

ПСИХОЛОГІЧНА ТА ПСИХІАТРИЧНА ДОПОМОГА ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯМ І ГРОМАДСЬКОМУ НАСЕЛЕННЮ В УМОВАХ ВІЙНИ

УДК 616.45-001.1/3-008.441.1:355.257.6

В.Я. Пішель, М.Ю. Полив'яна

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

Український науково-дослідний інститут
соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ
therapy@undisspn.org.ua

Мета: на основі аналізу результатів сучасних клінічних досліджень щодо медикаментозного лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР) визначити можливості та перспективи застосування психофармакологічних засобів різних класів у комплексній терапії бойового ПТСР.

Результати. У статті наведено результати аналізу наукової літератури стосовно сучасних уявлень щодо застосування різних класів фармакологічних засобів для лікування посттравматичних стресових розладів, що виникли внаслідок бойових дій.

Найкраще вивченими засобами, які найчастіше рекомендують для лікування ПТСР, на сьогодні є антидепресанти з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Такий вибір пояснюється їх здатністю послаблювати симптоми всіх трьох кластерів ПТСР, ефективною корекцією коморбідних психічних порушень, а також співвідношенням користі та ризику даної терапії. Однак наразі ще залишаються питання щодо ефективності та показань до застосування СІЗЗС. Це стосується і всіх інших рекомендованих психотропних засобів.

Бойовий ПТСР відрізняється більшою резистентністю, ніж стресові розлади внаслідок психічних травм у мирний час. Клінічній картині бойового ПТСР притаманні поєднання основних ознак з симптомами гострої реакції на стрес, розладом особистості після переживання катастрофи, психічні порушення, властиві іншим невротичним розладам, органічна психічна патологія, навіть розлади психотичного регістру.

Висновки. При складних варіантах ПТСР традиційні схеми лікування недостатньо ефективні, у зв'язку з чим актуальним стає пошук засобів і програм медичної допомоги, які дозволять подолати терапевтичну резистентність.

Ключові слова:

посттравматичний стресовий розлад, бойовий ПТСР, психофармакотерапія, класи лікарських засобів, терапевтична резистентність.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в умовах військового конфлікту складає 15,4%, загальна поширеність – 3–4% [1, 2]. Для лікування ПТСР широко застосовують психофармакотерапію (ПФТ), незважаючи на різноманіття думок щодо її ефективності. Результати проведених мета-аналізів фармакологічного лікування ПТСР досить суперечливі. У протоколах NICE вказано, що тільки пароксетин, міртазапін, амітриптилін і фенелзин значно перевершують ефект плацебо [3]. Внаслідок порівняно незначного ефекту та розмірів вибірки досліджуваних жоден з цих препаратів не був включений в якості першої лінії лікування ПТСР, а були рекомендовані як терапія другої лінії після початку травмо-орієнтованої психологічної допомоги.

Для лікування ПТСР застосовують декілька груп препаратів, але спеціально розроблених засобів саме для

цього розладу не існує. Зазвичай з метою полегшення симптомів ПТСР застосовують препарати для лікування депресії та тривоги [4]. Найширше для лікування ПТСР застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. СІЗЗС переважно впливають на інтрузивні симптоми та деякою мірою поліпшують сон [5]. Трициклічні антидепресанти (ТЦА) збільшують рівень норадреналіну та серотоніну, внаслідок чого у пацієнтів зменшується кількість болючих спогадів, нічних жахів та знижується почуття провини. Інша група антидепресантів – інгібітори моноаміноксидази (ІМАО) – полегшують симптоми уникнення та інтрузивні спогади [6]. Антиконвульсанти, які пригнічують лімбічну та нервову активацію, використовують з метою корекції поведінкових реакцій [7]. Бензодіазепіни діють на рецептори ГАМК, що призводить до м'язової релаксації, седації та зменшення тривоги [8].

Мета – на основі аналізу результатів сучасних клінічних досліджень щодо медикаментозного лікування посттравматичного стресового розладу визначити можливості та перспективи застосування психофармакологічних засобів різних класів у комплексній терапії бойового ПТСР.

