

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ психофармакотерапії посттравматичного стресового розладу

*В.Я. Пішель, М.Ю. Полив'яна,
Український науково-дослідний інститут соціальної
і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ*

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в умовах військового конфлікту складає 15,4%, а загальна поширеність – 3-4% [1, 2]. Для лікування ПТСР широко застосовують психофармакотерапію, незважаючи на різноманіття думок щодо її ефективності. Результати проведених метааналізів фармакологічного лікування ПТСР досить суперечливі. У протоколах Національного інституту здоров'я та клінічної досконалості Великобританії вказано, що тільки пароксетин, міртазапін, амітриптілін і фенелзін 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 використовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які 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 гама-аміномасляної кислоти, що призводить до м'язової релаксації, седації та зменшення тривоги [8].

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

Результати та їх обговорення

Найбільша кількість робіт, присвячених психофармакотерапії ПТСР, пов'язана із застосуванням СІЗЗС. У раних 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 групи прийому плацебо [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 із 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 ТЦА обумовлена їх здатністю зменшувати норадренергічні реакції на несприятливі зовнішні впливи. Застосування амітриптиліну та імпраміну 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. Kosten та його колеги порівнювали ефективність фенелзину та імпраміну в рандомізованому дослідженні осіб, які брали участь у бойових діях [6]. Пацієнти, які приймали фенелзин, продовжували терапію в середньому 7,4 тижня, імпрамін – 5,6 тижня, плацебо – 5,5 тижня. Редукція симптомів у групі пацієнтів, які приймали фенелзин, була більш значною (44%), ніж у тих, хто приймав імпрамін (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, у 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 усувати 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 [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]. M.E. Cates et al. повідомили, що клоназепам при порушеннях сну у ветеранів з ПТСР був неефективним [46]. У подвійному сліпому дослідженні T.A. Mellman et al. також виявили низьку ефективність темазепаму у пацієнтів із 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 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 жакливих сновидінь [54]. У рандомізованому клінічному дослідженні препарат призначався протягом 48 годин після фізичної травми. Однак призначення габапентину 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 бупіرونу 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 висновок, 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 усіх 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 із симптомами гострої реакції на стрес, розладом особистості після переживання катастрофи. Частими бувають психічні порушення, властиві іншим невротичним розладам, органічна психічна патологія і навіть розлади психотичного 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 літератури знаходиться в редакції.
Архів психіатрії. – 2016. – Т. 22, №1 (84). – С. 7-11.*