkcjonalne MRI

W ramach tego badania pacjenci zostaną poddani 2 skanom fMRI, w dniu po badaniu przesiewowym (dzień 5) i jeden dzień po drugiej sesji dawkowania (dzień 19). Pacjenci będą również mogli skorzystać ze skanowania "aklimatyzacyjnego" trwającego ~ 5 minut. Jest to wstępne wystawienie na skanowanie MRI, oceniające, czy tolerują otoczenie skanowania. Sesja aklimatyzacyjna odbędzie się w ramach wizyty przesiewowej.

Po wejściu do skanera, wszyscy ochotnicy zostaną poddani wstępnemu skanowaniu strukturalnemu. Zostaną poproszeni o zrelaksowanie się. Mogą również zostać poproszeni o wykonanie kilku prostych zadań psychologicznych (np. zobacz ⁵). Zostaną dane oceny subiektywne. Przez cały czas mierzone będą tętno i

poziom tlenu we krwi. Skanowanie funkcjonalne potrwa około 50 minut.

Przyszykowanie i skanowanie strukturalne	Skanowanie funkcjonalne
~10 min.	~50 min.

Rycina 1. Podstawowy protokół skanowania.

11. Dzień 5, Funkcjonalne MRI oraz sesja przygotowawcza z terapeutą

Czas	Wydarzenie	Otoczenie
9:00	Przybycie badanego	IMANOVA
9:00-9:30	Badanie przesiewowe MR	IMANOVA
9:30-10:30	Skanowanie	IMANOVA
10:30-11:30	Kwestionariusze	IMANOVA
11:30	Pacjent wraca do CRF	CRF
12:00-15:00	Sesja przygotowawcza z terapeutą Przerwa obiadowa o 13:00	CRF

12. Uzupelnienie

Czas	Wydarzenie	Otoczenie
9	Przybycie badanego	CRF
9-9:45	Próbka krwi + testy zachowaniowe	CRF
9:45-10:05	HAM-D i MADRS	CRF
10:05-11:30	Kwestionariusze	CRF

Wizyty uzupełniające będą obejmować ocenę za pośrednictwem HAM-D i MADRS oraz wypełnienie niektórych kwestionariuszy. DEER-T i AM-T również zostaną wypełnione. Podczas 2 wizyty uzupełniającej zostanie pobrana próbka krwi.

13. Dawkowanie i prowadzenie pacjenta

13.1. Procedura dawkowania

Zdecydowanie zaleca się, aby drugi psychodeliczne były przyjmowane tylko w pozytywnym środowisku, w którym pacjent czuje się komfortowo i jest zrelaksowany oraz wspierany przez psychoterapeutę lub psychiatrę¹⁵. Podjęte będą starania, aby zaaranżować salę interwencyjną sprzyjającą relaksacji bez narażania bezpieczeństwa medycznego. Telefony komórkowe będą wyłączone podczas każdej sesji i zostaną podjęte starania, aby zminimalizować nieoczekiwane przerwy.

Po przybyciu pacjentów, psychiatra prowadzący badanie ustali, czy pacjent jest w dobrym stanie zdrowia, aby kontynuować później dawkowanie i przeprowadzi wszystkie badania fizyczne, jeśli jest to wskazane. Zostanie to uzupełnione pomiarem parametrów życiowych i badaniem moczu/alkoholem na obecność drogów.

Pacjentom zdecydowanie zaleca się powstrzymanie od spożywania alkoholu na około 24 godziny przed przybyciem, ponieważ alkohol może nasilać działanie dragu i potencjalnie wpływać na jego działanie. Pacjenci będą przygotowani psychologicznie do doświadczenia podczas badań przesiewowych, a my zasymulujemy sesję dawkowania w przygotowawczej sesji przed-dożującej rano każdego dnia dawkowania. Doradzimy pacjentowi, aby poddał się doznaniu, a muzyka relaksacyjna pomoże uzyskać zrelaksowany i odprężony, akceptujący stan umysłu. Ostrzeżemy pacjentów, że mogą odczuć pewnego rodzaju niepokój i będą zachęcani do poinformowania nas, jeśli go odczują. Zgodnie z opublikowanymi wytycznymi dotyczącymi zarządzania sesjami psychodelicznymi-lekowymi, pacjentom doradzi się, aby zaakceptowali uczucie niepokoju i pozwolili, by doznanie rozwijało się naturalnie, bez psychologicznego oporu¹⁵.

