

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

Дисрегуляція моноамінергічних систем як об'єкт цільової терапії ПТСР. Частина 2: останні тренди в сфері фармакологічної корекції катехоламінергічної дисфункції

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

*Ключові слова: посттравматичний
стресовий розлад, катехоламінергічна
дисфункція, празозин, доксазозин,
клонідин, пропранолол, ребокситин,
атомоксетин, метилфенідат, L-DOPA,
кветіапін, аригіпразол, брексіпіпразол*

Для опосередкування адаптивних реакцій на гострі стресові фактори симпатична нервова система стимулює вивільнення катехоламінів – групи моноамінергічних нейромедіаторів, до яких належать адреналін (Ad), норадреналін (NE) і дофамін (DA). Активація та дисрегуляція норадренергічних (NEergic) і дофамінергічних (DAergic) ланцюгів у центральній нервовій системі (ЦНС) асоціюється з розвитком довгострокових симптомів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [1–2]. Стрес-чутливі нейромедіатори, зокрема NE і DA, які вивільняються під час емоційного збудження, посилюють консолідацію пам'яті про страх [3–5]. З надмірною активацією рецепторів NE (NER) у мигдалині, гіпокампі, гіпоталамусі, стріатумі та префронтальній корі (PFC) пов'язують флешбеки та нічні кошмари, які часто переживають особи зі стійкими симптомами ПТСР [6–7]. Обумовлення страху реалізується за участю DA в низці ділянок мозку, включаючи мигдалину, прилегле ядро (NAc), вен-

тральну тегментальну ділянку (VTA) та медіальну префронтальну кору (mPFC) [8–10]. З гіперактивністю DAergic системи в людини, яка зазнала стресу, асоціюються такі симптоми ПТСР, як неспокій, нічні кошмари, спогади про страх та імпульсивність [11]. Встановлено, що DAergic активність може сприяти змінам пам'яті та інших когнітивних функцій, ангедонії та гіпервігілантності, які спостерігаються в пацієнтів з ПТСР [12–13].

Таким чином, з позицій сучасних знань, вважається, що NEergic та DAergic дисрегуляція відіграють важливу роль у патофізіології ПТСР, а маніпуляції з ними призводять до зміни поведінкових реакцій на стрес [14–16]. Це робить зазначені системи привабливими об'єктами фармако-терапії ПТСР і обґрунтовує потенційну корисність специфічно спрямованих на NEergic та DAergic системи лікарських засобів у лікуванні пацієнтів, які пережили психологічну травму [17].

Мета дослідження – збір, аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо місця та ролі NEergic і DAergic систем у патогенезі ПТСР та актуальних розробок у сфері пошуку засобів фармако-терапії цього патологічного стану.

© Ядловський О. Є., Мисливець С. О., Таніна С. С., Бухтіарова Т. А., 2026

Матеріали та методи. Інформаційно-аналітичне дослідження наукових публікацій із ресурсів Internet (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank).

Результати та їх обговорення. *ПТСР і норадренергічна дисфункція.* Наразі доведено, що симптоми ПТСР, включаючи тривожні думки та спогади, флешбеки, гіперзбудження та порушення сну, пов'язані з гіперактивністю симпатичної нервової системи, посиленням відтоку NE або підвищеною чутливістю рецепторів. На важливу роль NAergic дисрегуляції в патофізіології ПТСР вказують дані численних фундаментальних і клінічних досліджень, зокрема щодо підвищення рівня NE в спинномозковій рідині, яке корелює з оцінками тяжкості ПТСР [18] та іншими показниками порушення регуляції NAergic тону при цьому патологічному стані [14]. Наразі NAergic систему розглядають як центральну модифіковану ланку в мережі задіяних у реакції на стрес взаємопов'язаних мозкових структур із центром нейрохімічного руху в синій плямі – підкірковому ядрі головного мозку з безліччю взаємозв'язків із мигдалиною, чутливим ядром трійчастого нерва та лімбічними ядрами. Саме з цього ядра походить переважна більшість нейронів, які використовують NE як нейромедіатор.

