ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ антипсихотиком пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом для поліпшення якості сну

Як відомо, проблеми зі сном обмежують щоденну активність, знижують якість життя, призводять до функціональних розладів та загального погіршення здоров'я пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом. До вашої уваги представлено огляд результатів дослідження щодо можливості вирішення цієї проблеми завдяки призначенню додаткової терапії антипсихотиком, які були опубліковані у статті M. Vilibić et al. «Quetiapine add-on therapy may improve persistent sleep disturbances in patients with ptsd on stabile combined ssri and benzodiazepine combination: a one-group pretest-posttest study» видання *Psychiatria Danubina* (2022; 34 (2): 245–252).

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) часто пов'язаний із такими порушеннями сну (часто хронічними), як труднощі із засинанням, часті пробудження, повторні тривожні сни про травматичну подію (Babic, 2012; Drozdek et al., 2020; Lewis et al., 2020). Зокрема, повторювані нічні кошмари, пов'язані з травмою, виникають у 19–71 % пацієнтів із ПТСР, тоді як 70–91 % із них страждають на труднощі із засинанням і/або інтрасомнічні розлади (Maher et al., 2006; van Liempt et al., 2007; Rosen et al., 2013). Безсоння та кошмари вважають одними з основних симптомів ПТСР (Lancel et al., 2021). На підставі результатів багатьох досліджень запропоновано різні підходи до лікування проблем зі сном у пацієнтів із ПТСР. Проте наявні натепер дані літератури свідчать, що для створення настанов на доказових даних бракує результатів контрольованих досліджень.

Як відомо, різні психотропні препарати поліпшують якість сну в осіб із ПТСР. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які зазвичай використовують для лікування таких пацієнтів, чинять невеликий, але значущий позитивний вплив щодо поліпшення сну (Colvonen et al., 2019). Нефазодон і тразодон, які потенціюють серотонін (і не належать до СІЗЗС), також значуще зменшують ознаки безсоння та кошмарів у пацієнтів із ПТСР (Aurora et al., 2010). Аугментація СІЗЗС оланзапіном може бути корисною для пацієнтів із хронічним безсонням і кошмарами, резистентними до лікування, хоча при цьому можуть виникнути побічні ефекти (Jakovljević et al., 2003). Інші ліки, зокрема золпідем, міртазапін, буспірон і габапентин, також можуть сприяти поліпшенню сну в деяких пацієнтів із ПТСР (Maher et al., 2006). Дослідники зазначають, що α-адреноблокатори, зокрема празозин, зменшують прояви кошмарів у пацієнтів із бойовими та іншими травмами (Salviati et al., 2013; Zhang et al., 2020). Також продемонстровано переваги атипового антипсихотичного препарату кветіапіну, який іноді призначають не за затвердженими показаннями («off label»), щодо редукції симптомів ПТСР, відмінних від порушень сну. Результати низки досліджень підтвердили клінічне поліпшення у пацієнтів із терапевтично резистентним ПТСР та ознаками психозу на тлі терапії цим засобом (Kozaric-Kovacic and Pivac, 2007).

Є припущення, що кветіапін може бути ефективним вибором у разі рефрактерних проявів гіперзбудження, поліпшує вегетативну стабільність і зменшує тривожність, спричинену певним тригером (Mihaljević-Peleš et al., 2008; Rowe, 2007). Як зазначають I. Vilibić et al., за пошуком літератури не виявлено даних систематичних досліджень щодо потенційної користі кветіапіну в низьких дозах у пацієнтів із хронічним ПТСР і загалом хорошою відповіддю на комбіновану терапію СІЗЗС та бензодіазепінами, які раніше не відповідали на різні ад'ювантні методи лікування, зокрема на бензодіазепінові та небензодіазепінові снодійні препарати та додавання антипсихотичних засобів першого покоління.

