

Т. А. Бухтіарова, С. О. Мисливець, С. С. Таніна, О. Є. Ядловський

Фармакотерапія посттравматичного стресового розладу (огляд літератури)

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, фармакотерапія, керівництва з менеджменту

У сучасному світі, що бурхливо змінюється, людина може бути учасником або свідком потенційно травмуючих загрозливих для життя ситуацій, які створюють підґрунтя для виникнення психопатологічних проявів (гостра реакція на стрес із подальшою можливою трансформацією в посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)).

ПТСР – гетерогенний розлад з непередбачуваною й індивідуальною для кожного хворого характерною симптоматикою [1]. Стресовий фактор, що викликає цей синдром, як правило, знаходиться поза діапазоном таких поширених переживань, як втрата близької людини, хронічна хвороба, бізнес-збитки або подружні конфлікти. Травма може бути пережита наодинці (згвалтування чи напад) або в групі осіб (наприклад, бойові дії, техногенні й екологічні катастрофи) і виходить за межі звичайного людського досвіду. Характерні симптоми включають повторне переживання травматичної події, поведінку уникнення, різноманітні вегетативні, дисфоричні або когнітивні симптоми, які зберігаються протягом тривалого періоду після травматичної події [2] і можуть суттєво вплинути на повсякденне життя, стосунки та загальне самопочуття людини. ПТСР також часто пов'язаний із серйозною супут-

ньою патологією, такою як депресія, тривога та зловживання психоактивними речовинами [3]. ПТСР небезпечний не тільки сам по собі, а й призводить до низки ускладнень, що пов'язані з притаманною хворим дратівливістю, ізоляцією, гнівливістю, імпульсивною поведінкою та погіршенням навичок подолання негараздів [4, 5]. Поширеними ускладненнями ПТСР є значне порушення сімейних і соціальних стосунків, безробіття, зловживання психоактивними речовинами. Пацієнти з ПТСР також мають підвищений ризик супутніх психіатричних станів (генералізований тривожний розлад, великий депресивний розлад, панічний розлад, панічні атаки, агорафобія, obsесивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, специфічна фобія та соматичні розлади [6]. Пацієнти з ПТСР із будь-яким із цих розладів можуть мати особливо високий ризик суїциду [5, 6]. Хворі, які стали жертвами фізичного та/або сексуального насильства, також мають високий ризик розвитку психічних ускладнень, схильність до вбивств і самогубств [7]. Дослідження показали зв'язок між ПТСР і ризиком розвитку деменції серед літніх чоловіків-ветеранів США [8], а також із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [9].

Епідеміологія ПТСР вивчена недостатньо (найбільш повно в США та Канаді) [10, 11] і коливається протягом життя в межах від 6,1 % до 9,2 % у національних вибірках загального

дорослого населення цих країн. Поширеність ПТСР у загальній популяції оцінюється приблизно в 6–8 % і залежить від типу травматичного впливу, статі, віку контакту та віку появи симптомів, кількості контактів з будь-якою травматичною ситуацією [12]. Цей показник значно зростає в окремих субпопуляціях, які зазнали важкої психологічної травми. Наприклад, у Західній півкулі було виявлено, що певні групи населення, включаючи корінне населення та біженців, мають більшу поширеність ПТСР, ніж поза її межами [13]. У військових (комбатантів і некомбатантів), переміщених осіб та тих, хто надає невідкладну допомогу (медичні працівники, працівники екстрених служб тощо), частота виникнення ПТСР сягає 25–30 % [14, 15]. Жінки більш схильні до ПТСР ніж чоловіки з невеликими варіаціями залежно від типу травматичного досвіду [16].

Важливо, що незважаючи на поширеність стресових факторів серед населення в цілому, ПТСР розвивається лише у вразливих осіб [17]. Механізми вразливості/стійкості досі не визначені. Вважають, що вразливість/стійкість до ПТСР визначається взаємодією між біологічною вразливістю людини (заснована на генетичних успадкованих факторах), її психологічними характеристиками, соціальними чи екологічними факторами та характеристиками травми [6, 5, 18, 19]. Стійкість до травматичної події підвищують релігійні та духовні переконання, надії, оптимістичне ставлення до життя, ініціатива, гумор, креативність і незалежність, які формують відношення до травматичної події як до можливості перетворити негаразди на досягнення вищих життєвих цілей [20–22].

Усе вище викладене свідчить про те, що ПТСР є важливою медико-

соціальною проблемою, вирішення якої потребує інтенсивних комплексних досліджень патофізіологічних механізмів вразливості/стійкості до розвитку захворювання, його патогенезу, розробки та впровадження ефективних методів профілактики та терапії, розробки надійних біомаркерів діагностики та контролю лікування.

Мета дослідження – огляд і характеристика лікарських засобів, що використовують у терапії ПТСР з урахуванням ступеня доказовості за результатами аналізу керівництв з менеджменту ПТСР, інформації з ресурсів MEDLINE, PubMed, Web of Science.

Еволюція ПТСР у Діагностичних та статистичних посібниках з психічних розладів (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM)

Біблейські тексти свідчать про те, що травматичні події були частиною людського життя з часів Адама та Єви, симптоми ПТСР були описані в житті історичних і літературних персонажів (персонажі «Іліади» і «Одисеї» Гомера, герої драм Шекспіра Генріх IV та леді Макбет) [23]. Протягом століть ПТСР був відомий під різними назвами (контузійний удар, бойова втома, солдатське серце, невроз нещасного випадку, синдром концтабору та посттравматичний синдром) [24] і згадувався лише як наслідок катастрофічної травматичної події (війни, стихійні лиха, терористичні акти), яка вважалася поза діапазоном звичайного людського досвіду [4]. Перші систематичні дослідження ПТСР стосувалися ветеранів війни у В'єтнамі та мали на меті створити єдину діагностичну сутність, яка включатиме численні психіатричні симптоми. У результаті ПТСР було офіційно визнано діагнозом у третьому виданні Діагностично-

го та статистичного посібника з психічних розладів (DSM-III), опублікованому в 1980 році [25] і віднесено до рубрики «Тривожні розлади». У посібнику DSM-5 [1, 26] ПТСР уже відокремлений від інших психічних розладів у нову діагностичну категорію: «Розлади, пов'язані з травмою та стресом». Ця діагностична категорія відрізняється від інших психічних розладів вимогою наявності стресової події як передумови виникнення ПТСР і є єдиною діагностичною категорією в DSM-5, яка концептуально не згрупована за характерними для розладів типами симптомів [1, 27]. Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду (МКХ-10) виділила ПТСР серед інших розладів психіки та поведінки в рубрифікації F43.1. У МКХ-11 уточнені специфічні симптоми для діагностування ПТСР та відокремлений комплексний ПТСР [28].

Терапія ПТСР (загальні підходи)

Багато з сучасних підходів до лікування ПТСР бере свій початок із військових психіатричних практик, які розкривають важливі принципи поточного лікування як військового, так і невійськового ПТСР, а саме: якнайшвидше втручання після травматичного впливу, створення безпечного та підтримуючого терапевтичного середовища для відносно швидкого повернення особи до своїх обов'язків і нормальної діяльності [29]. Усі вони знайшли відображення в численних рекомендаціях із менеджменту ПТСР і передбачають фармакологічні втручання та/або психотерапевтичні впливи (спрямована на травму когнітивно-поведінкова терапія, десенсибілізація та пророблення травми рухами очей, терапія тривалого впливу, інші методи та техніки й їхні комбінації), а також використання інноваційних технологій (транскраніальна

магнітна стимуляція, блокада зірчастих гангліїв) та релаксаційних технік (медитація, йога, глибоке дихання та ін.), які спрямовані на зниження рівня тривоги та стресу, корекцію порушень сну та інших симптомів ПТСР [30–33]. Усі вони не є взаємовиключними та можуть самостійно або комплексно використовуватись на різних етапах процесу лікування ПТСР відповідно до встановлених протоколів та алгоритмів, які, серед інших, враховують й економічну складову. Однак ефективність прийнятих підходів до лікування ПТСР є різною через множинність і взаємозалежність біологічних особливостей хворих, складний та не до кінця вивчений патогенез захворювання [34–39].

Частина сучасних рекомендацій із менеджменту ПТСР пропонує психотерапію як лікування першої лінії [40–42]. Інші розглядають психо- і фармакотерапію як альтернативні варіанти першої лінії лікування [43, 44].

Психотерапія проти фармакотерапії

В оновлених рекомендаціях Національного інституту клінічної майстерності Великої Британії [40], Австралійського центру посттравматичного психічного здоров'я [41], Управління в справах ветеранів Міністерства оборони США [42] стверджується, що орієнтована на травму психотерапія (ТФР) є ефективнішою за фармакотерапію. Ці рекомендації розглядають ТФР як лікування першої лінії, але наголошують, що ця рекомендація не буде доречною для всіх пацієнтів (наприклад, для пацієнта вирішальним фактором може бути доступність психотерапії, наявність супутньої депресії, яка потребує фармакотерапії, вартість лікування). У таких ситуаціях клініцисти зазвичай використовують клінічне судження для визначення

оптимального алгоритму лікування окремого пацієнта.