Podczas każdej sesji pacjenci będą spoczywać w pozycji pólężącej z podpartą głową. Zaleci się im zamknięcie oczu i zrelaksowanie.

13.2 Parametry i algorytm dawkowania

Pacjent otrzyma kapsułki psilocybinowe (x razy kapsułki 5 mg), o których przyjęcie zostanie poproszony ze szklanką wody, aby zapewnić całkowite połknięcie kapsułki. Niska dawka będzie wynosić 10 mg lub 15 mg i będzie zawsze podawana podczas pierwszej sesji dawkowania. Wysoka dawka będzie wynosić 25 mg (± 5 mg) i zostanie podana na drugiej sesji. Takie podejście jest motywowane względami bezpieczeństwa i terapeutycznymi.

Pożądanym efektem dla początkowej niskiej dawki są łagodne/umiarkowane efekty subiektywne oceniane na 4-6/10 dla intensywności (skala 0-10, gdzie 0 oznacza brak efektów a 10 wyjątkowo intensywne efekty). Tak więc, chociaż istnieją wcześniejsze dane potwierdzające założenie, że 10 mg psilocybiny zapewni ten efekt, jeśli po podaniu tej dawki pierwszym 6 pacjentom nie zapewni, wtedy zwiększymy ją do 15 mg.

Pożądanym efektem dla "wysokiej" dawki są umiarkowanie-silne efekty subiektywne o intensywności 7-9/ 10. Biorąc pod uwagę obszerną literaturę dotyczącą skutków 25 mg i wyższych dawek doustnej psilocybiny, nie przewidujemy, że będzie trzeba ją zwiększać lub zmniejszać. Jeśli jednak pożądana intensywność (ocena 7-9/10) nie zostanie zaobserwowana u pierwszych 6 pacjentów, rozważymy zwiększenie jej do 30 mg lub zmniejszenie do 20 mg dla kolejnych 6 pacjentów.

Ważne jest, aby było jasne, że decyzja o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawek została omówiona przez psychiatrę badawczego i głównego badacza, który podejmie ostateczną decyzję.

13.3 Prowadzenie pacjenta

Zespół badawczy profesora Rolanda Griffithsa z John Hopkins University ma doświadczenie w nadzorowaniu sesji psilocybinowych w populacjach zdrowych i pacjentów. Za jego radą będziemy regularnie "meldować się" u pacjentów (np. co 15-30 minut). Poza tym, odpowiemy na kontakt zainicjowany przez pacjenta. Zaleca się, aby interwencja czynna była ograniczona do minimum podczas ostrego doświadczenia. Pacjent jest zachęcany do odkrywania własnej przestrzeni psychicznej. W celu ułatwienia relaksacji można wykorzystać proste wyobrażanie kierowane. Oto przykład skryptu kierowanego wyobrażania: "Wyobraź sobie, że jest piękny słoneczny dzień ... spacerujesz po plaży ... niebo jest niebieskie ... woda jest krystalicznie czysta ... słyszysz dźwięk delikatnego chlupotania fal, gdy lekka bryza pieści Twoją skórę ... biały piasek jest ciepły na twoich bosych stopach i między palcami ... nosisz zwiewne, lekkie ubranie i oddychasz głęboko, wdychając zapach świeżego oceanicznego powietrza ... poczucie wolności przepływa przez twoje ciało ... kładziesz się i pozwalasz swojemu ciału zanurzyć się w ciepłym, miękkim piasku ... jesteś całkowicie zrelaksowany ... coraz głębiej zatapiesz się w relaksie".

Wszystkie sesje będą nadzorowane przez co najmniej 2 osoby, które zostaną przedstawione pacjentowi podczas badań przesiewowych. Lekarz i psychiatra badawczy będą obecni na każdej sesji dawkowania i podadzą drag lub placebo. Zazwyczaj na każdej sesji obecny będzie doświadczony psychoterapeuta i psychiatra. Sesje będą się odbywać w specjalnie wybudowanym klinicznym ośrodku badawczym z rozległym wsparciem pielęgniarskim i ratunkowym (NIHR/Wellcome Trust Imperial Clinical Research Facility, **CRF**).