Описано численні шляхи, за допомогою яких чутливість і реактивність NAergic системи можуть бути змінені в разі ПТСР, що може зумовлювати гетерогенність нейробиологічних процесів при ПТСР у різних клінічно схожих осіб [14]. Висловлено гіпотезу про те, що посилення NAergic передачі сигналів сприяє патофізіології ПТСР та може відображати тривале порушення регуляції NAergic системи мозку після травми

[14]. На експериментальній моделі ПТСР отримані дані щодо зв'язку між проявами гіперзбудження та підвищенням NAergic активності мигдалини [19]. Дослідження з оцінки NAergic активності мозку за ПТСР підтвердили посилення пресинаптичного відтоку NE з опосередкованим посиленням постсинаптичної чутливості або загальної реакції на NE [18, 20–21]. На підвищення реактивності також вказує непропорційна різниця між загостренням поведінкових симптомів і фармакологічно спровокованим вивільненням NE в осіб із ПТСР [14, 20].

NEergic сигналізація як цільова мішень фармакотерапії ПТСР. Можливість підвищеної чутливості мозку до NE через постсинаптичний α_1 -адренорецептор (α_1 AR) підтверджується дослідженнями, які демонструють ефективність антагоніста α_1 AR празозину в лікуванні симптомів ПТСР, зокрема нічних кошмарів і симптомів гіперзбудження [22–23]. У патогенезі ПТСР задіяні й пресинаптичні α_2 -адренорецептори (α_2 AR), інгібування яких призводить до підвищення синаптичних рівнів NE. NE, що вивільняється бета-адренергічною системою, також може посилити пов'язані з емоційними переживаннями спогади та прояви страху після травми [17, 24–25].

З'являються дані про прямий вплив травми на стрес-реактивність [26–28]. Зокрема, досліджено питання про зв'язок між вивільненням NE та реактивністю мозку на NE і варіаціями прояву симптомів ПТСР серед осіб, які пережили травматичну подію [29], що узгоджується з підвищеною реакцією ЦНС на NEergic сигнали в осіб з історією травматичного впливу в анамнезі.

NEergic нейрональна передача сигналів значною мірою контролюється

транспортером NE (NET), який належить до сімейства хлоридно-натрієвих транспортерів нейромедіаторів [30]. NET має найвищу концентрацію в синій плямі й нижчу в кортикальних і підкіркових областях, включаючи лобову кору, гіпокамп, мигдалину, таламус і кору мозочка [31], і забезпечує швидкий кліренс NE із синаптичної щілини та підтримує зберігання NE в пресинаптичних NEergic нейронах [32–33]. NE з синьої плями бере участь у модулюванні кодування, консолідації та реверсії пам'яті на рівні гіпокампа [34]. Показано, що знижений NET у гіпокампі підтримує високий рівень NE в синапсі, що може посилити консолідацію пам'яті про травму та призвести до збільшення шансів повторного переживання травматичної події при нагадуванні. Покращання сигналізації NE може також двоспрямовано модулювати функції mPFC. Водночас вхідний сигнал із синьої плями до mPFC забезпечує важливі когнітивні функції, такі як когнітивна гнучкість і зміщення уваги [35–37]. Більшість аксонів NE у PFC мають нерозпізнану латентну здатність посилювати синтез і відновлення NE [38], що може бути важливим механізмом адаптації до стресу. Враховуючи, що зворотне захоплення NE після його вивільнення припиняє нейронний сигнал, знижене зворотне захоплення призводить до високих концентрацій синаптичного NE та може призвести до посилення тонічного збудження нейронів NE в синій плямі, що зазвичай призводить до стану гіперзбудження, у якому фазова активність цих нейронів є утрудненою [39]. У пацієнтів із ПТСР доступність NET у синій плямі незалежно позитивно пов'язана з симптомами тривожного збудження, зокрема гіперпильністю [40], що розглядають як свідчення більшої специфіч-

ності зв'язку між наявністю NET у синій плямі та гіпервігілантністю в осіб із ПТСР. Такий підхід до зв'язку асоціацій мозок-фенотип забезпечує більш детальне розуміння того, як нейробіологічні фактори, які пов'язані з ПТСР, можуть бути пов'язані з фенотиповою гетерогенністю цього розладу.