В огляді А. Martin та колег [45] наведені результати аналізу 14 настанов з менеджменту ПТСР, які були опубліковані в 2004–2020 роках. Зроблено висновок про суттєву різницю в цих рекомендаціях щодо підходів та алгоритмів лікування ПТСР за односторонньої підтримки провідної ролі психотерапії та фармакотерапії, не зважаючи на те, що доказова база ефективності та безпеки рекомендованої терапії обмежується переважно систематичними оглядами та мета-аналізами, зваженими думками експертів, клінічним досвідом і потребує інтенсивних досліджень.

Порівняння ефективності ТФР і фармакотерапії останнім часом стало предметом низки систематичних оглядів і мета-аналізів [46]. У 2019 році стали доступними результати першого рандомізованого клінічного дослідження з порівняння ефективності психо- та фармакотерапії при ПТСР (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01524133) [47]. До цього дослідження було залучено понад 200 комбатантів (ветеранів воєн в Іраку, Афганістані) і військовослужбовців некомбатантів. Досліджувані були випадковим чином розподілені на три групи залежно від тактики лікування: тривала експозиція (РЕ) плюс плацебо, РЕ плюс сертралін, сертралін плюс інші ліки для посилення ефекту. У всіх групах лікування відзначалося значне зменшення симптомів ПТСР. Не було відмінностей між групами в зміні тяжкості ПТСР, відповіді на лікування чи рівня ремісії. Комбінація РЕ та сертраліну призвела до збільшення кількості досліджуваних зі швидкою відповіддю (19 %) порівняно з групами РЕ плюс плацебо (9 %) або сертраліну (6 %). У разі застосування сертраліну в поєднанні з підси-

люючим медикаментозним менеджментом (enhanced medication management, ЕММ) спостерігався значно нижчий рівень раннього вибуття пацієнтів із дослідження (27 %) порівняно з такими з груп РЕ плюс плацебо (48 %) та РЕ плюс сертралін (41 %).

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні за участю 149 ветеранів також вивчали три типи терапії: сертралін плюс ЕММ, РЕ плюс плацебо або сертралін плюс РЕ. Оцінку результатів здійснили на 24 тижні (після лікування). Не було суттєвих відмінностей між трьома групами пацієнтів щодо стійкості окремих симптомів ПТСР [48]. Проблеми зі сном (63 %), підвищена настороженість (47 %) і нічні кошмари (45 %) зберігалися в пацієнтів, у яких після лікування залишався діагноз ПТСР, що виправдовує цільове призначення додаткових лікарських засобів або когнітивно-поведінкової терапії для купірування цих симптомів.

За результатами мережевого мета-аналізу з порівняння результатів фармако- та психотерапії або їхньої комбінації при ПТСР було встановлено, що хоча жоден з використаних підходів до лікування не був кращим у первинній точці лікування, психотерапія продемонструвала значно більшу користь порівняно з фармакотерапією під час довгострокового спостереження [49]. Усі підходи до лікування мали подібні моделі прийнятності, тобто не було відмінностей у відсотку відмов від фармакотерапії порівняно з психотерапією.

У подвійному рандомізованому клінічному дослідженні (ClinicalTrials.gov NCT00127673) оцінювалися переваги РЕ або терапії сертраліном на предмет покращання загального статусу пацієнтів з ПТСР, симптомів депресії та тривоги з урахуванням

прихильності пацієнтів до одного з видів лікування [50]. РЕ і сертралін проявили ефекти, які зберігалися протягом 24 місяців, проте порівняно з сертраліном РЕ призвела до дещо вищих показників ремісії (втрати діагнозу) і збільшення кількості пацієнтів з відповіддю на лікування. Висловлена думка про те, що виявлені деякі переваги РЕ над сертраліном можуть бути пов'язані зі збільшенням кількості учасників дослідження, які на початку лікування надали перевагу РЕ. Стверджується, що врахування вподобань пацієнта щодо лікування покращує терапевтичні переваги та прихильність до лікування [50, 51].

За результатами останніх систематичних оглядів і мета-аналізів був зроблений висновок про недостатність доказів більшої ефективності антидепресантів із груп інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) або інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRIs) порівняно з такою TFP у дорослих із ПТСР [47, 51].

Таким чином, наразі будь-які переваги психотерапії над фармакотерапією (і навпаки) в лікуванні ПТСР остаточно не визначені через недостатність доказової бази, значні відмінності в методології проведення й оцінки результатів досліджень, суперечливість висновків з систематичних оглядів і відповідних мета-аналізів. Питання залишається відкритим і потребує подальших досліджень.

Фармакотерапія ПТСР (лікарські засоби, що переважно застосовують при ПТСР)

ПТСР характеризується комплексом симптомів, в основі яких лежать психобіологічні дисфункції на рівні мозкових ланцюгів, нейрохімічних факторів (моноаміни, глутамат, нейропептид Y, нейротрофічний фактор

мозку та ін.), осей гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (HPA) і мікробіом-кишечник-мозок (MGM) [52, 53]. Хоча нейробіологія ПТСР до кінця не розкрита та потребує подальших фундаментальних досліджень, саме її знання відкриває нові можливості раціонального медикаментозного керування ПТСР.

На сучасному етапі фармакотерапія ПТСР передбачає застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп, зокрема, антидепресантів, атипичних антипсихотиків, протиепілептичних, снодійних та інших засобів, профіль яких найбільш відповідає симптомам (тривога, депресія, психотичні симптоми, порушення сну тощо) і супутнім ситуаціям пацієнта з ПТСР. Лікарські засоби можуть застосовуватися у вигляді монотерапії або як засоби посилення ефектів інших ліків або психотерапії. Необхідно підкреслити, що для більшості з включених у керівництва з менеджменту ПТСР лікарських засобів відсутні або недостатні якісні дані щодо ефективності та безпеки застосування при ПТСР, отримані в ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Тому їх застосовують «off label», тобто, поза затвердженими компетентними органами показаннями для застосування, базуючись на експертних думках і клінічному досвіді, даних нечисленних систематичних оглядів і мета-аналізів, кількість яких зростає з року в рік. Винятком є інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRIs) сертралін (Zoloft®, Pfizer) і пароксетин (Paxil®, GlaxoSmithKline), які отримали схвалення FDA як засоби лікування ПТСР з внесенням відповідних змін в інструкції для застосування.

Сучасні клінічні рекомендації щодо лікування ПТСР пропонують різні варіанти фармакотерапії, але більшість з проаналізованих нами 8 виданих

(оновлених) з 2014 року рекомендацій щодо менеджменту ПТСП [40–44, 54–56] пропонує SSRIs і SNRIs як препарати першої лінії фармакотерапії (табл. 1). Їх призначають самостійно або на додаток до психотерапії. Антидепресанти інших груп, атипові антипсихотики, протиепілептичні, снодійні препарати тощо пропонують застосовувати як 2 і 3 лінії фармакотерапії, переважно як засоби посилення. Окремі рекомендації стосуються використання празозину в разі нічних кошмарів. Зрештою, вибір відповідного препарату для пацієнта з діагнозом ПТСП ще до початку лікування потребує від клініциста врахування поточної симптоматики, супутніх захворювань, наявних доказів ефективності запланованого лікування та фізичної й економічної доступності лікарських засобів.

Коротка характеристика окремих груп препаратів з позицій доказової медицини

Антидепресанти

Антидепресанти – група лікарських засобів, які різняться між собою за структурою, сукупністю фармакологічних властивостей і механізмом дії, але здатні чинити позитивний вплив на афективну сферу хворого, що призводить до покращання настрою та загального психічного стану. У терапії ПТСП застосовують антидепресанти, представники груп SSRIs та SNRIs, трициклічних антидепресантів (ТЦА), інгібіторів моноаміноксидази (ІМАО) та відмінних від них за структурою та дією атипових антидепресантів.

SSRIs та SNRIs. SSRIs (флуоксетин, пароксетин, сертралін) та SNRIs (венлафаксин) є найдокладніше вивченими в контрольованих клінічних випробуваннях і загально визнаними як препарати 1 лінії фармакотерапії ПТСП (табл. 1). Ефективність пароксетину та сертраліну доведено в рандомізованих

плацебо-контрольованих дослідженнях, що стало підставою для включення ПТСП у розділ показань інструкції для медичного застосування цих препаратів, яка затверджена FDA.

SSRIs та SNRIs покращують три кластери симптомів ПТСП (повторне переживання, уникнення/заціпеніння та гіперзбудження) і є ефективними методами лікування різноманітних психічних розладів (наприклад, депресії, панічних та obsесивно-компульсивних розладів, соціальної фобії), які часто пов'язані з ПТСП. Ці засоби здатні зменшувати суїцидальну, імпульсивну й агресивну поведінку (які часто ускладнюють перебіг і лікування ПТСП), а також мають відносно мало побічних ефектів. Дослідження сертраліну та флуоксетину показали їхню здатність не тільки зменшувати симптоми ПТСП, а й покращувати функціональний стан та якість життя хворих [57, 58]. Припинення лікування зазвичай призводить до рецидиву симптомів.