Efekty doustnie podanej psilocybiny utrzymują się przez około 5-6 godzin, osiągając maksimum 2-3 godziny po podaniu¹⁰. Za uprzednią zgodą pacjenta, sesje dawkowania będą nagrywane na wideo i/lub audio, a także możemy nagrywać wideo i/lub audio z wywiadów po sesji podczas wizyt uzupełniających. Pacjenci pozostaną pod nadzorem przez co najmniej 7 godzin po podaniu psilocybiny lub dopóki efekty nie ustąpią dostatecznie (jak to określi psychiatra badawczy). Można zamówić taksówki by zabrały pacjentów do domu, ale musi im towarzyszyć albo członek zespołu badawczego albo ktoś bliski. Pacjenci zostaną poproszeni o wysłanie SMS-a lub zadzwonienie po powrocie do domu. Zapewnione zostaną całodobowe numery kontaktowe w nagłych wypadkach. W jednostce badań klinicznych dostępne są ośrodki opieki nocnej na wypadek nieoczekiwanych zdarzeń niekorzystnych, które wymagają pozostania przez całą noc.

14. Standardowa procedura operacyjna do zarządzania zdarzeniami niepożądanymi

- Przed podaniem dragu postaramy się w pełni przygotować każdego uczestnika, aby był świadomy tego, czego może się spodziewać. Zadbamy również o to, aby spotkali się ze wszystkimi członkami zespołu badawczego i mieli możliwość zwiedzenia pomieszczenia, w którym będzie podawany drag. Zespół profesora Griffitha zastosował to podejście i uważa, że znacznie zmniejsza ono możliwość wystąpienia jakichkolwiek psychologicznych zdarzeń niekorzystnych po podaniu, i służy uspokojeniu pacjentów w tym procesie. Jeśli pacjenci wiedzą wcześniej, czego się spodziewać i czują się komfortowo w swoim otoczeniu przed przyjęciem dragu, zmniejszy to ryzyko wystąpienia jakichkolwiek nieprzewidzianych zdarzeń.
- Pacjenci będą eskortowani i w towarzystwie członka zespołu badawczego przez cały czas ich udziału w badaniu i przez 3 do 4 godzin, podczas których będą pod ostrym wpływem psilocybiny, zawsze będą wspierani przez członka zespołu.
- Ostre efekty dragu powinny ustąpić w ciągu sześciu godzin po podaniu; jednakże będziemy uważnie monitorować pacjenta przez cały okres jego pobytu w ośrodku badawczym.
- Personel będzie czujny na wszelkie zbyt nietypowe zachowanie, niepokój i paranoję. Zostanie na to zwrócona uwaga zespołowi badawczemu w dyskretny sposób, aby nie zaostrzać sytuacji.
- Wymiany interpersonalne, które byłyby łatwo przeoczone w normalnym stanie świadomości, mogą przybrać ekstremalne i mylące znaczenie dla osób pod wpływem substancji psychodelicznej. Personel będzie tego świadomy i przyjmie otwarty i nieoceniający sposób, umożliwiając pacjentowi swobodne mówienie bez kwestionowania.
- Czasami personel pielęgniarstwa może być wezwany do monitorowania pacjenta, ale będzie to rzadkie, ponieważ zwykle zespół badawczy będzie wystarczający do wykonania tej funkcji.
- Nie przewidujemy żadnych poważnych skutków ubocznych po podaniu dragu; jednak pacjenci mogą odczuwać reakcje niepokoju lub myśli paranoiczne. Prawdopodobnie będą one krótkotrwałe i zaradzi się im podejściem psychologicznym, takim jak uspokojenie i przyjęcie spokojnego i wspierającego postępowania oraz za pomocą technik behawioralnych, takich jak kierowana wyobraźnia.
- Jeśli sytuacja miałaby się jeszcze bardziej pogorszyć, zespół badawczy może być zmuszony do bardziej proaktywnych prób zmniejszenia dystresu, co może wymagać asertywnego tonu głosu i/lub położenia rąk na osobie, jeśli jej zachowanie stanie się na przykład nieobliczalne. Zostałoby to zrobione tylko w celu złagodzenia dystresu pacjenta i zachowania bezpieczeństwa jego i zespołu badawczego.
- W mało prawdopodobnym przypadku gdy pacjent zacznie zachowywać się niespokojnie, pod ręką będzie personel medyczny, który w razie potrzeby zastosuje środki uspokajające.
- Typowe podawane dawki to początkowo 5 - 10 mg diazepamu PO, następnie zwiększane do uzyskania efektu.
- Jeśli takie zdarzenie niekorzystne nastąpiło, psychiatra badawczy będzie przez cały czas ściśle monitorował pacjenta i pod żadnym pozorem nie będzie mógł on opuścić oddziału, dopóki psychiatra nie upewni się, że jest w stanie, który na to pozwala.
- Po wypisaniu z oddziału pacjent zostanie poddany przeglądowi, który obejmie ocenę jego aktualnego poziomu ryzyka oraz tego, czy powrócił do normalnego poziomu funkcjonowania. Po wykonaniu tej czynności psychiatra we współpracy z resztą zespołu zadecyduje, czy rzeczywiście bezpiecznie jest aby opuścić oddział i powrócić do domu.
- Idealnie byłoby, gdyby po zakończeniu dnia dawkowania pacjent spotkał się z członkiem rodziny lub przyjacielem (kimś odpowiedzialnym), aby osoba ta mogła towarzyszyć pacjentowi w drodze do domu,