Кветіапін має помірну спорідненість до 5-НТ2А серотонінергічних, α1-адренергічних, мускаринових і гістамінергічних рецепторів, незначну спорідненість до D2 і 5-НТ1А рецепторів і низьку спорідненість до 5-НТ2С, α2-адренергічних і D1 рецепторів. Власне, він корисний за широкого спектра симптомів, пов'язаних із ПТСР. Ефективність препарату щодо нав'язливих ознак може бути зумовлена його заспокійливим впливом і тим, що він поліпшує сон. За наявною гіпотезою, сонливість є результатом блокади рецепторів 5-НТ2А, Н1 і α1. Тож зменшення дратівливості на тлі терапії кветіапіном

може бути пов'язаним з антиадренергічною та антигістамінною дією препарату, зниження тривожності та депресії — із його ефектом на рецептори 5-HT1A і 5-HT2C, а редукція таких проявів, як флешбеки, гіпернастороженість і нав'язливі думки — з антагонізмом щодо рецепторів D2.

Стійкі повторювані нічні кошмари, пов'язані з травмою, є майже універсальним симптомом ПТСР (Germain et al., 2008; Levin and Nielsen, 2007; Lancel et al., 2021). У деяких пацієнтів із ПТСР часто наявні інші аномалії, пов'язані зі сном, зокрема зменшення загальної тривалості сну та подовження латентності сну (Krakov et al., 2018). Судячи з усього, пов'язані з травмою нічні кошмари за ПТСР є передусім феноменом фази сну зі швидкими рухами очей (REM-сон), але можуть виникати й під час так званого повільного (NREM-) сну (van der Kolk et al., 1984; Gieselmann et al., 2019).

Вважається, що безсоння у пацієнтів із ПТСР загалом виникає через порушення NREM-сну. Так, α1-адренергічна активність пов'язана зі збільшенням двох перших стадій сну (дрімота й поверхневий сон), а також із порушенням швидкого сну, тому психофармацевтичний препарат, що блокує центральну α1-адренергічну активність (а однією з властивостей кветіапіну є антагонізм щодо α1-рецепторів), може бути корисним при порушеннях сну, пов'язаних із ПТСР. З іншого боку, швидкий сон (під час якого виникають кошмари, пов'язані з ПТСР) пригнічується серотонінергічною нейротрансмісією, що є функцією як СІЗЗС, так і кветіапіну (Gillin et al., 2001). M. Vilibić et al. припустили, що пацієнти на стабілізувальній терапії комбінацією СІЗЗС і бензодіазепінів, які раніше не відповідали на різноманітне додаткове лікування стійких розладів сну, пов'язаних із ПТСР, можуть отримати користь внаслідок застосування низькодозової ад'ювантної терапії кветіапіном.

Автори зазначають, що їхній 25-річний клінічний досвід роботи з пацієнтами із хронічним ПТСР, пов'язаним із війною, підтвердив потенційну користь кветіапіну (у разі приймання препарату перед сном) для пацієнтів, які мали стійкі проблеми зі сном, добре реагували на комбіновану терапію СІЗЗС та бензодіазепінами й раніше не відповідали на додавання різних бензодіазепінових і небензодіазепінових снодійних препаратів та антипсихотичних засобів першого покоління.

Мета дослідження M. Vilibić et al. полягала в оцінюванні редукції зумовлених хронічним ПТСР (пов'язаним із війною) порушень сну в пацієнтів, які отримували комбіновану терапію СІЗЗС і бензодіазепінами та раніше не відповідали на ад'ювантну терапію золпідемом, флуразепамом, нітразепамом, промазином і левопромазином.

Матеріали та методи дослідження

Проспективне відкрите 5-тижневе дослідження було проведене за участю 52 пацієнтів із хронічним ПТСР, пов'язаним із війною, які отримували амбулаторне психіатричне лікування.