Результати систематичних оглядів і мета-аналізів [46, 59–61] доводять більшу за плацебо ефективність пароксетину, сертраліну, флуоксетину та венлафаксину в монотерапії ПТСП. Результати мета-аналізу для пароксетину, флуоксетину та венлафаксину, які були протестовані порівняно з плацебо принаймні у двох рандомізованих клінічних дослідженнях, свідчать про значне перевершення ними ефектів плацебо за об'єднаною оцінкою тяжкості симптомів ПТСП клініцистами та хворими (пароксетин), або оцінками тяжкості симптомів ПТСП лише клініцистами (флуоксетин і венлафаксин) [60]. Статистично значуще зменшення тяжкості симптомів ПТСП при застосуванні пароксетину, флуоксетину та венлафаксину порівняно з плацебо було співставиме з їхніми ефектами в разі депресії [46].

Таблиця 1

Лікарські засоби, які включені до керівництва з менеджменту постратравматичного стресового розладу

Група за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС)	Міжнародна непатентована назва	Механізм дії	Лінія фармакотерапії [керівництва]		
			1	2	3
Психоаналептики Антидепресанти Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Флуоксетин (fluoxetine)	Вибірково інгібує зворотне нейрональне захоплення серотоніну в синапсах ЦНС, практично не впливає на зворотне захоплення норадреналіну й дофаміну, не чинить м-холінолітичну та седативну дію. Спричинює як тимоаналептичний, так і стимулюючий ефект	[41, 43, 54–56]	[40, 42]	
	Пароксетин (paroxetine)	Вибірково інгібує зворотне нейрональне захоплення серотоніну в синапсах ЦНС, незначно впливає на альфа- та бета-адренорецептори, м-холіноорецептори, дофамінові 5-HT ₁ , 5-HT ₂ та 5-HT _{2A} серотонінові та H ₁ гістамінові рецептори, незначно інгібує зворотне захоплення норадреналіну, чинить незначний седативний ефект	[41, 43, 44, 54–56]	[40, 42]	
	Сертралін (sertraline)	Вибірково інгібує зворотне нейрональне захоплення серотоніну в синапсах ЦНС, незначно впливає на альфа- та бета-адренорецептори, м-холіноорецептори, дофамінові 5-HT ₁ , 5-HT ₂ та 5-HT _{2A} серотонінові та H ₁ гістамінові рецептори, бензодіазепінові, опіатні та ГАМК-рецептори, не є інгібітором моноаміоксидази	[25, 41, 43, 54–56]	[40, 42]	
	Венлафаксин (venlafaxine)	Інгібує зворотне нейрональне захоплення серотоніну, норадреналіну та дофаміну в синапсах ЦНС, не впливає на серотонінові 5-HT _{1A} та 5-HT ₂ рецептори, альфа-1- та альфа-2-бета-адренорецептори, D ₂ та D ₁ дофамінові рецептори, гістамінові H ₁ -рецептори, м-холіноорецептори, бензодіазепінові, опіатні та ГАМК-рецептори. Має виражену тимоаналептичну дію, а також чинить анксіолітичний і стимулюючий ефекти	[25, 41, 43, 54–56]	[40, 42]	
Психоаналептики Антидепресанти Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну					

Група за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС)	Міжнародна непатентована назва	Механізм дії	Лінія фармакотерапії [керівництва]		
			1	2	3
Психоаналептики Антидепресанти Неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів	Амітриптілін (amitriptyline)	Рівною мірою активно інгібує захоплення серотоніну та норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями, має виражені антихолінергічні, антигістамінергічні та седативні властивості, потенціує ефекти катехоламінів			[56]
	Іміпрамін (imipramine)	Інгібітор зворотного нейронального захоплення норадреналіну та серотоніну, має тимоаналептичні властивості, незначну м-холінолітичну активність, слабкий стимулюючий ефект на ЦНС			[42, 56]
	Дезіпрамін (desipramine)	Деметильований аналог (природний метаболіт) іміпраміну. Механізм дії та ефекти подібні до таких іміпраміну			[56]
	Фенелзин (phenelzine)	Неселективний і незворотний інгібітор моноаміноксидази класу гідразинів		[56]	[42]
Психоаналептики Антидепресанти Необоротні інгібітори моноаміноксидази	Бупропіон (bupropion)	Інгібітор зворотного нейронального захоплення моноамінів, переважно норадреналіну та дофаміну, незначно впливає на зворотне захоплення серотоніну, не пригнічує активність моноаміноксидази			[56]
	Дулоксетин (duloxetine)	Вибірковий інгібітор зворотного нейронального захоплення серотоніну та норадреналіну в синапсах ЦНС			[56]
	Нефазодон (nefazodone)	Потужний вибірковий блокатор постсинаптичних рецепторів серотоніну 5-HT _{2A} , помірний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну			[42]
	Тразодон (trazodone)	Інгібітор зворотного захоплення серотоніну, блокатор серотонінових 5-HT ₂ рецепторів			[56]
Психоаналептики Антидепресанти Інші	Міртазапін (mirtazapine)	Тетрациклічний антидепресант, що стимулює вивільнення норадреналіну та серотоніну через центральний пресинаптичний альфа-2-адренергічний антагоністичний ефект. Є потужним антагоністом серотонінових (5-HT ₂ ; 5-HT ₃) і гістамінових рецепторів, помірним антагоністом альфа-1-адренергічних і мускаринових холінорецепторів		[56]	

Група за анатомо- терапевтичною класифікацією (ATC)	Міжнародна непатентована назва	Механізм дії			Лінія фармакотерапії [керівництва]
		1	2	3	
Аналгетики Габапентиноїди	Габапентин (gabapentin)	Аналог ГАМК. Механізм дії до кінця не відомий. Взаємодіє з потенціал-чутливими кальцевими каналами, зокрема з $\alpha 2\delta$ -1-субодиницею. Не взаємодіє з A- і B-ГАМК-рецепторами, а також із бензодіазепіновими, глутаматними, гліциновими та N-метил-D-аспартатними рецепторами			[56]
	Прегабалін (pregabalin)	Механізм дії до кінця не відомий. Взаємодіє з потенціал-чутливими кальцевими каналами, зокрема з $\alpha 2\delta$ -1-субодиницею. Не взаємодіє з A- і B-ГАМК-рецепторами, а також із бензодіазепіновими, глутаматними, гліциновими та N-метил-D-аспартатними рецепторами			[56]
	Ламотриджин (lamotrigine)	Блокатор потенціал залежних натрієвих каналів у нервовій системі. Неселективно інгібує зворотне захоплення моноамінів (включно серотоніну), здатен до інгібіції моноаміноксидази, сприяє збільшенню вироблення ГАМК, впливає на метаболізм глюкози та мозковий кровотік			[56]
Протиепілептичні засоби Інші	Леветирacetам (levetiracetam)	Зв'язується з синаптичним білком SV2A, імовірним модулятором викиду нейротрансмітера в синаптичну щільну, блокує кальцеві канали N-типу та знижує вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо, зменшує пригнічуючу дію цинку та β -карболінів на ГАМК-канали та гліцин-регульовані токи			[56]
	Топірамат (topiramate)	Блокує потенціал залежні Na^+ канали, діє на кальцеві канали L-типу, потенціює інгібуючий вплив ГАМК на бензодіазепінову та небарбітуратну ділянку ГАМК-рецепторного комплексу, пригнічує глутаматні АМПА-рецептори. Різнопланову дію пов'язують з первинною дією на протеїнінази, що фосфорилують ліганд-залежні та потенціал-залежні канали			[56]

Група за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС)	Міжнародна непатентована назва	Механізм дії	Лінія фармакотерапії [керівництва]		
			1	2	3
Протиепілептичні засоби Похідні жирних кислот	Тіагабін (tiagabine)	Блокує зворотне нейрональне захоплення ГАМК, збільшує концентрацію ГАМК й потік іонів хлору крізь клітинні мембрани			[56]
Протиепілептичні засоби. Похідні карбоксаміду	Карбамазепін (carbamazepine)	Блокатор потенціал залежних натрієвих каналів у нервовій системі, інгібує каліїв та кальцієві канали, взаємодіє з ГАМК-рецепторами, має дофамінблокуючі властивості, інгібує захоплення катехоламінів у ЦНС та впливає на синаптичну передачу, частково блокуючи дію аспартату та глутамату. Подібно до інгібіторів зворотного захоплення серотоніну пригнічує його пресинаптичну активність			[56]
Антиадренергічні препарати периферичної дії	Празозин* (prazosin)	Селективний блокатор постсинаптичних альфа-1-адренорецепторів	*	*	*
Антиадренергічні препарати центральної дії	Клонідин (clonidine)	Агоніст альфа-2-адренорецепторів і центральних імідазолін-1-рецепторів			[56]
Психоаналептики Засоби проти деменції Інші	Мемантин (memantine)	Селективний блокатор N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматних рецепторів			[56]
Психолептики Анксиолітики Похідні азаспіродеканадіону	Буспірон (buspirone)	Агоніст переважно 5-HT _{1A} серотонінових рецепторів, інгібітор D ₂ дофамінових рецепторів. Активний метаболіт буспірону блокує пресинаптичні альфа-2-адренорецептори. Не взаємодіє з бензодіазепіновими, опіатними та ГАМК-рецепторами. Не має холін- та глутаматергічних властивостей, не чинить седативну, протисудомну та міорелаксуючу дію, не викликає залежність, не має негативного впливу на когнітивну та статеву функцію			[56]