nadzorować go i zapewnić mu bezpieczeństwo. Jeśli nie będzie to możliwe, członek zespołu badawczego będzie towarzyszył mu w drodze do domu, aby zapewnić jego bezpieczne przybycie.

- Jeśli zajdzie taka potrzeba, dostępne są placówki opieki nocnej w klinicznej placówce badawczej, zwłaszcza jeśli działanie dragu nie ustąpiło całkowicie, a pacjent wymaga stałego nadzoru i/lub monitorowania.
- Po wypisie, numery telefonów do każdego członka zespołu badawczego zostaną podane pacjentowi i komuś odpowiedzialnemu, aby w razie potrzeby zapewnić natychmiastowy kontakt. Będziemy mieć również dane kontaktowe pacjenta i osoby odpowiedzialnej, abyśmy mogli skontaktować się z nimi później tego wieczoru, aby sprawdzić, czy są jakieś problemy, które mogły się pojawić.
- Odpowiednie badania kontrolne po dniach dawkowania mają miejsce w celu monitorowania stanu pacjenta i stanu zdrowia psychicznego przez cały czas trwania badania i po jego zakończeniu. Dzięki temu będziemy w stanie wykryć i ocenić wszelkie opóźnione lub utrzymujące się zdarzenia niepożądane.
- Pacjenci i członkowie ich rodzin zostaną zachęcani do kontaktu z nami w przypadku pogorszenia się ich zdrowia psychicznego lub fizycznego. Chociaż nasze możliwości radzenia sobie z bieżącymi trudnościami będą ograniczone po zakończeniu badania, będziemy w stanie zaoferować skierowanie do odpowiedniej służby. Jeśli będzie to wskazane, zaoferujemy dalsze uzupełnienie w placówce badań klinicznych, abyśmy mogli osobiście doglądać pacjenta.

Jeśli będziemy mieć jakiegokolwiek obawy o zdrowie psychiczne i bezpieczeństwo pacjenta podczas badania lub uzupełnienia i uznamy, że konieczna jest interwencja środowiskowa, skontaktujemy się z głównym opiekunem pacjenta, tj. z jego lekarzem pierwszego kontaktu lub lekarzem w zakresie zdrowia psychicznego, w celu omówienia ewentualnego wdrożenia tego. Równie dobrze może być tak, że psychiatra badawczy zostanie zobowiązany do pilnego skierowania pacjenta do lokalnej służby kryzysowej/interwencji domowej, która może zostać wezwana do jego oceny w środowisku w celu ustalenia dalszego postępowania. W sytuacji nagłej, gdy pacjent wymaga natychmiastowej oceny stanu zdrowia psychicznego i leczenia, można skontaktować się z lokalnym zespołem dyżurnym z prośbą o zwołanie pilnej czynności oceny stanu zdrowia psychicznego w celu podjęcia decyzji, czy konieczne jest przymusowe przyjęcie do szpitala.

15. Zobowiązania czasowe

Badanie przesiewowe zajmie ~4 godzin, na zgodę, ocenę psychiatryczną i stanu zdrowia.

Skanowanie zajmie ~2 godziny, w tym ~1 godziny w skanerze. Po tym następuje sesja przygotowawcza z terapeutą, która zajmie 2 godziny. Tak więc wizyta 2 zajmie ~4 godziny.

Każdy dzień dawkowania zajmie ~8 godzin.

Druga wizyta kontrolna zajmie ~2 godziny z dodatkiem 2 godzin na skanowanie a wizyta kontrolna 3 potrwa 2 ½ godziny.