З поліморфізмом промотора гена SLC6A2, що кодує NET, пов'язують панічний розлад і симптоми тривожного збудження в разі ПТСР [41–42]. Дослідження з визначення змін експресії гена NET у синій плямі на тваринній моделі травматичного стресу продемонстрували значні варіації в реакції різних тварин [43]. Через кілька тижнів після одноразового впливу приблизно половина тварин мала вищу експресію гена NET у синій плямі. В іншій половині тварин експресія мРНК NET була подібною або нижчою, ніж у контрольній групі без стресу. Водночас у підгрупі з низькою відповіддю мРНК NET мало місце гіперметилування специфічної промоторної області на гені SCL6A2 порівняно з таким у підгрупі з високою відповіддю або контрольній групі без стресу. Вважають, що підвищення рівнів мРНК і білка NET в синій плямі гризунів і проєкційних областях гіпокампа, лобової кори та мигдалини за хронічного соціального стресу може призвести до зниження рівня NE в синапсах [44].

Висловлене припущення про опосередкування індукції NET активацією осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА). Встановлено, що лікування щурів кортикостероном протягом 21 дня імітує цей ефект і підвищує рівні мРНК та білка NET у синій плямі, а також рівні білка NET у гіпокампі, лобовій корі та мигдалині [45]. Незважаючи на значне підвищення мРНК NET у синій плямі багатьох тварин,

рівні білка NET у цільовій області вентрального гіпокампа не були підвищені, а фактично були нижчими, ніж у контрольній групі без стресу [43]. Отримано свідчення зв'язку ПТСР із епігенетичними змінами метилювання ДНК в ряді локусів [46]. Гіперметилювання сегмента промотора SCL6A2 людини спостерігалось в пацієнтів із синдромом дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) порівняно зі здоровими особами контрольної групи [47]. У цих пацієнтів ПЕТ-аналіз показав негативну кореляцію між метилюванням CpG-острівця і розподілом NET у таламусі, синій плямі і ядрі шва. Метилювання кількох ділянок у цьому регіоні було пов'язане зі зменшенням симптомів гіперактивності й імпульсивності [43, 47]. За відсутності гіперметилювання промотора SCL6A2 спостерігалася потужна індукція експресії мРНК NET, яка може призвести до посилення кліренсу NE. Водночас виявлена варіабельність викликаних стресом змін експресії гена NET може складати основу механізмів сприйнятливості або стійкості викликаних травматичним стресом нейропсихіатричних симптомів, особливо підвищеного збудження. Важливо, що зміни експресії NET можуть впливати не тільки на збудження, а й на сприйнятливості до алкоголю та наркотиків і розвиток залежності у хворих на ПТСР. Відомо, що кокаїн зв'язується не лише з транспортером дофаміну (DAT), а й із NET. Опосередкований вплив кокаїну на NEergic ланцюги, що походять із ядер стовбура мозку, зокрема з синьої плями, може зумовлювати подібну до тривоги поведінку, яка спостерігається під час утримання від кокаїну та спричиненого стресом рецидиву вживання кокаїну. Стимуляція локомоторної системи кокаїном або амфетаміном

спричинює гіперреактивність мишей із нокаутом NET [48].

Вищевикладене свідчить на користь подальших досліджень механізмів, за допомогою яких модулюється реакція мозку на NE після травми, що дозволить знайти нові стратегії як для профілактики, так і для лікування ПТСР і коморбідної залежності. Наразі увага дослідників зосереджена на оцінці ролі та визначенні місця низки NEergic лікарських засобів у цільовій терапії ПТСР.