Група за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС)	Міжнародна непатентована назва	Механізм дії	Лінія фармакотерапії [керівництва]		
			1	2	3
Психолептики Гіпнотичні та седативні засоби Бензодіазепіни	Есзопіклон (eszopiclone)	S-стереоізомер зопіклону як позитивний алостеричний модулятор діє на сайт зв'язування бензодіазепіну, що розташований на GABA _A нейронах		[56]	
	Аріпіпразол (aripiprazole)	Блокатор і частковий агоніст дофамінових D ₂ і D ₃ рецепторів і серотонінових 5-HT _{1A} -рецепторів, блокатор серотонінових 5-HT _{2A} -рецепторів. Чинить незначний вплив на 5-HT ₇ серотонінові рецептори, альфа-1-адрено- і H-1 гістамінові рецептори, практично не взаємодіє з холінорецепторами			[56]
Психолептики Антипсихотики Інші	Оланзапін (olanzapine)	Блокатор серотонінових (5-HT ₂ , 5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} , 5-HT _{1D} , 5-HT ₆ і 5-HT ₃), дофамінових (D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ та D ₅), альфа-1-адрено- та м-холінорецепторів		[44, 56]	
	Рисперидон (risperidone)	Блокатор D ₂ дофамінових і 5-HT _{2A} серотонінових рецепторів, альфа-1-адренорецепторів, частковий блокатор альфа-2-адренорецепторів і H-1 гістамінових рецепторів, практично не взаємодіє з м-холінорецепторами		[40, 44, 56]	
	Кветіапін (quetiapine)	Блокатор дофамінових D ₂ і різних підтипів серотонінових рецепторів, блокатор зворотного захоплення норадреналіну			[56]

Примітка. *Місце празозину в терапії ПТСР буде обговорене нижче.

У цілому, наразі можна вважати доведеною ефективність SSRI та SNRI як засобів симптоматичної терапії ПТСП (табл. 2) із задовільним профілем безпеки (табл. 3).

Хоча дослідження з прямого порівняння впливу окремих препаратів на симптоми ПТСП поки що недоступні, клінічний консенсус стверджує, що різниця між ними визначається не ефективністю в лікуванні ПТСП, а насамперед фармакокінетикою, побічними ефектами та здатністю взаємодіяти з іншими лікарськими засобами.

SSRI та SNRI здатні до взаємодії з багатьма «звичайними» ліками, які використовуються в терапії поширених захворювань. Наприклад, спільне призначення SSRI з іншими серотонінергічними препаратами підвищує ризик розвитку серотонінового синдрому; спільне застосування з препаратами, що впливають на гемостаз (зокрема з ацетилсаліциловою кислотою), може підвищити ризик розвитку кровотеч; сумісне застосування SSRI з діуретиками підвищує ризик розвитку гіпонатріємії. Це має братися до

Таблиця 2

Порівняння представників основних груп антидепресантів за впливом на окремі симптоми посттравматичного стресового розладу [62, 63]

Фармакологічна група	Лікарський засіб	Добова доза, мг	Симптоми посттравматичного стресового розладу		
			повторне переживання	уникнення/заціпеніння	гіперзбудження
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Флуоксетин	20–80	+	+	+
	Сертралін	50–200	+	+	+
	Пароксетин	20–40	+	+	+
Інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну	Венлафаксин*	75–375	+	+	+
Трициклічні антидепресанти	Амітриптилін	100–300	+	–	+
	Іміпрамін	100–300	+	–	+
Інгібітори моноамінооксидази	Фенелзин	60–90	+	–	+
Інші антидепресанти	Міртазапін	15–60	+	–	+
	Нефазодон	50–600	+	–	+

Примітка. *Потенційно менш ефективний в управлінні симптомами гіперзбудження.

Поширені побічні ефекти представників основних груп антидепресантів [62]

Препарат	Поширені побічні ефекти					
	седация	постураль- ний рефлекс	гіпо- тензія	пору- шення провід- ності серця	анти- холін- ергічні ефекти	нудота, блювота, сексуальна дисфункція
Сертралін	–	–	–	–	++	+++
Пароксетин	+	–	–	+	++	+++
Флуоксетин	–	–	–	–	++	+++
Венлафаксин	–	–*	+	–	+++	+++
Амітриптилін	+++	+++	+++	+++	+	+++
Міртазапін	+++	+	–	+	+	–
Фенелзин	+	+	+	+	+	+

Примітки: – дуже рідко або відсутні, + рідко, ++ помірна частота, +++ висока частота/тяжкість, *повідомлення про гіпертензію.

уваги клініцистами при плануванні тактики лікування кожного пацієнта.

ТЦА, ІМАО, атипові антидепресанти

Представники ТЦА (амітриптилін та іміпрамін) та ІМАО (фенелзин) були основними препаратами групи так званих «типових» антидепресантів, що використовувалися в терапії ПТСР. Надалі спектр таких препаратів розширювався за рахунок так званих «атипових» антидепресантів, що відрізняються за структурою та механізмом дії від ТЦА та ІМАО (табл. 1). Ефективність амітриптиліну й іміпраміну (але не дезіпраміну) у терапії ПТСР була вивчена у 1990-ті роки [64–66]. Дані стали предметом подальших систематичних оглядів і мета-аналізів. Зокрема, систематичний огляд і мета-регресійний аналіз фармакотерапії ПТСР, що пов'язані з бойовими діями, виявив у ТЦА подібну до SSRIs та венлафаксину ефективність [67]. Вважають, що хоча рівень доказовості для ТЦА є нижчим, ніж

для SSRIs і венлафаксину, а побічні ефекти викликають більше занепокоєння, наявні дані виправдовують їхнє використання на 1 лінії фармакотерапії за відсутності ефекту від застосування інших антидепресантів або за наявності важкої супутньої депресії [60].

Обмежені дані свідчать про ефективність у лікуванні ПТСР інгібітора МАО фенелзину [68]. В окремих рандомізованих клінічних випробуваннях амітриптилін, міртазапін і фенелзин показали перевагу над плацебо щодо зменшення симптомів ПТСР [60]. Узагальненню висновків щодо ефективності та безпеки ТЦА, інгібіторів МАО та атипових антидепресантів при ПТСР перешкоджають не тільки розбіжності в методології проведення клінічних досліджень, а й невеликі розміри вибірок, статеві та групові обмеження (у всіх випробуваннях досліджуваними були переважно чоловіки-комбатанти). Таким чином, наразі замало даних

для остаточного вирішення питання щодо місця ТЦА, ІМАО та «атипових» антидепресантів у терапії ПТСР. Включення до рекомендацій з менеджменту ПТСР препаратів цих груп переважно базується на експертних думках і власному досвіді клініцистів. При їхньому призначенні важливим є врахуванням будь-яких відомих побічних ефектів, супутніх захворювань, потенційних взаємодій, попереджень і ризиків [45].

Стабілізатори настрою (СН)

Так звані СН допомагають відрегулювати загальну активність нервових клітин, запобігають перезбудженню нейронів і втраті ними ресурсів, сприяють належному виконанню нейронами притаманних їм фізіологічних функцій.

СН можна поділити на два покоління за хронологією введення в психіатричну практику. СН першого покоління (літій, вальпроати та карбамазепін) почали застосовувати в психіатричній практиці ще в 1960–1970-х роках. СН другого покоління (введені в практику з 1995 року з урахуванням даних щодо властивостей клозапіну) охоплюють атипові антипсихотики (клозапін, оланзапін, кветіапін, арипіпразол і рисперидон), а також протиепілептичні препарати ламотриджин і луразидон. За ПТСР низка стабілізаторів настрою застосовується на 2–3 лініях фармакотерапії (табл. 1).

Атипові антипсихотики

Низькі дози антипсихотичних засобів першого покоління почали призначати хворим на ПТСР наприкінці 1980-х років із метою купірування симптомів гіпернастороженості та пов'язаного з ПТСР гіперзбудження навіть за відсутності таких психотичних симптомів, як параноя, марення та галюцинації. З впровадженням у

медичну практику антипсихотиків другого покоління (атипових антипсихотиків) їх стали призначати пацієнтам з ПТСР «off label» як допоміжні засоби для лікування хронічних проблем зі сном, «флешбеків» або повторюваних нав'язливих думок, звуків і образів травматичних подій, а також «параноїдальних» ідей, таких як страх нападу в громадських місцях, збудження, гнів, надмірна пильність, та стійкої депресії, незважаючи на суперечки щодо їхнього використання в стратегіях монотерапії або ЕММ через недостатність даних як «за», так і «проти».

Атиповими антипсихотиками, щодо яких знайдена інформація про їхнє використання в ЕММ, є рисперидон та оланзапін [46, 59, 61]. У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (26 сайтів, 247 досліджуваних комбатантів із вираженими та медикаментозно-резистентними симптомами ПТСР) вивчали ефективність рисперидону в стратегії підсилення інших медикаментозних і психосоціальних методів лікування. Не було виявлено жодних змін у показниках CAPS порівняно з початковим рівнем через 6 місяців. При проведенні підшкального аналізу виявлені статистично, але не клінічно значущі відмінності симптомів повторного переживання та гіперзбудження. На відміну від рисперидону, оланзапін продемонстрував статистично значущу користь у підсиленні ефектів антидепресантів у хворих із резистентними до лікування формами ПТСР [46, 69, 70].