16. Zamawianie i przechowywanie dragu

Wolna zasada psilocybiny zostanie nabyta i wykonana zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania w zgodzie z regulacjami Agencji Regulacji Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (MHRA). Drag będzie przechowywany w bezpiecznym laboratorium w zamkniętej lodówce. Otrzymane zostanie pozwolenie Home Office na posiadanie i przechowywanie.

17. Analiza

Podstawowym wynikiem badania pilotażowego są oceny intensywności podawane podczas dawkowania, a ponieważ nie ma warunków kontrolnych, dane można analizować w miarę postępów. Testy T zostaną przeprowadzone w celu porównania intensywności niskich i wysokich dawek. Funkcjonalne analizy MRI obejmą: łączność funkcjonalną w stanie spoczynku, zmiany w CBF od stanu wyjściowego oraz zaktywowanie do prostego zadania psychologicznego. Spodziewamy się, że około dwie trzecie pacjentów zgodzi się na skany fMRI. W przypadku próbki liczącej około 8 osób możemy na tym etapie przedstawić jedynie wstępne wyniki, ale oczywiście próbka zeskanowana fMRI będzie się zwiększać wraz z wystąpieniem RCT.

18. Chronologia dnia dawkowania

Czas	Wydarzenie	Otoczenie
9:00	Przybycie badanego	CRF
9:00-9:30	Krótką oceną obejmującą parametry życiowe/UDS/test alkoholowy	CRF
9:30-10:30	Pacjent przygotowany i zrelaksowany (muzyka)	CRF
10:30	Podanie dragu	CRF
10:30-16:30	Ostre doznanie dragowe	CRF
4:30-17:30	Dokładne podsumowanie + kwestionariusze	CRF
17:30+	Pacjenci ocenieni pod kątem możliwości powrotu do domu	CRF

Harmonogram dnia dawkowania będzie podlegał adaptacji w miarę postępów, ale nie będziemy trzymać pacjentów w ośrodku badawczym dłużej niż jest to konieczne do przeprowadzenia procedur, chociaż czasami możemy być zobowiązani do poproszenia ich o pozostanie dłużej lub na noc w celu zapewnienia im bezpieczeństwa.