Критерії включення: діагноз ПТСР відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та Керівництва з діагностики та статистики психічних розладів, 4-го видання (DSM-IV); терапія СІЗЗС (есциталопрам, циталопрам, пароксетин, флувоксамін або сертралін) у поєднанні з одним із бензодіазепінів (альпразолам, лоразепам, клоназепам або діазепам) упродовж щонайменше 25 тижнів до початку дослідження, що сприяла поліпшенню показника за шкалою оцінювання загального клінічного враження — поліпшення (CGI-I) на 1–2 бали порівняно з початком лікування (терапія СІЗЗС була безперервною, бензодіазепіни приймали повторними безперервними 4-тижневими курсами, [три тижні приймання з подальшою тижневою паузою]); брак відповіді на попередню додаткову терапію нітразепамом (5 мг), золпідемом (10 мг), флуразепамом (30 мг), пропазином (100 мг) та левопромазином (100 мг), кожен препарат пацієнти приймали перед сном протягом щонайменше п'яти тижнів безперервно; хронічні тяжкі кошмари, пов'язані з травмою, що відповідали ≥ 5 балам (із максимальним 6 балів) за підшкалою повторюваних тривожних сновидінь шкали клінічної діагностики ПТСР (CAPS) упродовж принаймні 25 тижнів (Blake et al., 1996, Kulenovic et al., 2016).

Середні дозування та діапазони доз (медіана [мінімум-максимум]) для кожного з п'яти СІЗЗС були: есциталопрам (10 [10–20] мг/день), циталопрам (20 [20–20] мг/день), пароксетин (20 [20–20] мг/добу), флувоксамін (100 [100–100] мг/добу) та сертралін (100 [50–100] мг/добу). Зокрема, середні дози та діапазони доз (медіана [мінімум-максимум]) для кожного із чотирьох бензодіазепінів були такими: алпразолам (1,5 [1,0–2,0] мг/день), лоразепам (4,0 [3,0–7,5] мг/день), клоназепам (1,5 [0,75–6,0] мг/добу) та діазепам (15,0 [10,0–30,0] мг/добу).

Критерії виключення: супутня психіатрична патологія та преморбідність, виявлені за допомогою стислого міжнародного нейропсихіатричного опитувальника (MINI), а також соматична преморбідність або супутня патологія з можливим впливом на режим сну.

Попри комбінацію СІЗЗС та бензодіазепіну з кожним із наступних додаткових методів лікування (золпідем, флуразепам, нітразепам, промазин та левопромазин), кожен із яких призначали щонайменше на п'ять тижнів, загалом 190 обстежених пацієнтів мали постійні кошмари, інтрасомнічний розлад і скорочену тривалість сну. Відомо, що зі 190 обстежених пацієнтів 25 відмовилися брати участь, а 113 не відповідали всім критеріям дослідження. Перед початком дослідження останню додаткову терапію розладу сну, припиняли, а до попередньої стабілізувальної терапії СІЗЗС і бензодіазепінами додавали приймання кветіапіну (100 мг) за пів години до сну.

На вихідному рівні та після 5-тижневого спостереження за підшкалами CAPS оцінювали параметри щодо: повторюваних тривожних снів; тривалості повного сну; кількості часу, необхідного для засинання; середньої кількості пробуджень за ніч протягом останнього тижня.

Кожен пацієнт вів щоденник сну (який також уміщував інформацію від партнера по ліжку, щоб мати точніший звіт про нічну поведінку, а також про поведінку під час сну та неспання), де зафіксовано: час відходу до сну та пробудження (для розрахунку загального часу сну); латентний період сну; кількість пробуджень після початку сну; кількість неприємних снів про травматичну подію та пов'язані з нею страждання. Дані щодо останнього пункту підтверджували під час клінічного інтерв'ю з пацієнтом і використовували для оцінювання за відповідною підшкалою CAPS.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATA/IC для Windows (StataCorp LP, США) ver11.2. Відмінності між двома часовими точками оцінювали за ранговими критеріями Вілкоксона.