У 12-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні на 80 пацієнтах було оцінено ефективність іншого атипового антипсихотика кветіапіну в монотерапії ПТСР [71]. Основним показником ефективності була керована клініцистом

шкала ПТСР (CAPS-5). Вторинні показники включали субшкали CAPS-5, шкалу Девідсона, шкалу позитивного та негативного синдрому (PANSS), шкалу загального клінічного враження (CGI), шкали оцінки Гамільтона HAM-D і HAM-A. У групі кветіапіну виявлено значно більше порівняно з групою плацебо зменшення показників CAPS-5 і збільшення покращених оцінок за іншими шкалами. Побічні ефекти були загалом легкими та очікуваними. Зроблено висновок про ефективність кветіапіну в монотерапії ПТСР у військових. Недоліком цього дослідження був високий відсоток вибуття досліджуваних (53 % вибуття в групі плацебо проти 31 % вибуття в групі кветіапіну) і недостатність інформації щодо обсягу відсутніх даних і методу їхньої обробки. Висловлена думка, що використання атипичних антипсихотиків для купірування загальної симптоматики ПТСР слід обмежити останньою лінією з ґрунтовним зважуванням співвідношення користь/ризик [71]. Питання потребує подальших досліджень.

Інші стабілізатори настрою

Дані щодо ефективності низки інших стабілізаторів настрою (топірамат, ламотриджин і дівалпрокс) у лікуванні ПТСР є суперечливими. Недавній мета-аналіз [46] не виявив значущого ефекту топірамату чи ламотриджину. Також в одному дослідженні з невеликою вибіркою ветеранів монотерапія дівалпроксом протягом 8–12 тижнів лікування не продемонструвала ефективності [72]. Застосуванню зазначених препаратів не сприяють притаманні їм побічні ефекти (топірамат викликає парестезію, метаболічний ацидоз, камені в нирках і когнітивні побічні ефекти, швидке титрування ламотриджину обмежує ризик виникнення синдрому

Стівенса-Джонсона [73, 74], дівалпрокс вимагає моніторинг печінкових ферментів і тромбоцитів, має значні ризики збільшення ваги, виникнення гіперамоніємії, синдрому полікістозних яєчників, проявляє тератогенні властивості [75]). Зазначене обмежує застосування цих препаратів лікуванням інших супутніх ПТСР психічних захворювань.

Фармакотерапія розладів сну

Одним із важких симптомів ПТСР є розлади сну і, у першу чергу, нічні кошмари, про які повідомляє до 80 % пацієнтів [76, 77]. Вони важко піддаються лікуванню та пов'язані з підвищеним ризиком суїциду [78–80], можуть тривати протягом усього життя навіть після зникнення основних симптомів ПТСР [81]. Важка, пов'язана з ПТСР, депривація сну вимагає призначення лікарських засобів. Серед найбільше використовуваних – антагоніст альфа-1-адренорецепторів празозин, позитивний алостеричний модулятор ГАМК-А рецептора есзопіклон, атипичні антипсихотики, бензодіазепіни та деякі інші, але доказова база їхньої корисності наразі недостатня.

Празозин

Найретельніше вивченим як препарат для лікування пов'язаних з ПТСР нічних кошмарів є антагоніст альфа-1-адренорецепторів празозин, який наразі включений до низки керівництв із менеджменту ПТСР [41–44, 54]. У рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях було виявлено, що празозин зменшує нічні кошмари у ветеранів-комбатантів із ПТСР [82, 83]. Декілька опублікованих мета-аналізів вказують на те, що празозин значно ефективніший за плацебо [84–86]. При ретельному титруванні дози празозин добре

переноситься та не чинить значного стійкого впливу на артеріальний тиск [84]. Висновки щодо ефективності празозину були засновані на покращанні шкали CAPS-5 (кошмарні сновидіння), яка є показником як частоти, так і інтенсивності кошмарів. Хоча поліпшення було статистично значущим, дослідження мали важливі обмеження: невеликі розміри вибірки з переважанням у групах чоловіків-комбатантів.

Два рандомізованих клінічних випробування з відносно більшими розмірами вибірки [87, 88], які не були включені до цих мета-аналізів, не виявили суттєвої різниці між празозином і плацебо щодо покращання показника CAPS, який пов'язаний із кошмарними сновидіннями. На відміну від досліджень з негативними результатами, з випробувань празозину з позитивними результатами не були виключені учасники з психосоціальною нестабільністю. Це дозволило висловити припущення, що празозин може бути ефективним лише в підгрупі пацієнтів із більш серйозною адренергічною дисфункцією, які були виключені з негативних досліджень [88, 89].

Порівняння ефективності празозину та уявної повторюваної терапії (image rehearsal therapy, IRT) для цілеспрямованого лікування кошмарів і покращання якості сну показало їхню однакову ефективність [90].

Нещодавно виникла дискусія щодо подальшого використання празозину в лікуванні нічних кошмарів як моно-, так і підсилюючої терапії. Зокрема, Асоціація ветеранів/Департамент оборони США (VA/DoD) [42] заявили про недостатність доказів для використання празозину. До уваги були взяті та детально розглянуті позитивні результати майже з усіх доступних невеликих досліджень і мета-аналізів щодо

корисності празозину як засобу підсилюючої терапії основних симптомів ПТСР на 14–27 тижні та суперечливі негативні результати масштабнішого спільного дослідження VA/DoD. Якщо в дослідженнях М. А. Raskind і колег [82, 83, 91] празозин продемонстрував значне зменшення повторюваних тривожних сновидінь і покращання якості сну, то спільне дослідження VA/DoD [88] продемонструвало відсутність різниці між празозином і плацебо щодо періодичних тривожних сновидінь або якості сну. З урахуванням цього робоча група з перегляду рекомендацій VA/DoD дійшла висновку, що рішення про початок, припинення або продовження прийому празозину має прийматися індивідуально з урахуванням реакції пацієнтів і побічних ефектів [42]. На момент прийняття такого рішення ще не були опубліковані результати добре спланованого великого (304 досліджувані) багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження [88], в якому ефекти празозину в середній підтримувальній дозі не вдалося відокремити від реакції на плацебо.

У позиційній статті Американської академії медицини сну (AASM) розглянуто 10 досліджень, які продемонстрували ефективність празозину для лікування пов'язаних з ПТСР нічних кошмарів. Зроблено висновок про доцільність зниження рівня доказовості щодо празозину з урахуванням результатів спільного дослідження VA/DoD, але рекомендувати празозин як варіант першої лінії терапії в пацієнтів із доброю переносимістю препарату [77]. Позиційний документ рекомендує також використовувати для корекції розладів сну, поряд з різними методами та техніками психотерапії, інші численні ліки (наприклад, антидепресанти, атипіві антипсихотики, синтетичний канабіноїд набілон,

агоніст альфа-2-адренорецепторів клонідин, протисудомний препарат габепентин і деякі інші), багато з яких наразі мають ще дуже мало доказів ефективності [77]. Дослідження, на яких базуються ці рекомендації, мають багато обмежень, а ризики при застосуванні можуть переважати їхню потенційну користь.

Бензодіазепіни та снодійні засоби небензодіазепінової природи

Для лікування пов'язаного з ПТСР безсоння та тривожності лікарі продовжують призначати пацієнтам з ПТСР бензодіазепіни (рецепти на них продовжує отримувати від 30 % до 74 % пацієнтів із ПТСР) [92, 93], незважаючи на недостатність доказів їхньої ефективності та безпеки [94]. У 2 невеликих дослідженнях [95, 96], в яких бензодіазепін використовували як основний або «за потребою» засіб для лікування тривожності та порушень сну при ПТСР, не було виявлено суттєвих відмінностей між плацебо та алпразоламом за шкалою оцінки тривоги Гамільтона або плацебо та клоназепамом з використанням щоденників сну. Застосування бензодіазепінів може призвести до розвитку серйозних побічних реакцій (посилення збудження, дратівливості, агресія, ворожість та імпульсивність) і навіть до нападів люті або насильства [97]. Симптоми відміни, толерантність і залежність також можуть ускладнити припинення прийому бензодіазепінів [98]. Їхньому ефективному використанню заважає й низка відносних протипоказань (черепно-мозкова травма, апное уві сні, хронічні обструктивні захворювання легень, високий рівень супутнього зловживання алкоголем і психоактивними речовинами) [99]. Бензодіазепіни не рекомендуються для лікування ПТСР також через те, що вони можуть фактично пере-

шкоджати зникненню зумовленості страху та/або потенціювати набуття відповіді на страх і погіршувати відновлення після травми.