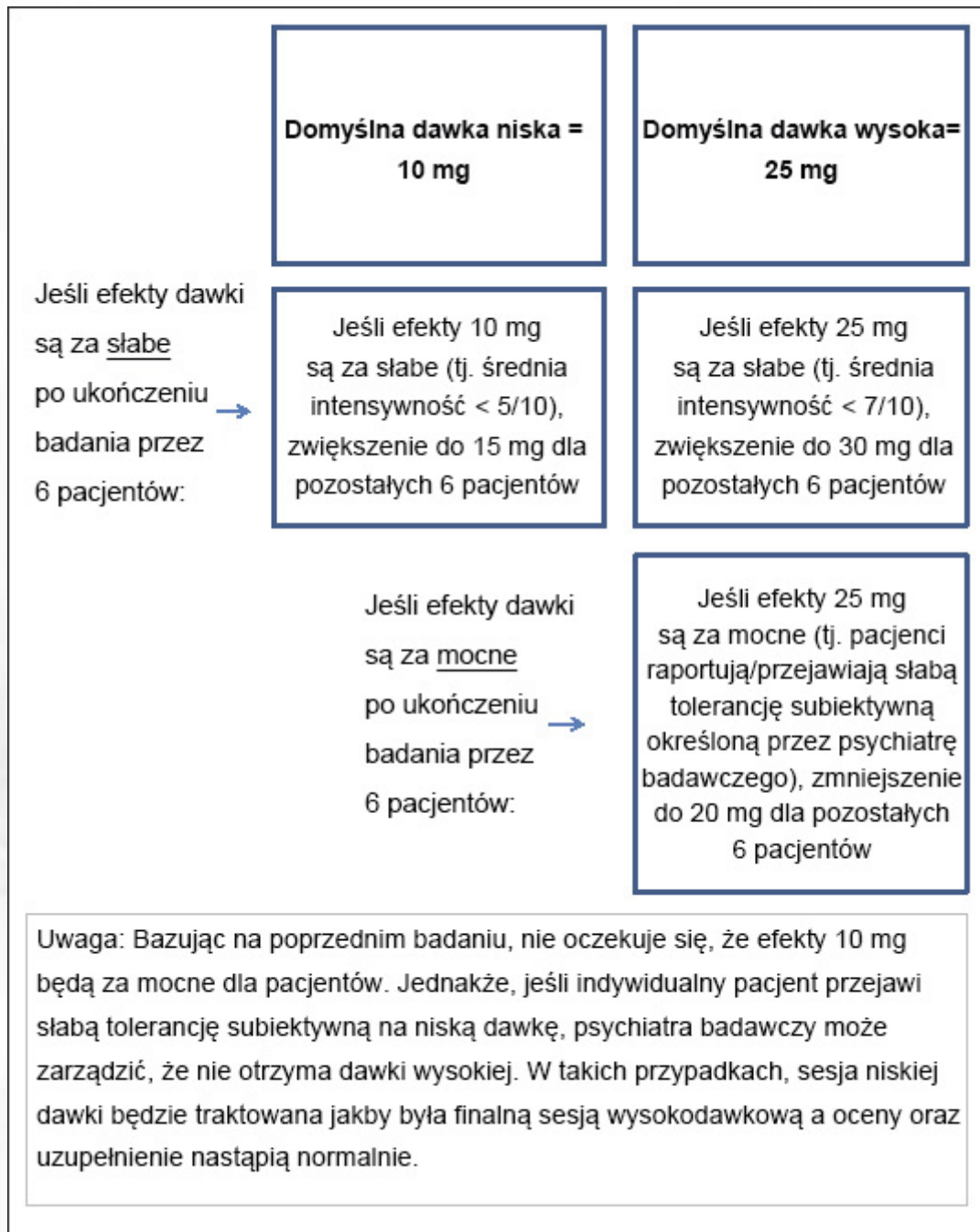
19. Monitorowanie

Badanie będzie monitorowane wewnętrznie przez Centrum Neuropsychofarmakologii za pośrednictwem Trust via InForm i może być również audytowane przez MHRA i imperial JRCO.

20. Szczegóły IMP

Wolna zasada psilocybiny (GMP) będzie dostarczona przez THC-pharm© (Frankfurt, Niemcy) z certyfikatem analizy uszczegóławiającym czystość i jakość GMP. Psilocybina zostanie wyeksportowana do prof. Val Curran z UCL, który posiada niezbędną licencję Home Office (HO) dla dragów z Wykazu 1. Zgodnie z wytycznymi HO, prof. Curran przetransportuje psilocybinę do apteki produkcyjnej Guy's and St Thomas' (GSTT), która również posiada licencję HO dla dragów z Wykazu 1. GSTT zważy i zakapsułkuje produkt zgodnie z wytycznymi GMP. Zgodnie z wytycznymi HO dotyczącymi transportu dragów z Wykazu, psilocybina zostanie następnie przetransportowana do prof. Ilana Rabinera z Imanova, który również posiada wymaganą licencję HO. Kiedy pacjent będzie miał otrzymać psilocybinę, Imanova wyda IMP psychiatrze badawczemu. IMP będzie miał okres ważności 12 miesięcy. Warunki przechowywania to ochrona przed światłem i temperatura pokojowa. Poprzednie dane wykazały, że psilocybina jest stabilna przez co najmniej 6 lat, gdy jest przechowywana w tych warunkach²¹.