Таблиця. Показники сну в пацієнтів із ПТСР

Показник	Вихідний рівень, медіана (мінімум–максимум)	Наприкінці дослідження, медіана (мінімум–максимум)	Значення *p*
Тривалість сну, год	5 (4,25–5,75)	6 (4,5–7)	< 0,001
Латентний період сну, хв	80 (45–115)	27,5 (20–40)	< 0,001
Пробудження під час сну, кількість	2 (1–3)	1 (0–2)	< 0,001
Показник щодо повторних тривожних снів за CAPS	5 (5–8)	4 (4–6)	<0,001
Кількість пацієнтів, задоволених/ не задоволених результатами лікування	0/45	39/2	< 0,001

Адаптовано згідно з Vilibić M. et al. Quetiapine add-on therapy may improve persistent sleep disturbances in patients with ptsd on stabile combined ssri and benzodiazepine combination: a one-group pretest-posttest study. *Psychiatria Danubina*. 2022. Vol.34, № 2. P. 245–252.

Результати дослідження

Як зазначають дослідники, наприкінці спостереження значуще поліпшилися всі проаналізовані параметри, пов'язані зі сном: медіана частоти повторних тривожних снів за CAPS зменшилася з 5 до 4 ($p < 0,001$); сон подовжився із 5 до 6 год ($p < 0,001$); латентність зменшилася із 80 до 27,5 хв ($p < 0,001$), а кількість пробуджень за ніч зменшилася з 2 до 1 ($p < 0,001$). Десять пацієнтів не мали змін за CAPS, у семи з них не було змін загальної тривалості сну. У решти учасників спостерігали значуще збільшення тривалості сну. Латентний період сну зменшився в усіх пацієнтів. Більшість пацієнтів (84,6 %) рідше прокидалися впродовж ночі (табл.).

Наприкінці дослідження пацієнти переважно повідомляли про задоволеність поліпшенням сну (75,0 % пацієнтів), менше чверті — ні задоволені, ні незадоволені (21,2 %), тоді як лише двоє (3,8 %) — незадоволені, хоча на початку більшість (86,5 %) була незадоволена, а невелика частка (13,5 %) — ні задоволені, ні незадоволені поточною додатковою терапією розладів сну. Після завершення дослідження 41 пацієнт (78,85 %) продовжив терапію кветіапіном.

Обговорення

M. Vilibić et al. вважають ключовим висновком дослідження те, що призначення кветіапіну в низькій дозі (100 мг) як додаткової до комбінації СІЗЗС та бензодіазепіну терапії сприяє зменшенню проблем зі сном, пов'язаних із ПТСР, у пацієнтів, які раніше не реагували на додаткову терапію золпідемом, флуразепамом, нітразепамом, промазином і левопромазином. Пацієнти добре переносили препарат, не виявлено значущих побічних ефектів. Оскільки тривале застосування бензодіазепінів може призводити до звикання у пацієнтів із хронічним ПТСР, додавання кветіапіну до антидепресанту (з уникненням застосування бензодіазепінів) може бути кращим вибором для тривалого лікування.

На думку M. Vilibić et al., фокусування на такому кластері симптомів ПТСР, як кошмарні сновидіння / порушення сну в рефрактерній до лікування клінічній вибірці є значущим клінічним внеском. У цьому дослідженні цільова популяція охоплювала пацієнтів із пов'язаним із війною ПТСР без супутніх психічних розладів (хоча депресія, адикція, розлади особистості дуже поширені в цій когорті). Відбираючи таку діагностично однорідну популяцію, автори зосередилися на порушеннях сну за ПТСР, беручи до уваги припущення, що порушення сну є причиною ПТСР (Pace-Schott et al., 2015; Spoormaker і Montgomery, 2008).