Антагоністи α_1 AR у цільовій терапії NEergic дисфункції при ПТСР. Характерними ознаками ПТСР, які важко піддаються лікуванню, є нічні кошмари та порушення відновного сну [49]. Вважають, що вони потенціюють ПТСР через асоціації з депресією, підвищеною тривожністю, нестабільним настроєм і посиленням інших симптомів ПТСР [50]. Виявлений зв'язок між підвищеною активністю NE в ЦНС та виникненням нічних кошмарів і безсоння в разі ПТСР [51] обґрунтовує застосування засобів, які послаблюють підвищену NEergic передачу сигналів. Серед них найбільшу увагу тепер приділено антагоністу α_1 AR празозину, який включено до низки рекомендацій із менеджменту ПТСР у частині лікування нічних кошмарів та інших порушень сну [51–54]. Не зважаючи на те, що празозин продемонстрував ефективність у разі нічних симптомів ПТСР у ветеранів у серії невеликих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [55–57], дебаати щодо доцільності його застосування з цією метою й досі тривають, у першу чергу через притаманні празозину недоліки: короткий період напіввиведення та коротку тривалість дії, що потребує багаторазового використання протягом доби; виникнення кошмарів у другій половині

нормального сну та зменшення прихильності до лікування внаслідок вірогідного зникнення позитивних ефектів через 2–3 год; наявність ненавмисних гіпотензивних та інших побічних реакцій [58–59]. Водночас порівняльні дослідження ефективності та переносимості празозину й альтернативних препаратів (наприклад, антипсихотика кветіапіну) за нічних симптомів ПТСП показали їхню однакову ефективність при кращій переносимості кветіапіну [60]. Цікаво, що, не дивлячись на негативні результати окремих випробувань празозину за ПТСП [61–62], зведені оцінки окремих мета-аналізів залишалися статистично значущими щодо позитивного впливу празозину на порушення сну ПТСП загалом [63–64]. Зазначене обґрунтовує подальшу клінічну розробку празозину для визначення його місця в стратегіях лікування ПТСП. У реєстрі клінічних випробувань США було зареєстровано дев'ятнадцять клінічних випробувань празозину (NCT01637584, NCT00532493, NCT03539614, NCT03997864, NCT00393874, NCT02199652, NCT01518972, NCT00174551, NCT02322047, NCT00108420, NCT02226367, NCT02382848, NCT00744055, NCT00202449, NCT00183430, NCT02965027, NCT00890643, NCT00990106, NCT03045016), з яких чотирнадцять завершено (зокрема й дванадцять із результатами), два припинено. Дослідження переважно спрямовані на оцінку ефективності празозину в лікуванні нічних кошмарів, його здатності до купірування суїцидальних думок, а також ефективності в лікуванні коморбідної з ПТСП алкогольної залежності як у вигляді монотерапії, так і в комплексі з техніками та методами психотерапії.

Серед інших антагоністів α_1 AR найбільша увага наразі прикута до доксазозину як засобу лікування пов'язаних із ПТСП нічних кошмарів. Доксазозин має найдовший період напіввиведення, що певною мірою нівелює недоліки інших препаратів цієї терапевтичної групи [65–66], тому вважають, що застосування доксазозину для лікування ПТСП може призвести до більшої ефективності та кращої прихильності до лікування [67]. Два пілотних дослідження (включаючи відкрите дослідження та невелике рандомізоване дослідження з 16-денним періодом лікування з перехресним дизайном) і один ретроспективний огляд показують, що доксазозин може бути ефективним як у разі пов'язаних з ПТСП розладами сну, так і в разі ПТСП загалом [66, 68–69]. Зокрема, результати ретроспективного огляду даних щодо застосування доксазозину для лікування кошмарів в учасників із ПТСП або з пограничним розладом особистості продемонстрували значне й клінічно значуще зниження частоти посттравматичних кошмарів незалежно від діагнозу [69]. Крім того, із тридцяти одного учасника, які завершили 12-тижневий курс лікування доксазозином, 25 % зазнали повної ремісії травматичних кошмарів за оцінкою тривожних снів CAPS-IV. Успішність доксазозину негайного вивільнення в разі пов'язаних з ПТСП нічними кошмарами обґрунтували продовження досліджень використання доксазозину як альтернативи празозину [70]. Те саме стосується й доксазозину пролонгованого вивільнення. Отримані дані про перевагу доксазозину над плацебо щодо кошмарів, розладів сну та загальних клінічних симптомів ПТСП за відсутності проблем із переносимістю в цільовій дозі [68, 71]. У базі ClinicalTrials.gov

zareestrovano p'ять klinichnih випробувань доксазозину (NCT05360953, NCT02308202, NCT02500602, NCT03339258, NCT01959022), три завершено, зокрема й одне з результатами.