Результати та їх обговорення

Найбільша кількість робіт, присвячених ПФТ ПТСР, пов'язана із застосуванням СІЗЗС. У ранніх рандомізованих подвійно-контрольованих сліпих дослідженнях порівнювали ефективність флуоксетину та плацебо при застосуванні в учасників бойових дій та у мирного населення з ПТСР [9]. Лікування флуоксетином впродовж 5 тижнів виявило значну редукцію таких симптомів як агресія, страх, почуття провини. Важливим відкриттям стало те, що учасники бойових дій реагували на цей препарат значно гірше, ніж інші пацієнти з ПТСР. Ефективність флуоксетину була доведена в декількох плацебо-контрольованих дослідженнях [10, 11], ефективність сертраліну – в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях [12–14].

Десятитижневе лікування пароксетином у порівнянні з плацебо також виявило редукцію симптомів ПТСР, таких як уникнення, інтрузивні думки та спогади, збудження та дисоціація [15]. Відкриті дослідження ефективності флувоксаміну та есциталопраму також довели їх ефективність. Застосування есциталопраму для лікування учасників бойових дій протягом 12 тижнів привело до зменшення симптомів уникнення, надмірної агресії, проте не впливало на інтрузивні думки та спогади [16]. Ефективність флувоксаміну для лікування учасників бойових дій доведена у двох відкритих дослідженнях, але його використання супроводжувалося значною кількістю побічних ефектів і, як наслідок, передчасним припиненням лікування [17].

СІЗЗС виявилися ефективними при довготривалому застосуванні в гострій фазі ПТСР. У рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні після 12-тижневого лікування флуоксетином пацієнти були повторно рандомізовані у групу з 24-тижневого дослідження рецидиву. Було встановлено, що у групі осіб, які продовжили прийом флуоксетину, трапилося значно менше рецидивів та виявлено більшу редукцію симптомів, ніж у пацієнтів, які були рандомізовані до плацебо-групи [11]. Подібні дані щодо ефективності тривалого застосування сертраліну отримано й в інших дослідженнях [13, 18].

Як мінімум два представники СІЗЗС – сертралін і пароксетин – схвалені для лікування ПТСР Комітетом з харчової і лікарської продукції США (FDA) [19, 20]. Застосування СІЗЗС надійно знижує симптоми усіх трьох діагностичних кластерів ПТСР, а також коморбідних розладів: депресії, тривоги, астенії, порушень сну [21, 22]. Крім того, представлені дані про те, що пароксетин сприяє відновленню соціального функціонування [23].

На жаль, у більшості випадків рекомендації щодо застосування СІЗЗС при лікуванні бойового ПТСР ґрунтуються на результатах відкритих досліджень. Навпаки, рандомізовані сліпі порівняльні дослідження і наявний

клінічний досвід дають занадто суперечливі дані, які не дозволяють зробити однозначних висновків. Часто відзначають, що успішність терапії бойового ПТСР виявляється нижчою, ніж лікування стресових розладів у зв'язку з психічними травмами мирного часу [24, 25]. У деяких випадках науковці взагалі ставлять під сумнів ефективність СІЗЗС при лікуванні бойових стресових розладів [26]. Серед причин резистентності називають тяжкий і тривалий перебіг бойового ПТСР, наявність численних коморбідних розладів, у тому числі депресії і адиктивної патології. Тому для корекції симптомів, пов'язаних з бойовим стресом, рекомендують більші дози антидепресантів [27], а з метою досягнення сталого лікувального ефекту, відновлення якості життя і запобігання рецидивам необхідне проведення тривалої терапії [28, 29].

Застосування антидепресантів з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну при ПТСР вивчали в основному на прикладі венлафаксину [19]. Було встановлено зменшення симптомів повторного переживання та уникнення, відзначено ефективність венлафаксину порівняно з серліфтом, а також незначну кількість побічних ефектів. Однак ефективність венлафаксину, як і інших антидепресантів, при лікуванні ПТСР у ветеранів виявилася нижчою, ніж у осіб, які пережили психічні травми в мирний час [13, 30].