Снодійні засоби небензодіазепінової природи також часто призначають для лікування пов'язаного з ПТСР безсоння, але доказів їхньої ефективності та безпеки недостатньо. Вважається, що вони забезпечують позитивний профіль переносимості й не порушують природну архітектуру сну [100]. Хоча одне плацебо-контрольоване перехресне рандомізоване дослідження [101] з есзопіклоном продемонструвало покращання якості сну, невеликий розмір вибірки (24 досліджувані) і короткий (3-тижневий) період спостереження ускладнюють оцінку результатів. Крім того, ці ліки можуть викликати аномальні зміни мислення та поведінки, зорові та слухові галюцинації, загострення безсоння та нічні кошмари, залежність та інші, тому їх пропонують використовувати як варіанти останньої лінії лікування.

Інші варіанти фармакотерапії симптомів, що пов'язані зі сном (включаючи нічні кошмари), у пацієнтів з ПТСР можуть включати SSRIs (зокрема флувоксамін і тразодон), а також атипичний антидепресант міртазапін, хоча доказова база їхньої ефективності є недостатньою [102–105]. Про ефективність флувоксаміну у ветеранів бойових дій свідчить лише кілька ранніх невеликих відкритих клінічних досліджень [102, 103]. Тразодон вважається безпечнішою альтернативою бензодіазепінів і небензодіазепінів при безсонні, але його корисність також не має достатньої доказової бази. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні з порівняльної оцінки ефективності лікування порушень сну монотерапією сертраліном і комбінацією сертраліну з міртазапіном (як підсилювачем ефектів сертраліну) не було

виявлено доказів корисності за власними оцінками досліджуваних [105].

Таким чином, ефективне лікування порушень сну, у першу чергу нічних кошмарів, становить серйозну проблему, вирішення якої гальмується недостатністю доказової бази. Лікам, які зараз призначають для лікування кошмарів, не вистачає валідності багаточислених випробувань фази III для підтвердження суворої рекомендації для будь-якого з доступних препаратів, а включення до рекомендацій з менеджменту ПТСР більшості лікарських засобів є результатом консенсусу, який ґрунтується лише на експертних думках і клінічному досвіді.

Висновки

1. Діагностика, профілактика та терапія ПТСР набула статусу важливої медико-соціальної проблеми.
2. Місце фармакотерапії в лікуванні ПТСР не є остаточно визначеним. Існують суттєві прогалини в доказовій базі ефективності та безпеки застосовуваних лікарських засобів.
3. Наразі варіантами першої лінії фармакотерапії в більшості сучасних керівництв з менеджменту ПТСР визначені SSRIs та SNRIs, але й інші антидепресанти можуть розглядатися як препарати вибору за умови належного моніторингу.
4. Атипові антипсихотики клозапін, оланзапін, кветіапін, арипіпразол і рисперидон, протиепілептичний препарат ламотриджин та інші стабілізатори настрою не мають надійних доказів ефективності поряд із потенційно більш серйозними побічними ефектами, тому їхнє застосування наразі обмежене лікуванням супутніх симптомів/захворювань.
5. Розлади сну, зокрема нічні кошмари, залишаються серйозною проблемою в разі ПТСР. Найретельніше вивченим препаратом для лікування пов'язаних з ПТСР нічних кошмарів є антагоніст альфа-1-адренорецепторів празозин, який наразі включений до низки керівництв з менеджменту ПТСР. Застосування бензодіазепінів і снодійних засобів небензодіазепінової природи не має достатніх доказів ефективності, а ризики від застосування переважають ефективність.
6. В умовах обмеженого успіху фармакотерапії ПТСР зростає інтерес до досліджень поєднання фармакологічних засобів із психотерапією, розширення доказової бази ефективності та безпеки вже застосовуваних препаратів і нових представників антидепресантів, антипсихотиків, стабілізаторів настрою й інших фармакологічних груп.
7. Актуальним залишається питання розробки нових терапевтичних підходів і нових лікарських засобів на основі поглиблення фундаментальних

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 947 p.
2. Pharmacological-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. M. D. Hoskins, R. Sinnerton, A. Nakamura et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021. V. 12 (1). P. 1853379. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1853379>.
3. Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. N. Brunello, J. R. Davidson, M. Deahl et al. *Neuropsychobiology.* 2001. V. 43 (3). P. 150–162. <https://doi.org/10.1159/000054884>.
4. Khouzam H. R., Tan D. T., Gill S. G. The patient with posttraumatic stress disorder. In: Handbook of Emergency Psychiatry (Ch. 20). Philadelphia : Elsevier/Mosby, 2007. P. 453–473.
5. Tanielian T., Jaycox L. H. Invisible wounds of war: psychological and cognitive injuries, their consequences, and services to assist recovery. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2008. <https://doi.org/10.1037/e527612010-001>.

6. Khouzam H. R., Ghafoori B., Hierholzer R. Progress in the identification, diagnosis and treatment of posttraumatic stress disorder. In: Trends in Posttraumatic Stress Disorder Research; T. A. Corales (ed). New York : Nova Science Publishers, Inc, 2005. P. 1–28.
7. Complicated grief in those bereaved by violent death: the effects of post-traumatic stress disorder on complicated grief. S. Nakajima, I. Masaya, S. Akemi, K. Takako. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012. V. 14 (2). P. 210–214. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.2/snakajima>.
8. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. K. Yaffe, E. Vittinghoff, K. Lindquist et al. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. V. 67 (6). P. 608–613. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.61>.
9. Boscarino J. A. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. *Psychosom. Med.* 2008. V. 70 (6). P. 668–676. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31817bccaf>.
10. Posttraumatic stress disorder in the world mental health surveys. K. C. Koenen, A. Ratanatharathorn, L. Ng et al. *Psychol. Med.* 2017. V. 47 (13). P. 2260–2274. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>. Epub 2017 Apr 7.
11. The epidemiology of DSM-5 posttraumatic stress disorder in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. R. B. Goldstein, S. M. Smith, S. P. Chou et al. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2016. V. 51 (8). P. 1137–1148. <https://doi.org/10.1007/s00127-016-1208-5>. Epub 2016 Apr 22.
12. Post-traumatic stress disorder. R. Yehuda, C. W. Hoge, A. C. McFarlane et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. V. 1. P. 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>.
13. The prevalence of depression and anxiety disorders in indigenous people of the Americas: a systematic review and meta-analysis. S. Kisely, K. K. Alichniewicz, E. B. Black et al. *J. Psychiatr Res.* 2017. V. 84. P. 137–152. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.032>. Epub 2016 Oct 1.
14. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. K. J. Ressler, S. Berretta, V. Y. Bolshakov et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2022. V. 18 (5). P. 273–288. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8>. Epub 2022 Mar 29.
15. Post-traumatic stress disorder (PTSD) statistics: 2023 (Update). Available from: https://cfah.org/ptsd-statistics/#Conclusion_Post_Traumatic_Stress_Disorder_Statistics.
16. Tolin D. F., Foa E. B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. *Psychol. Bull.* 2006. V. 132 (6). P. 959–992. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.959>.
17. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. L. M. Almli, N. Fani, A. K. Smith, K. J. Ressler. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2014. V. 17 (2). P. 355–370. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001090>.
18. Traumatic events and symptoms of post-traumatic stress disorder among Sudanese nationals, refugees and Ugandans in the West Nile. U. K. Karunakara, F. Neuner, M. Schauer et al. *Afr. Health Sci.* 2004. V. 4 (2). P. 83–93.
19. Posttraumatic stress disorder comorbidity and clinical implications in patients with severe mental illness. M. J. Álvarez, P. Roura, Q. Foguet et al. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2012. V. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318257cdf22012>.
20. Bonanno G. A. Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am. Psychol.* 2004. V. 59 (1). P. 20–28. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.1.20>.
21. Charney D. S. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am. Psychiatry.* 2004. V. 161 (2). P. 195–216. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.195>.
22. Ahmed A. S. Post-traumatic stress disorder, resilience and vulnerability. *Adv. Psychiatry Treat.* 2007. V. 13 (5). P. 369–375. Published online by Cambridge University Press: 02 January 2018.
23. The study of trauma: a historical overview. Ch. R. Figley, A. E. Ellis, T. T. Reuther, S. N. Gold. In book: Handbook of Trauma Psychology, V. 1. (P. 1–11). Publisher : Washington, DC: APA books, 2017. <https://doi.org/10.1037/0000019-001>.
24. Gersons B. P., Carlier Post-traumatic stress disorder: the history of a recent concept. *British journal of psychiatry: the journal of mental science.* 1993. V. 161 (6). P. 742–748. <https://doi.org/10.1192/bjp.161.6.742>.
25. The American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed). Washington, DC, 1980. 494 p.
26. The evolution of PTSD criteria across editions of DSM. C. S. North, A. M. Surís, R. P. Smith, R. V. King. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2016. V. 28. P. 197–208.
27. Pai A., Surís A. M., North C. S. *Behav. Sci.* 2017. V. 7 (1). P. 7. <https://doi.org/10.3390/bs7010007>.
28. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 11th Revision. Geneva : WHO, 2018. <https://icd.who.int/en>.