Агоністи α_2 AR у цільовій терапії NEergic дисфункції при ПТСР. Попередні дослідження показали, що пацієнти з ПТСР демонструють підвищену реакцію NEergic системи та змінену чутливість пресинаптичних рецепторів α_2 AR, що сприяє появі симптомів збудження, таких як гіпернастороженість і безсоння [20]. Зазначене зумовило припущення про корисність у лікуванні пов'язаних із ПТСР розладів сну та інших симптомів ПТСР агоністів α_2 AR, зокрема клонідину [72–73].

α_2 AR пов'язаний із G-білками, Go та Gi [72]. Останній пригнічує аденілілциклазу й активує відкриття калієвого каналу, що викликає гіперполяризацію. Зв'язування клонідину з α_2 AR викликає структурні зміни в альфа-субодиниці G-білка, зменшуючи його спорідненість до глюкозо-1-дифосфату (GDP). Альфа-субодиниця дисоціюється від інших субодиниць і зв'язується з ефектором. Наявні докази того, що цей ефект у синій плямі може бути пов'язаний із гіпнотичною дією клонідину [72], зменшенням передачі сигналів болю до хребта [74] та полегшенням симптомів тривоги й покращанням настрою [75]. Клонідин також може впливати на регулятори артеріального тиску у вентромедіальній і рострально-вентролатеральній ділянках довгастого мозку. На відміну від празозину, клонідин діє переважно центрально, пригнічуючи вивільнення NE [76]. У низці досліджень продемонстровано залежний від дози ефект клонідину на швидку та повільну фази сну [77] і покращання консолідації пам'яті [75, 78–80].

Систематичний огляд ефективності клонідину в лікуванні пов'язаних із ПТСР розладів сну та інших симптомів показав, що хоча клонідин і може мати сприятливий вплив на якість і тривалість сну, зменшення кошмарів і загальну тяжкість симптомів ПТСР у дорослих, доказів наразі недостатньо [73, 81]. Неможливість зробити тверді висновки зумовлена неоднорідністю дизайну досліджень, відсутністю компараторів і недостатністю даних із визначення оптимальної дози клонідину для лікування пов'язаних із ПТСР розладів сну. Крім того, досі існує невизначеність щодо переваги клонідину над іншими методами лікування ПТСР, зокрема з використанням антиадренергічних препаратів (празозину, теразозину, доксазозину), хоча й повідомлено про більшу частоту успішного лікування клонідином пов'язаних з ПТСР нічних кошмарів, ніж празозином, не зважаючи на те, що різниця й не була статистично значущою [82]. Водночас мета-аналіз двох обсерваційних досліджень не виявив жодних суттєвих відмінностей між клонідином та антиадренергічними препаратами щодо лікування кошмарів [73]. Не зважаючи на це, дослідники схиляються до висновку про ефективність клонідину в зменшенні кошмарів [82–83]. Таким чином, місце клонідину в лікуванні пов'язаних із ПТСР розладів сну та інших симптомів залишається невизначеним, що підкреслює необхідність проведення подальших рандомізованих клінічних випробувань з акцентом на уточнення безпеки та переносимості клонідину у хворих з ПТСР, особливо в групі з ризиком побічних реакцій.

Цікавим напрямом досліджень може стати також використання клонідину в поєднанні зі специфічною для ПТСР психотерапією, зокрема

десенситизацією руху очей [84]. Відправною точкою для проведення таких досліджень є раніше отримані дані щодо підвищення ефективності лікування празозином у поєднанні з психотерапією [57]. Зважаючи на попередні докази впливу клонідину на консолідацію пам'яті, доцільним також вважається дослідження клонідину й у цьому напрямі [79, 85]. У реєстрі клінічних випробувань США зареєстровано лише два дослідження клонідину (NCT05360953, NCT04877093). Рандомізоване контрольоване дослідження з паралельним дизайном NCT05360953 (фаза II) має на меті перевірку гіпотези щодо здатності перорального клонідину протягом десятитижневої фази втручання полегшувати нічні кошмари (первинний результат), інші симптоми ПТСР та психопатологію (вторинні результати) більшою мірою, ніж плацебо. Аналогічну мету має й дослідження NCT04877093 (фаза III) з оцінки здатності клонідину покращувати симптоми ПТСР у ветеранів, включаючи денну, нічну поведінку та поведінку, яка пов'язана зі сном.