21. Algorytm dawkowania



22. Odnosiniki

1. M. Aan Het Rot, C. A. Zarate, Jr., D. S. Charney, and S. J. Mathew, 'Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here?', *Biol Psychiatry*, 72 (2012), 537-47.
2. I. M. Blackburn, S. Jones, and R. J. Lewin, 'Cognitive Style in Depression', *Br J Clin Psychol*, 25 (Pt 4) (1986), 241-51.
3. R. L. Carhart-Harris, D. Erritzoe, T. Williams, J. M. Stone, L. J. Reed, A. Colasanti, R. J. Tyacke, R. Leech, A. L. Malizia, K. Murphy, P. Hobden, J. Evans, A. Feilding, R. G. Wise, and D. J. Nutt, 'Neural Correlates of the Psychedelic State as Determined by Fmri Studies with Psilocybin', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 (2012), 2138-43.
4. R. L. Carhart-Harris, L. A. King, and D. J. Nutt, 'A Web-Based Survey on Mephedrone', *Drug Alcohol Depend*, 118 (2011), 19-22.
5. R. L. Carhart-Harris, R. Leech, T. M. Williams, D. Erritzoe, N. Abbasi, T. Bargiotas, P. Hobden, D. J. Sharp, J. Evans, A. Feilding, R. G. Wise, and D. J. Nutt, 'Implications for Psychedelic-Assisted Psychotherapy: Functional Magnetic Resonance Imaging Study with Psilocybin', *Br J Psychiatry*, 200 (2012), 238-44.
6. R. L. Carhart-Harris, and D. J. Nutt, 'User Perceptions of the Benefits and Harms of Hallucinogenic Drug Use: A Web-Based Questionnaire Study', *Journal of Substance Use*, 15 (2010), 283-300.
7. R. L. Carhart-Harris, T. M. Williams, B. Sessa, R. J. Tyacke, A. S. Rich, A. Feilding, and D. J. Nutt, 'The Administration of Psilocybin to Healthy, Hallucinogen-Experienced Volunteers in a Mock-Functional Magnetic Resonance Imaging Environment: A Preliminary Investigation of Tolerability', *J Psychopharmacol*, 25 (2011), 1562-7.
8. W. C. Drevets, J. L. Price, and M. L. Furey, 'Brain Structural and Functional Abnormalities in Mood Disorders: Implications for Neurocircuitry Models of Depression', *Brain Struct Funct*, 213 (2008), 93-118.
9. N. A. Farb, A. K. Anderson, R. T. Bloch, and Z. V. Segal, 'Mood-Linked Responses in Medial Prefrontal Cortex Predict Relapse in Patients with Recurrent Unipolar Depression', *Biol Psychiatry*, 70 (2011), 366-72.
10. R. R. Griffiths, M. W. Johnson, W. A. Richards, B. D. Richards, U. McCann, and R. Jesse, 'Psilocybin Occasioned Mystical-Type Experiences: Immediate and Persisting Dose-Related Effects', *Psychopharmacology (Berl)*, 218 (2011), 649-65.
11. R. R. Griffiths, W. A. Richards, U. McCann, and R. Jesse, 'Psilocybin Can Occasion Mystical-Type Experiences Having Substantial and Sustained Personal Meaning and Spiritual Significance', *Psychopharmacology (Berl)*, 187 (2006), 268-83; discussion 84-92.
12. R. Griffiths, W. Richards, M. Johnson, U. McCann, and R. Jesse, 'Mystical-Type Experiences Occasioned by Psilocybin Mediate the Attribution of Personal Meaning and Spiritual Significance 14 Months Later', *J Psychopharmacol*, 22 (2008), 621-32.
13. Lester Grinspoon, and James B. Bakalar, *Psychedelic Drugs Reconsidered* (New York: Basic Books, 1979), pp. xiv, 343 p.
14. C. S. Grob, A. L. Danforth, G. S. Chopra, M. Hagerty, C. R. McKay, A. L. Halberstadt, and G. R. Greer, 'Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients with Advanced-Stage Cancer', *Arch Gen Psychiatry*, 68 (2011), 71-8.
15. M. Johnson, W. Richards, and R. Griffiths, 'Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety', *J Psychopharmacol*, 22 (2008), 603-20.
16. A. Khan, R. L. Kolts, A. E. Brodhead, K. R. Krishnan, and W. A. Brown, 'Suicide Risk Analysis among Patients Assigned to Psychotropics and Placebo', *Psychopharmacol Bull*, 39 (2006), 6-14.
17. R. R. McCrae, and P. T. Costa, Jr., 'Reinterpreting the Myers-Briggs Type Indicator from the Perspective of the Five-Factor Model of Personality', *J Pers*, 57 (1989), 17-40.
18. S. A. Montgomery, N. Smeyatsky, M. de Ruiter, and D. B. Montgomery, 'Profiles of Antidepressant Activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale', *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 320 (1985), 38-42.
19. F. A. Moreno, C. B. Wiegand, E. K. Taitano, and P. L. Delgado, 'Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients with Obsessive-Compulsive Disorder', *J Clin Psychiatry*, 67 (2006), 1735-40.
20. C. J. Morgan, L. Muetzelfeldt, M. Muetzelfeldt, D. J. Nutt, and H. V. Curran, 'Harms Associated with Psychoactive Substances: Findings of the Uk National Drug Survey', *J Psychopharmacol*, 24 (2010), 147-53.
21. D. Nichols, 'Personal Communication', (2014).
22. D. J. Nutt, L. A. King, L. D. Phillips, and Drugs Independent Scientific Committee on, 'Drug Harms in the Uk: A Multicriteria Decision Analysis', *Lancet*, 376 (2010), 1558-65.
23. D. Nutt, L. A. King, W. Saulsbury, and C. Blakemore, 'Development of a Rational Scale to Assess the Harm of Drugs of Potential Misuse', *Lancet*, 369 (2007), 1047-53.
24. T. Passie, J. Seifert, U. Schneider, and H. M. Emrich, 'The Pharmacology of Psilocybin', *Addict Biol*, 7 (2002), 357-64.
25. E. R. Peters, S. A. Joseph, and P. A. Garety, 'Measurement of Delusional Ideation in the Normal Population: Introducing the Pdi (Peters Et Al. Delusions Inventory)', *Schizophr Bull*, 25 (1999), 553-76.
26. B. Platt, S. Kamboj, C. J. Morgan, and H. V. Curran, 'Processing Dynamic Facial Affect in Frequent Cannabis-Users: Evidence of Deficits in the Speed of Identifying Emotional Expressions', *Drug Alcohol Depend*, 112 (2010), 27-32.
27. A. Poling, and J. Bryceland, 'Voluntary Drug Self-Administration by Nonhumans: A Review', *J Psychedelic Drugs*, 11 (1979), 185-90.
28. J. Roelofs, P. Muris, M. Huibers, F. Peeters, and A. Arntz, 'On the Measurement of Rumination: A Psychometric Evaluation of the Ruminative Response Scale and the Rumination on Sadness Scale in Undergraduates', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 37 (2006), 299-313.
29. A. J. Rush, H. C. Kraemer, H. A. Sackeim, M. Fava, M. H. Trivedi, E. Frank, P. T. Ninan, M. E. Thase, A. J. Gelenberg, D. J. Kupfer, D. A. Regier, J. F. Rosenbaum, O. Ray, A. F. Schatzberg, and Acnp Task Force, 'Report by the Acnp Task Force on Response and Remission in Major Depressive Disorder', *Neuropsychopharmacology*, 31 (2006), 1841-53.
30. A. J. Rush, M. H. Trivedi, H. M. Ibrahim, T. J. Carmody, B. Arnou, D. N. Klein, J. C. Markowitz, P. T. Ninan, S. Kornstein, R. Manber, M. E. Thase, J. H. Kocsis, and M. B. Keller, 'The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Qids), Clinician Rating (Qids-C), and Self-Report (Qids-Sr): A Psychometric Evaluation in Patients with Chronic Major Depression', *Biol Psychiatry*, 54 (2003), 573-83.
31. H. A. Sackeim, 'The Definition and Meaning of Treatment-Resistant Depression', *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16 (2001), 10-7.