-
29. Stein M. B., Rothbaum B. O. 175 Years of progress in PTSD therapeutics: learning from the past. Published online: 1 Jun 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17080955>.
 30. Mohamed S., Rosenheck R. A. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: diagnostic- and symptom-guided drug selection. *J. Clin. Psychiatry*. 2008. P. 69. P. 959–965. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0611>.
 31. Psychological interventions for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder: a systematic review and meta-analysis. N. P. Roberts, P. A. Roberts, N. Jones, J. I. Bisson. *Clin. Psychol. Rev.* 2015. V. 38. P. 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.02.007>.
 32. Psychotherapy for military-related PTSD: a review of randomized clinical trials. M. M. Steenkamp, B. T. Litz, C. W. Hoge, C. R. Marmar. *JAMA*. 2015. V. 314. P. 489–500. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8370>.
 33. Efficacy of fifteen emerging interventions for the treatment of posttraumatic stress disorder: a systematic review. O. Metcalf, D. Forbes, A. Phelps et al. *J. Trauma Stress*. 2016. V. 29. P. 88–92. <https://doi.org/10.1002/jts.22070>.
 34. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 108–114. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012941>.
 35. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. D. Mehta, T. Klengel, K. N. Conneely et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. P. 8302–8307. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217750110>.
 36. Germain A. Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: where are we now? *Am. J. Psychiatry*. 2013. V. 170. P. 372–382. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040432>.
 37. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. S. A. Eraly, C. M. Nievergelt, A. X. Maihofer et al. *JAMA Psychiatry*. 2014. V. 71. P. 423–431. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4374>.
 38. Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines. A. Minassian, A. X. Maihofer, D. G. Baker et al. *JAMA Psychiatry*. 2015. V. 72. P. 979–986. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0922>.
 39. Smoller J. W. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2016. V. 41. P. 297–319. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>.
 40. National Institute for Health and Care Excellence. Post-traumatic stress disorder (NICE Quality Standard NG116) 2018 [Internet] c. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/evidence>.
 41. Australian Guidelines for the prevention and treatment of acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder. Phoenix Australia Centre for Posttraumatic Mental Health. National Health and Medical Research Council; Canberra, Australia, 2020.
 42. Veterans Health Administration, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of post-traumatic stress. Washington : Veterans Health Administration, Department of Defense, 2017.
 43. Clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults. American Psychological Association, Guideline Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults. 2017. Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline>.
 44. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder. A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. D. S. Baldwin, I. M. Anderson, D. J. Nutt et al. *J. Psychopharmacol.* 2014. V. 28 (5). P. 403–439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>.
 45. Treatment Guidelines for PTSD: a systematic review. A. Martin, M. Naunton, S. Kosari et al. *J. Clin. Med.* 2021. V. 10 (18). P. 4175. <https://doi.org/10.3390/jcm10184175>.
 46. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analyses to determine first-line treatments. D. Lee, C. Schnitzlein, J. Wolf et al. *Depress. Anxiety*. 2016. V. 33. P. 792–806. <https://doi.org/10.1002/da.22511>.
 47. Efficacy of Prolonged exposure therapy, sertraline hydrochloride, and their combination among combat veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. Sh. A. M. Rauch, H. M. Kim, C. Powell et al. *JAMA Psychiatry*. 2019. V. 76 (2). P. 117–126. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3412>.
 48. Residual symptoms of PTSD following sertraline plus enhanced medication management, sertraline plus PE, and PE plus placebo. J. C. Tripp, S. B. Norman, H. M. Kim et al. *Psychiatry Res.* 2020. V. 291. P. 113279. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113279>. Epub 2020 Jul 4.
 49. Merz J., Schwarzer G., Gerger H. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychotherapeutic, and combination treatments in adults with posttraumatic stress disorder: a network meta-analysis. *JAMA*. 2019. V. 76 (9). P. 904–913. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0951>.
 50. Doubly randomized preference trial of prolonged exposure versus sertraline for treatment of PTSD. L. A. Zoellner, P. P. Roy-Byrne, M. Mavissakalian, N. C. Feeny. *Am. J. Psychiatry*. 2019. V. 176 (4). P. 287–296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17090995>. Epub 2018 Oct 19.
-

-
51. Sonis J., Cook J. M. Medication versus trauma-focused psychotherapy for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019. V. 282. P. 112637. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112637>. Epub 2019 Oct 24.
 52. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. Ghazi I. Al Jowf, Ziyad T. Ahmed, Rick A. Reijnders et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24 (6). P. 5238. <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>.
 53. Exploring the relationship between the gut microbiome and mental health outcomes in a posttraumatic stress disorder cohort relative to trauma-exposed controls. Malan-Muller Stefanie, Valles-Colomer Mireia, Foxx Christine L. et al. *European Neuropsychopharmacology.* V. 56. P. 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.11.009>.
 54. Psychological and pharmacological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review update. V. Forman-Hoffman, Middleton J. C. , C. Feltner et al. Comparative effectiveness review No. 207. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 May. Report No.: 18-EHC011-EFReport No.: 2018-SR-01.
 55. Effective treatments for PTSD, Third Edition: International Society for Traumatic Stress Studies. D. Forbes, J. Bisson, C. Monson, L. Berliner. Guilford Press; Chicago, IL, USA, 2020.
 56. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. M. A. Katzman, P. Bleau, P. Blier et al. *BMC Psychiatry.* 2014. V. 14 (Suppl 1. P. S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>.
 57. Characterizing the effects of sertraline in post-traumatic stress disorder. J. R. Davidson, L. R. Landerman, G. M. Farfel, C. M. Clary. *Psychol. Med.* 2002. V. 32. P. 661–670. <https://doi.org/10.1017/S0033291702005469>.
 58. Quality of life and posttraumatic stress disorder: a pilot study assessing changes in SF-36 scores before and after treatment in a placebo-controlled trial 68 of fluoxetine. M. L. Malik, K. M. Connor, S. M. Sutherland et al. *J. Trauma Stress.* 1999. V. 12. P. 387–393. First published. 2005. <https://doi.org/10.1023/A:1024745030140>.
 59. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. B. V. Watts, P. P. Schnurr, L. Mayo et al. *J. Clin. Psychiatry.* 2013. V. 74 (6). P. e541–550. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08225>.
 60. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. M. Hoskins, J. Pearce, A. Bethell et al. *Br. J. Psychiatry.* 2015. V. 206 (2). P. 93–100. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>. Published online by Cambridge University Press: 02 January 2018.
 61. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. A. Cipriani, T. Williams, A. Nikolakopoulou et al. *Psychol. Med.* 2018. V. 48 (12). P. 1975–1984. <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>.
 62. Documento Elaborado por el Dr. Jonathan Bisson. Universidad de Cardiff C&VTSS. PTSD prescribing algorithm. V2 – 30 May 2019. <https://www.acet.cl/wp-content/uploads/2019/11/PTSD-Prescribing-Algorithm-V2-30-May-2019.pdf>.
 63. Khouzam H. R. Posttraumatic stress disorder: the pharmacological treatment plan. Volume 53 - Issue 9 - September 2013. <https://www.consultant360.com/articles/posttraumatic-stress-disorder-pharmacological-treatment-plan>.
 64. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. T. R. Kosten, J. B. Frank, E. Dan et al. *J. Nerv. Ment.* 1991. V. 179 (6). P. 366–670. <https://doi.org/10.1097/00005053-199106000-00011>.
 65. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. J. Davidson, H. Kudler, R. Smith et al. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1990. V. 47 (3). P. 259–266. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810150059010>.
 66. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. C. Reist, C. D. Kauffmann, R. J. Haier et al. *Am. J. Psychiatry.* 1989. V. 146 (4). P. 513–516. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.4.513>.
 67. Puetz T. V., Youngstedt Sh. D., Herring M. P. Effects of pharmacotherapy on combat-related PTSD, anxiety, and depression: a systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One.* 2015. V. 10 (5). P. e0126529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126529>. eCollection 2015.
 68. Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder with a novel psychotropic. R. J. Katz, M. H. Lott, P. Arbus et al. *Anxiety.* 1994–1995. V. 1. P. 169–174. <https://doi.org/10.1002/anxi.3070010404>.
 69. Stein M. B., Kline N. A., Matloff J. C. Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry.* 2002. V. 159. P. 1777–1779.
 70. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. J. H. Krystal, R. A. Rosenheck, J. A. Cramer et al. *JAMA.* 2011. V. 306. P. 493–502.
 71. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled trial. G. Villarreal, M. B. Hamner, J. M. Cañive et al. *Am. J. Psychiatry.* 2016. V. 173 (12). P. 1205–1212. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070967>.
-