Ефективність трициклічних антидепресантів (ТЦА) обумовлена їх здатністю зменшувати норадренергічні реакції на несприятливі зовнішні впливи. Застосування амітриптиліну та іміпраміну у хворих з ПТСР послаблювало тривогу, депресію, почуття провини. Амітриптилін також сприяв зменшенню симптомів уникнення. При проведенні рандомізованих клінічних досліджень доведено, що ТЦА у ветеранів війни значно послаблюють нав'язливі переживання і кошмарні сновидіння, мають антидепресивну та антипанічну дію. На жаль, їх прийом супроводжується розвитком багатьох побічних ефектів [24, 31]. F.R. Kostenta його колеги порівнювали ефективність фенелзину та іміпраміну в рандомізованому дослідженні осіб, які брали участь у бойових діях [6]. Пацієнти, які приймали фенелзин, продовжували терапію в середньому 7,4 тижня, іміпрамін – 5,6 тижня, плацебо – 5,5 тижня. Редукція симптомів у групі пацієнтів, які приймали фенелзин, була більш значною (44%), ніж у тих, хто приймав іміпрамін (25%). Таким чином, фенелзин може бути кращим вибором серед групи ТЦА для лікування ПТСР.

Останніми роками в якості альтернативи антидепресантам і транквілізаторам або додаткової терапії пропонують застосовувати атипичні антипсихотики (АА). Деякі автори вказують, що вони послаблюють симптоми всіх кластерів ПТСР. АА рекомендують для лікування ПТСР з коморбідними психотичними симптомами, а також для терапії випадків ПТСР, резистентних до інших лікарських засобів [32–34]. Наприклад, у декількох рандомізованих клінічних дослідженнях було доведено, що рисперидон та оланзапін достовірно зменшують частоту і вираженість проявів ПТСР, особливо симптомів інтрузії [35]. У відкритих порівняльних дослідженнях арипіпразол, кветіапін, клозапін, оланзапін і рисперидон показали свою дієвість щодо ПТСР у цивільних осіб та учасників

бойових дій, в тому числі тих, що мають психотичні симптоми [34, 36–40].

АА використовують як у вигляді монотерапії, так і в складі комплексної терапії у поєднанні з СІЗЗС. Подібна комбінація при лікуванні бойового ПТСР виявилася більш дієвою [41–43]. На фоні одночасного застосування АА та СІЗЗС значно краще корегувалися як типові прояви ПТСР, так і коморбідні симптоми депресії та інсомнії [33, 36, 39]. Однак остаточні висновки щодо спроможності АА усунути ті чи інші симптоми ПТСР робити передчасно, адже дані базуються на результатах відкритих досліджень, кількість рандомізованих сліпих досліджень недостатня, тривалий клінічний досвід відсутній. Серед конвекційних нейролептиків ефективним при лікуванні ПТСР виявився флуфеназин (депонована форма – модитен-депо) [34]. Застосування інших традиційних нейролептиків при лікуванні ПТСР не вивчалось.

Бензодіазепіни широко застосовують у клінічній практиці для полегшення симптомів безсоння, паніки, тривоги та дратівливості, проте досить мало контрольованих досліджень щодо оцінки їх ефективності при ПТСР [44]. Існують докази, що бензодіазепіни можуть посилювати реакцію страху і погіршують відновлення після травми. Використання бензодіазепінів слід вважати відносно протипоказаним учасникам бойових дій з ПТСР через дуже високий відсоток наявності у них алкогольної залежності та спроб вживання психоактивних речовин, внаслідок чого виникають такі ускладнення як розвиток толерантності, залежності і реакції відміни після припинення застосування бензодіазепінів [45]. М.Е. Сатес із співавт. повідомили, що клоназепам при порушеннях сну у ветеранів з ПТСР був неефективним [46]. У подвійному сліпому дослідженні Т.А. Mellman із співавт. також виявили низьку ефективність темазепаму у пацієнтів з ранніми симптомами ПТСР [47]. Таким чином, ефективність бензодіазепінів добре відома, але в цілому вони рекомендуються як препарати другої лінії, особливо при проблемах зі сном та симптомах збудження при ПТСР [48].

Наявні дані не підтверджують доцільності використання протисудомних препаратів у якості монотерапії ПТСР, проте часто ці засоби використовують як додаткову терапію. У відкритих дослідженнях виявлено, що карбамазепін знижував такі симптоми як нав'язливі і травматичні спогади, безсоння, дратівливість, імпульсивність і агресивна поведінка [49]. Деякі дослідження вказують на зменшення симптомів збудження та уникнення при застосуванні вальпроатів [50]. У великому рандомізованому клінічному дослідженні застосування вальпроату натрію в якості монотерапії для ветеранів з ПТСР з акцентом на симптомах надмірного збудження не виявлено істотних відмінностей в результатах між пацієнтами, які отримували лікування, і групою плацебо [51].