За накопиченими даними, порушення сну загалом залучені до етіології ПТСР, а не є вторинними симптомами цього розладу (Babson and Feldner, 2010; Babson et al., 2012; Alvaro et al., 2013, Germain, 2013). Постійні повторювані нічні кошмари, пов'язані з травмою, є майже універсальним симптомом ПТСР, тоді як у деяких підгрупах часто виникають інші аномалії, пов'язані зі сном, зокрема коротша загальна тривалість сну та збільшена латентність (Germain et al., 2008; Levin and Nielsen 2007). У деяких пацієнтів із ПТСР часто наявні додаткові аномалії, пов'язані зі сном: збільшення фази NREM-сну на 1-й стадії, зменшення тривалості повільного сну, збільшення середньої кількості швидких рухів очей за хвилину у фазі REM-сну, скорочення 2-ї стадії NREM-сну і збільшення частки REM-сну (Kobayashi et al., 2007; Endgdahl et al., 2000).

Кветіапін — атиповий антипсихотик, доступний у пероральних формах негайного та пролонгованого вивільнення. Є обмежена кількість доказових даних щодо підтримки використання кветіапіну при безсонні без супутніх психічних розладів (Anderson and Vande Griend, 2014). Власне, настанови щодо лікування безсоння рекомендують застосовувати кветіапін лише пацієнтам зі специфічними супутніми психічними захворюваннями та після детального оцінювання економічної ефективності в кожному окремому випадку пацієнта з ПТСР і загалом хорошою відповіддю на призначені СІЗЗС, але наявними проблемами зі сном.

Є повідомлення про те, що кветіапін як антипсихотик другого покоління є найчастіше призначуваним ветеранам із ПТСР (Hermes et al., 2014). Його також застосовували для поліпшення сну / седації (Hermes et al., 2013). Це доводить ефективність препарату та незначущість побічних екстрапірамідних ефектів, які можуть виникати під час лікування.

Представлене дослідження не охоплювало рандомізовану та засліплену контрольну групу, яка не отримувала кветіапін, тому результати можуть бути дещо оптимістичними. Вирішенням цього обмеження є проведення майбутніх рандомізованих сліпих досліджень із контрольними групами.

Висновки

Отже, результати дослідження M. Vilibić et al. підтверджують, що призначення кветіапіну в низькій дозі (100 мг) як допоміжного засобу до терапії СІЗЗС та бензодіазепінами може сприяти успішному зменшенню пов'язаних із ПТСР проблем зі сном у пацієнтів, які раніше не реагували на лікування золпідемом, флуразепамом, нітразепамом, промазином і левопромазином. Необхідні подальші довгострокові дослідження зі значно більшою вибіркою осіб, щоб з'ясувати роль кветіапіну як препарату потенційно корисної додаткової терапії для пацієнтів із ПТСР, які загалом добре відповідають на комбіновану терапію СІЗЗС та бензодіазепінами.

Підготувала ***Наталія Купко***

КЕТИЛЕПТ®

кветіапін

Впевнений погляд у майбутнє

Склад та форма випуску:
табл. в/плів. оболонкою 25 мг блістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 100 мг блістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 200 мг блістер, № 30

ПОКАЗАННЯ

- Лікування шизофренії
- Лікування біполярних розладів, включаючи: маніакальні епізоди від помірного до тяжкого ступеня, пов'язані з біполярними розладами; великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами
- Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому Р450 3А4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. №UA/8157/01/01-03.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Кетилепт® Ретард

кветіапін ретард

ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

Склад та форма випуску:
табл. пролонг. дії, в/плів. 50 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 200 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 300 мг блістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 400 мг блістер, № 60

ПОКАЗАННЯ

- Лікування шизофренії, включаючи профілактику рецидивів у пацієнтів із стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапіном
- Лікування біполярного розладу, зокрема:
  - для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі
  - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі
  - для профілактики рецидивів захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у пацієнтів із маніакальними чи депресивними епізодами при яких кветіапін є дієвим.
- Додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом (ТДР), у котрих зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до дієвої речовини чи будь-якому компоненту препарату. Протипоказано одночасне застосування інгібіторів цитохрома Р450 3А4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. №UA/8157/02/01-03-04-05.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

EGIS