-
72. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder. L. L. Davis, J. R.T. Davidson, L. C. Ward et al. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. V. 28 (1). P. 84–88. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e-318160f83b>.
73. Topamax (topiramate) [package insert] Titusville (NJ): Janssen Pharmaceuticals; 2012.
74. Lamictal (lamotrigine) [package insert] Research Triangle Park (NC): GlaxoSmithKline; 2015.
75. Depakote (divalproex sodium) [package insert] North Chicago: AbbVie Inc; 2017.
76. Posttraumatic stress disorder field trial: evaluation of PTSD construct criteria a through. E. D. Kilpatrick, H. Resnick, J. Freedy et al. In: Widiger T, Frances. A, Pincus H, et al., editors. *DSM-IV Sourcebook*. Washington : American Psychiatric Press, 1994
77. Position paper for the treatment of nightmare disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine Position Paper. T. I. Morgenthaler, S. Auerbach, K. R. Casey et al. *J. Clin. Sleep Med.* 2018. V. 14 (6). P. 1041–1055. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7178>.
78. Sjostrom N., Waern M., Hetta J. Nightmares and sleep disturbances in relation to suicidality in suicide attempters. *Sleep.* 2007. V. 30. P. 91–95. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.1.91>.
79. Spoomaker V., Montgomery P. Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: Secondary symptom or core feature? *Sleep Med. Rev.* 2008. V. 12. P. 169–184. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.08.008>.
80. A review of interventions for treatment-resistant posttraumatic stress disorder. C. Katz, M. Stein, J. Richardson et al. *Different Views of Anxiety Disorders*. IntechOpen; London, UK, 2011.
81. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine, 2014.
82. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. M. A. Raskind, E. R. Peskind, D. J. Hoff et al. *Biol. Psychiatry.* 2007. V. 61. P. 928–934.
83. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan. M. A. Raskind, K. Peterson, T. Williams et al. *Am. J. Psychiatry.* 2013. V. 170 (9). P. 1003–1010. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081133>.
84. Meta-analysis of the efficacy and safety of prazosin versus placebo for the treatment of nightmares and sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder. K. George, L. Kebejian, L. Ruth et al. *J. Trauma Dissociation Off. J. Int. Soc. Study Dissociation (ISSD)*. 2016. V. 17. P. 494–510. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1141150>.
85. Prazosin for treating sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. D. Khachatryan, D. Groll, L. Booi et al. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2016. V. 39. P. 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.10.007>.
86. Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of prazosin trials. D. D. Berardis, S. Marini, N. Serroni et al. *Curr. Drug Targets.* 2015. V. 16. P. 1094–1106. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150506114108>.
87. Khazaie H., Nasouri M., Ghadami M. Prazosin for trauma nightmares and sleep disturbances in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Iran. J. Psychiatry Behav. Sci.* 2016. V. 10. P. e2603. <https://doi.org/10.17795/ijpbs-2603>.
88. Trial of prazosin for post-traumatic stress disorder in military veterans. M. A. Raskind, E. R. Peskind, B. Chow et al. *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 378. P. 508–518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507598>.
89. Ressler K. Alpha-adrenergic receptors in PTSD—failure or time for precision medicine? *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 378. P. 575–576. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1716724>.
90. Comparative meta-analysis of prazosin and imagery rehearsal therapy for nightmare frequency, sleep quality, and posttraumatic stress. G. Seda, M. Sanchez-Ortuno, C. Welsh et al. *J. Clin. Sleep Med.* 2015. V. 11. P. 11–22. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4354>.
91. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. M. A. Raskind, E. R. Peskind, E. D. Kanter et al. *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160 (2). P. 371–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.371>.
92. Pharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder among privately insured Americans. I. Harpaz-Rotem, R. A. Rosenheck, S. Mohamed, R. A. Desai. *Psychiatr Serv.* 2008. V. 59 (10). P. 1184–1190. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.59.10.1184>.
93. Declining benzodiazepine use in veterans with posttraumatic stress disorder. B. C. Lund, N. C. Bernardy, B. Alexander, M. J. Friedman. *J. Clin. Psychiatry.* 2012. V. 73 (03). P. 292–296. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06775>.
94. Nappi C. M., Drummond S. P. A., Hall J. M. H. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence. *Neuropharmacology.* 2012. V. 62 (2). P. 576–585. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.029>.
95. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. P. Braun, D. Greenberg, H. Dasberg, B. Lerer. *J. Clin. Psychiatry.* 1990. V. 51 (6). P. 236–238.
-

-
96. 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. V. 38 (9). P. 1395–1399. <https://doi.org/10.1345/aph.1E043>.
 97. Van der Bijl P., Roelofse J. A. Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1991. V. 49 (5). P. 519–523. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(91\)90180-t](https://doi.org/10.1016/0278-2391(91)90180-t).
 98. Higgitt A., Fonagy P., Lader M. The natural history of tolerance to the benzodiazepines. *Psychol. Med. Monogr. Suppl.* 1988. V. 13. P. 1–55. <https://doi.org/10.1017/S0264180100000412>.
 99. Sellers E. M. Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepines. *Can. Med. Assoc. J.* 1978. V. 118 (2). P. 1533–1538.
 100. Nutt D. J., Stahl S. M. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J. Psychopharmacol.* 2010. V. 24 (11). P. 1601–1612. <https://doi.org/10.1177/0269881109106927>.
 101. Eszopiclone for the treatment of posttraumatic stress disorder and associated insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. M. H. Pollack, E. A. Hoge, J. J. Worthington et al. *J. Clin. Psychiatry.* 2011. V. 72 (7). P. 892–897. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05607gry>.
 102. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. T. C. Neylan, T. J. Metzler, F. B. Schoenfeld et al. *J. Traum and Stress.* 2001. V. 14. P. 461–467.
 103. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. C. R. Marmar, F. Schoenfeld, D. S. Weiss et al. *J. Clin. Psychiatry.* 1996. V. 57 (suppl. 8). P. 66–70.
 104. Lipinska G., Baldwin D. S., Thomas K. G. F. Pharmacology for sleep disturbance in PTSD. *Hum. Psychopharmacol.* 2016. V. 31 (2). P. 156–163. <https://doi.org/10.1002/hup.2522>.
 105. Combined mirtazapine and SSRI treatment of PTSD: a placebo-controlled trial. F. R. Schneier, R. Campeas, J. Carcamo et al. *Depress anxiety.* 2015. V. 32 (8). P. 570–579. <https://doi.org/10.1002/da.22384>.

знань щодо нейрофізіології ПТСР.

Т. А. Бухтіарова, С. О. Мисливець, С. С. Таніна, О. Є. Ядловський **Фармакотерапія посттравматичного стресового розладу (огляд літератури)**

В огляді надано обґрунтування значущості посттравматичного стресового розладу (ПТСР) як важливої медико-соціальної проблеми, розглянуто еволюцію ПТСР у діагностичних і статистичних посібниках із психічних розладів і сучасні підходи до лікування.

Проаналізовані видані/оновлені протягом останніх 10 років керівництва з менеджменту ПТСР, а також інформація з ресурсів MEDLINE, PubMed, Web of Science з акцентом на фармакотерапію, розглянута сучасна доказова база переваг психотерапії над фармакотерапією (і навпаки) з позицій доказової медицини, охарактеризовані основні групи застосовуваних лікарських засобів (антидепресанти, атипіві антипсихотики, стабілізатори настрою та інші).

Окремо детально розглянуті підходи до фармакотерапії розладів сну, зокрема нічних кошмарів.

На підставі аналізу опрацьованих джерел інформації зроблено висновок про те, що місце фармакотерапії в лікуванні ПТСР остаточно не визначене через суттєві прогалини в доказовій базі ефективності та безпеки застосовуваних лікарських засобів.

В умовах експоненціального зростання частоти виникнення ПТСР й обмеженого успіху його терапії вкрай актуальними стають дослідження з розширення доказової бази ефективності та безпеки вже застосовуваних препаратів і нових представників антидепресантів, антипсихотиків, стабілізаторів настрою та інших засобів фармакологічних груп.

У даній статті представлено огляд розробки раціональних індивідуалізованих підходів до комплексного лікування ПТСР, створення нових препаратів із застосуванням розширених знань про нейрофізіологію ПТСР та розробку надійних біомаркерів для їхньої діагностики та контролю лікування.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, фармакотерапія, керівництва з менеджменту

Т. А. Bukhtiarova, S. O. Myslevets, S. S. Tanina, O. E. Yadlovskiy **Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (literature review)**

The review provides substantiation for the significance of PTSD as an important medical and social problem, the evolution of PTSD in diagnostic and statistical manuals on mental disorders and modern approaches of their treatment is considered.

With an emphasis on pharmacotherapy PTSD management guidelines published/updated over the past 10 years and also information from MEDLINE, PubMed, Web of Science were analyzed, the modern evidence base of the advantages of psychotherapy over pharmacotherapy (and vice versa) was considered, and the

main groups of drugs used (antidepressants, atypical antipsychotics, mood stabilizers, and others) were characterized from the standpoint of evidence-based medicine.

Separately approaches to the pharmacotherapy of sleep disorders, including nightmares, were considered in details.

Based on the analysis of the studied information sources, it was concluded that the place of pharmacotherapy in the treatment of PTSD has not been definitively determined due to significant gaps in the evidence base of the effectiveness and safety of used drugs.

In conditions of an exponential increase of PTSD frequency with limited success in its therapy, studies on expanding the evidence base of the effectiveness and safety of already used drugs and new representatives of antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers and medicines of other pharmacological groups are becoming extremely relevant.

Present article provides overview concerning development of rational individualized approaches to the complex treatment of PTSD, creation of new drugs using enhances knowledge about the neurophysiology of PTSD, and development of reliable biomarkers for their diagnosis and control of treatment.

Key words: post-traumatic stress disorder, pharmacotherapy, management guidelines

Надійшла: 15 жовтня 2024 р.

Прийнята до друку: 19 лютого 2025 р.

Контактна особа: Бухтіарова Т. А., член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.