Відкриті дослідження серед цивільного населення показали, що застосування топірамату (топамаксу) в якості монотерапії або додаткової терапії приводило до зменшення симптомів ПТСР, у тому числі тяжких кошмарних сновидінь [7]. Проте пізніше проведені рандомізовані клінічні дослідження учасників бойових дій з ПТСР не виявили різниці між застосуванням топірамату та плацебо [52].

У невеликому дослідженні ламотриджину встановлено полегшення таких симптомів ПТСР як інтрузивні думки та спогади, уникнення у порівнянні з плацебо. Проте через малу кількість пацієнтів цей висновок не є статистично достовірним [53].

Застосування габапентину в якості додаткової терапії ПТСР показало, що цей препарат позитивно впливав на безсоння, а також на зниження частоти жахливих сновидінь [54]. У рандомізованому клінічному дослідженні препарат призначався протягом 48 годин після фізичної травми. Однак призначення гебапентину не продемонструвало жодних переваг, порівняно з плацебо, при лікуванні основних симптомів посттравматичного стресового розладу [55].

Практика та клінічні дослідження показують, що застосування в якості додаткової терапії літію може бути корисним для зниження агресії та дратівливості у пацієнтів з ПТСР [56].

Наявні дані не підтримують використання нормотиміків (антиконвульсантів) у вигляді монотерапії для лікування ПТСР. Вони можуть бути використані в якості додаткової терапії. Клініцисти повинні точно документувати обґрунтування щодо використання даних препаратів в якості додаткового засобу для лікування резистентного хронічного ПТСР.

Редукцію симптомів ПТСР при застосуванні бупірону встановлено в двох невеликих дослідженнях, але ефективність цього препарату ще належить довести у рандомізованих дослідженнях. Бупірон можна використовувати для посилення дії антидепресантів при резистентній тяжкій депресії та ПТСР [14, 57].

Висновки

Аналіз наукових публікацій дозволяє зробити висновки, що найкраще вивченими і найчастіше рекомендованими засобами для лікування ПТСР на сьогодні є антидепресанти з групи СІЗЗС. Їх прийнято вважати препаратами першої лінії. Такий вибір пояснюється їх здатністю послаблювати симптоми всіх трьох кластерів ПТСР, ефективною корекцією коморбідних психічних порушень, а також співвідношенням користі та ризику даної терапії. При цьому враховується не тільки кількість побічних ефектів, але й низький ризик розвитку залежності. Однак на фоні все ширшого їх використання стають очевидними межі ефективності та показань, де дієвість такої терапії залишається маловивченою. Це стосується і всіх інших рекомендованих психотропних засобів. Дотепер існує занадто мало досліджень результативності терапії гострих стресових розладів і розладів адаптації в учасників бойових дій. СІЗЗС та ТЦА виявилися малоефективними при корекції симптомів уникнення пов'язаних з травматичною дією подразників, при лікуванні розладів поведінки та адиктивної патології. Дослідники відзначають, що бойовий ПТСР відрізняється більшою резистентністю, ніж стресові розлади внаслідок психічних травм у мирний час.

Вибір препаратів та оцінка їх ефективності також ускладнюються тим, що ПТСР у класичному вигляді у ветеранів війни майже не зустрічається. Клінічній картині бойового ПТСР притаманні поєднання основних ознак з симптомами гострої реакції на стрес, розладом

особистості після переживання катастрофи. Частими бувають психічні порушення, властиві іншим невротичним розладам, органічна психічна патологія і навіть розлади психогічного регістру. При складних варіантах ПТСР традиційні схеми лікування недостатньо ефективні, тому актуальним стає пошук таких засобів і програм медичної допомоги, які дозволять подолати терапевтичну резистентність.

В якості препаратів другої лінії можуть бути запропоновані антидепресанти – блокатори постсинаптичних рецепторів, а також СІЗЗСН. При їх неефективності слід вдаватися до використання антидепресантів третьої лінії – ІМАО та ТЦА, з яких, на жаль, перші все ще недостатньо вивчені, а останні створюють ризик серйозних побічних явищ. Перспективним є вивчення можливостей застосування антипсихотиків або їх комбінацій з антидепресантами та антиконвульсантами в терапії ПТСР.