32. J. J. Schwab, M. R. Bialow, R. S. Clemmons, and C. E. Holzer, 'Hamilton Rating Scale for Depression with Medical in-Patients', *Br J Psychiatry*, 113 (1967), 83-8.
33. J. L. Sorensen, W. A. Hargreaves, and S. Friedlander, 'Choosing a Global Assessment Scale to Describe the Functioning of Children', *Arch Gen Psychiatry*, 41 (1984), 1186.
34. R. A. Steer, D. J. Rissmiller, W. F. Ranieri, and A. T. Beck, 'Structure of the Computer-Assisted Beck Anxiety Inventory with Psychiatric Inpatients', *J Pers Assess*, 60 (1993), 532-42.
35. E. Studerus, M. Komater, F. Hasler, and F. X. Vollenweider, 'Acute, Subacute and Long-Term Subjective Effects of Psilocybin in Healthy Humans: A Pooled Analysis of Experimental Studies', *J Psychopharmacol*, 25 (2011), 1434-52.
36. J. van Amsterdam, and W. van den Brink, 'Ranking of Drugs: A More Balanced Risk-Assessment', *Lancet*, 376 (2010), 1524-5.
37. J. M. Williams, and K. Broadbent, 'Autobiographical Memory in Suicide Attempters', *J Abnorm Psychol*, 95 (1986), 144-9.
38. S. Yoshimura, Y. Okamoto, K. Onoda, M. Matsunaga, K. Ueda, S. Suzuki, and Shigetoyamawaki, 'Rostral Anterior Cingulate Cortex Activity Mediates the Relationship between the Depressive Symptoms and the Medial Prefrontal Cortex Activity', *J Affect Disord*, 122 (2010), 76-85.
39. C. A. Zarate, N. E. Brutsche, L. Ibrahim, J. Franco-Chaves, N. Diazgranados, A. Cravchik, J. Selter, C. A. Marquardt, V. Liberty, and D. A. Luckenbaugh, 'Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial', *Biol Psychiatry*, 71 (2012), 939-46.

[tłumaczenie: cjuchu]