Загальним недоліком досліджень фармакологічних засобів і схем лікування бойового ПТСР на сьогодні залишається невелике число сучасних, належним чином організованих клінічних досліджень, які забезпечують високу надійність результатів. Висновки щодо ефективності більшості способів лікування ПТСР зроблені на підставі нерандомізованих досліджень, без порівняння з традиційними і альтернативними засобами або плацебо, а також на випадкових і несистематизованих клінічних спостереженнях. Ще більшою мірою це зауваження стосується розробки терапії бойових стресових розладів. Лише окремі рекомендовані лікарські препарати перевірені в рандомізованих сліпих порівняльних дослідженнях за участю ветеранів війни. Тому, на жаль, на практиці призначення психотропних препаратів хворим з бойовим ПТСР визначається оцінкою домінуючої психічної патології, спектром клінічної активності кожного конкретного препарату, а також досвідом та інтуїцією лікаря.

Список використаної літератури

- Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis / Z. Steel, T. Chey, D. Silove [et al.] // *JAMA*. – 2009. – № 302. – С. 537–549.
- The role of Criterion A2 in the DSM-IV diagnosis of post-traumatic stress disorder / E. G. Karam, G. Andrews, E. Bromet [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – № 68. – С. 465–473.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Post-traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care // *British Psychological Society / Royal College of Psychiatrists*. – 2005.
- Діагностика, клініка та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах: метод. рекомендації / П. В. Волошин, Н. О. Марута, Л. Ф. Шестопалова [та ін.]. – Х., 2014. – 67 с.
- Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: a comprehensive review / L. L. Davis, B. A. English, S. M. Ambrose [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2001. – № 2 (10). – С. 1583–1595.
- Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine / F. R. Kosten, J. B. Frank, E. Ban [et al.] // *Journal of Nervous and Mental Disease*. – 1991. – № 179. – С. 366–370.
- Berlant J. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report / J. Berlant, D. P. van Kammen // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – № 63. – С. 15–20.
- Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment / P. Braun, D. Greenberg, H. Dasberg [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 1990. – № 51. – С. 236–238.
- Fluoxetine in posttraumatic stress disorder / B. A. Van der Kolk, D. Dreyfuss, M. Michaels [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 1994. – № 55. – С. 517–522.
- Fluoxetine in post-traumatic stress disorder: randomised, double-blind study / K. M. Connor, S. M. Sutherland, L. A. Tupler [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. – № 175. – С. 17–22.
- Fluoxetine v placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder / F. D. Martenyi, E. B. Brown, H. Zhang [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – № 181. – С. 315–320.
- Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial / K. Brady, T. Pearlstein, G. M. Asnis [et al.] // *JAMA*. – 2000. – № 283. – С. 1837–1844.
- Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder / J. R. Davidson, B. O. Rothbaum, B. A. Van der Kolk [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001. – № 58. – С. 485–492.
- Stein D. J. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder / D. J. Stein, J. C. Ipser, S. Seedat // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – № 25.
- Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study / R. D. Marshall, K. L. Beebe, M. Oldham, R. Zaninelli // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – № 158 (12). – С. 1982–1988.
- Open-label trial of escitalopram in the treatment of posttraumatic stress disorder / S. Robert, M. B. Hamner, H. G. Ulmer [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2006. – № 67. – С. 1522–1526.
- Fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorder / R. Escalona, J. M. Canive, L. A. Calais [et al.] // *Depress. Anxiety*. – 2002. – № 15 (1). – С. 29–33.
- Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment / P. D. Londborg, M. T. Hegel, S. Goldstein [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – № 62 (5). – С. 325–321.
- SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations / G. M. Asnis, S. R. Kohn, M. Henderson, N. L. Brown // *Drugs*. – 2004. – № 64. – С. 383–404.
- Opler L. A. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder / L. A. Opler, M. S. Grennan, M. G. Opler // *Drugs Today*. – 2006. – № 42. – С. 803–809.
- Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial / J. R. Davidson, R. H. Weisler, M. I. Butterfield [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – № 53. – С. 188–191.
- Ipser J. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder - a systematic review and metaanalysis / J. Ipser, S. Seedat, D. J. Stein // *S. Afr. Med. J.* – 2006. – № 96. – С. 1088–1096.
- Paroxetine in the treatment of post-traumatic stress disorder: pooled analysis of placebo-controlled studies / D. J. Stein, J. Davidson, S. Seedat [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2003. – № 4 (10). – С. 1829–1838.
- Фoa Э. Эффективная терапия посттравматического стрессового расстройства / Э. Фoa, Т. М. Кун, М. Фридман. – М.: Козимо-Центр, 2005. – 467 с.
- Martenyi F. Three paradigms in the treatment of posttraumatic stress disorder / F. Martenyi // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2005. – № 7 (1). – С. 11–21.
- Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting / M. J. Friedman, C. R. Marmar, D. G. Baker [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – № 68. – С. 711–720.
- Brady K. T. Affective and anxiety comorbidity in post-traumatic stress disorder treatment trials of sertraline / K. T. Brady, C. M. Clary // *Compr. Psychiatry*. – 2003. – № 44. – С. 360–369.
- Long-term pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder / L. L. Davis, E. C. Frazier, R. B. Williford [et al.] // *CNS Drugs*. – 2006. – № 20. – С. 465–476.
- Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: a family practitioners guide to management of the disease / M. A. Katzman, L. Struzik, L. L. Vivian [et al.] // *Expert. Rev. Neurother.* – 2005. – № 5. – С. 129–139.
- A pooled analysis of gender and trauma-type effects on responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo / B. O. Rothbaum, J. R. Davidson, D. J. Stein [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2008. – № 69. – С. 1529–1539.
- Jones F. D. Chronic post-traumatic stress disorders / Jones F. D. // *Textbook of Military Medicine / F. D. Jones, 1995. – (War Psychiatry).* – С. 409–430.
- Pharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder: a focus on antipsychotic use / E. P. Ahearn, A. Krohn, K. M. Connor [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2003. – № 15. – С. 193–201.
- Jakovljevic M. Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD – a series of case reports / M. Jakovljevic, M. Sagud, A. Mihaljevic-Peles // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – № 107. – С. 394–396.
- Pivac N. Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features / N. Pivac, D. Kozaric-Kovacic // *Croat. Med. J.* – 2006. – № 47 (3). – С. 440–451.
- The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials / C. U. Pae, H. K. Lim, K. Peindl [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – № 23 (1). – С. 1–8.
- Risperidone in psychotic combat-related posttraumatic stress disorder: an open trial / D. Kozaric-Kovacic, N. Pivac, D. Muck-Seler [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – № 66 (7). – С. 922–927.
- Lambert M. T. Aripiprazole in the management of post-traumatic stress disorder symptoms in returning Global War on Terrorism veterans / M. T. Lambert // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – № 21 (3). – С. 185–187.
- Ziprasidone therapy for post-traumatic stress disorder / Z. Siddiqui, W. A. Marcil, S. C. Bhatia [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – № 21 (3). – С. 185–187.
- Prospective study to evaluate the efficacy of aripiprazole as a monotherapy in patients with severe chronic posttraumatic stress disorder: an open trial / G. Villarreal, L. A. Calais, J. M. Cavice [et al.] // *Psychopharmacol. Bull.* – 2007. – № 40 (2). – С. 6–18.
- Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms / M. Wheatley, J. Plant, H. Reader [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – № 24. – С. 167–173.

41. Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder / E. P. Monnelly, D. A. Ciraulo, C. Knapp [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – № 23. – С. 193–196.
42. Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder / K. N. Sokolski, T. F. Denson, R. T. Lee [et al.] // *Mil. Med.* – 2003. – Vol. 168 (6). – P. 486–489.
43. Stein M. B. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study / M. B. Stein, N. A. Kline, J. L. Matloff // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – № 159. – С. 1777–1779.
44. Kosten T. R. Benzodiazepine use in posttraumatic stress disorder among veterans with substance abuse / T. R. Kosten, A. Fontana, M. J. Sernyak // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2000. – № 188. – P. 454–459.
45. Baker D. G. Post-traumatic stress disorder: emerging concepts of pharmacotherapy / D. G. Baker, C. M. Nievergelt, V. B. Risbrough // *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* – 2009. – № 14. – С. 251–272.
46. Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder / M. E. Cates, M. H. Bishop, L. L. Davis [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – № 38. – С. 1395–1399.
47. Hypnotic medication in the aftermath of trauma / T. A. Mellman, V. Bustamante, D. David, A. I. Fins // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – № 63. – С. 1183–1184.
48. Ravindran L. N. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress / L. N. Ravindran, M. B. Stein // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – № 71. – С. 839–854.
49. Berlin H. A. Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder / H. A. Berlin // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2007. – № 9. – С. 291–300.
50. Fesler F. A. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder / F. A. Fesler // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991. – № 52. – С. 361–364.
51. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population / L. L. Davis, J. R. Davidson, L. C. Ward [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – № 28. – С. 84–88.
52. Lindley S. E. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder / S. E. Lindley, E. B. Carlson, K. Hill // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – № 27. – С. 677–681.
53. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder / M. A. Hertzberg, M. I. Butterfield, M. E. Feldman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – № 45. – С. 1226–1229.
54. Hamner M. B. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy / M. B. Hamner, P. S. Brodrick, L. A. Labbate // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2001. – № 13. – С. 141–146.
55. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients / M. B. Stein, C. Kerridge, J. E. Dimsdale, D. B. Hoyt // *J. Trauma Stress.* – 2007. – № 20. – С. 923–932.
56. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder / P. L. Forster, F. B. Schoenfeld, C. R. Marmar [et al.] // *J. Trauma Stress.* – 1995. – № 8. – С. 143–149.
57. Khouzam H. R. The use of buspirone in primary care / H. R. Khouzam, R. Emes // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* – 2002. – № 40. – С. 34–41.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

В.Я. Пишель, М.Ю. Подывяная

Цель – на основе анализа результатов современных клинических исследований, касающихся медикаментозного лечения посттравматического стрессового расстройства, определить возможности и перспективы применения различных классов психофармакологических препаратов в комплексной терапии боевого ПТСР.

Результаты. В статье представлены результаты анализа современной научной литературы по вопросам использования различных классов фармакологических препаратов в лечении посттравматического стрессового расстройства, возникшего в результате боевых действий. Наиболее изученными и чаще всего рекомендуемыми средствами терапии ПТСР в настоящее время являются антидепрессанты группы СИОЗС. Такой выбор объясняется их способностью уменьшать симптомы всех трех кластеров ПТСР, эффективной коррекцией коморбидных психических нарушений, а также соотношением пользы и риска данной терапии. Однако вопросы относительно эффективности и показаний к использованию СИОЗС все еще остаются. Это касается и всех прочих рекомендуемых психотропных средств.

Боевое ПТСР, в отличие от стрессовых расстройств мирного времени, отличается большей резистентностью к терапии. Для его клинической картины характерны объединение основных признаков с симптомами острой реакции на стресс, психические нарушения, присущие другим невротическим расстройствам, органическая психическая патология и даже расстройства психотического регистра.

Выводы. При сложных вариантах ПТСР традиционные схемы лечения являются неэффективными. В связи с этим актуальным становится поиск таких средств и программ медицинской помощи, которые позволят преодолеть терапевтическую резистентность.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, боевое ПТСР, классы лекарственных средств, психофармакотерапия, терапевтическая резистентность.

THE PROBLEMATIC QUESTIONS OF THE PSYCHOPHARMACOTHERAPY OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

V. Pishel, M. Polyviana

The goal – based on an analysis of the results of modern clinical studies regarding medical treatment of post-traumatic stress disorders, identify opportunities and perspectives of the various classes of psychopharmacological drugs in the treatment of combat PTSD.

Results. The article presents an analysis of recent scientific literature on the use of different classes of pharmacological agents in the treatment of post-traumatic stress disorder resulting from military operations. The most studied and most commonly recommended therapies for PTSD are currently SSRI antidepressants. This choice is due to their ability to reduce the symptoms of all three clusters of PTSD, effective correction of comorbid mental disorders, as well as the ratio of benefits and risks of this therapy. However, questions about the effectiveness and indications for use of SSRIs still remain. This also applies to all other recommended psychotropic drugs.

Combat PTSD, in contrast to the stress-related disorders in peacetime, is more resistant to therapy. For his clinical picture is characterized by the union of the main signs of the symptoms of acute stress reactions, personality disorders inherent in other neurotic disorders, organic mental pathology, and even psychotic disorders register.

Conclusion. In complex cases of PTSD traditional treatment regimens are ineffective. In this regard, urgent is the search for such funds and health care programs, which will enable to overcome treatment resistance.

Key words: post-traumatic stress disorder, combat PTSD, classes of drugs, psycho-pharmacotherapy, treatment resistance.