Бета-адренергічні препарати. Відомо, що NE, який вивільняється бета-адренергічною системою під дією травми, може посилити пов'язані з емоційними переживаннями спогади та відчуття страху [17, 24–25]. Це склало підґрунтя для дослідження конкурентного антагоніста β -адренорецепторів (β AR) пропранололу [86] за новим призначенням, зокрема з метою стирання або гасіння спогадів про травму в пацієнтів із ПТСР, та як засобу запобігання розвитку ПТСР після травматичної події [87]. Узагальнені в звіті Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [88] результати свідчать про те, що пропранолол зменшував тяжкість симптомів ПТСР за введення до реактивації пам'яті про травму, знижував

фізіологічні реакції (частоту серцевих скорочень, провідність шкіри, кров'яний тиск) під час реактивації пам'яті про травму та покращував показники когнітивної функції в групі з діагнозом ПТСР порівняно з групою плацебо. Щодо ефективності пропранололу як профілактичного засобу, то включені до дослідження результати не продемонстрували корисність щодо частоти та тяжкості симптомів ПТСР порівняно з особами, що не отримували лікування або отримували плацебо. У двох включених до аналізу первинних випробуваннях із дослідження безпеки пропранололу [89–90] не було виявлено статистично значущих відмінностей ризику побічних ефектів. Не зважаючи на відсутність даних довгострокових спостережень, неясне клінічне значення результатів, зроблено висновок щодо доцільності подальших досліджень із більш надійною методологією та спрямованістю на поточні джерела невизначеності. У базі ClinicalTrials.gov зареєстровано 19 клінічних випробувань ефективності та безпеки застосування пропранололу (як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з психотерапією) для профілактики та лікування ПТСР (NCT00597389, NCT00648375, NCT00645450, NCT00611871, NCT01055171, NCT01239173, NCT01713556, NCT00465608, NCT05189977, NCT04921982, NCT02789982). Шість випробувань завершено (одне з результатами), три випробування достроково припинені.

Інгібітори NET. Хронічний стрес часто змінює рівень моноамінів у мозку і зазвичай призводить до порушення регуляції стресових ланцюгів [91]. Показано, що введення препаратів, які інгібують зворотне захоплення NE шляхом блокади NET, чинить анксиолітичний ефект, безпосередньо

впливаючи на функцію симпатичної нервової системи [92].

NET, разом з іншими транспортерами моноамінів, є мішенями багатьох антидепресантів і рекреаційних наркотиків та розглядаються як альтернативне або допоміжне до традиційних антидепресантів (селективні інгібітори зворотного захоплення 5-НТ, інгібітори зворотного захоплення 5-НТ/NE) лікування. Завдяки цілеспрямованій дії на NE, інгібітори NET можуть бути особливо корисними в осіб, які не повністю реагують на ліки, що переважно модулюють рівень 5-НТ.

Наразі інгібітори NET показали багатообіцяючі результати в лікуванні певних тривожних розладів, зокрема щодо полегшення таких симптомів, як надмірне занепокоєння, неспокій і м'язова напруга. Крім того, підвищуючи рівень NE в мозку, ці препарати можуть модулювати реакцію на стрес, ефективно покращувати настрої та увагу. Важливо, що натепер практично відсутні дослідження в пацієнтів із ПТСР щодо труднощів з увагою, сенсорною та емоційною обробкою. Крім того, мало вивчена ефективність зосередженого на NE медикаментозного лікування, яке впливає на обробку уваги та симптоми ПТСР через цей шлях. У доклінічних дослідженнях на щурах була перевірена гіпотеза про вплив розладів уваги на симптоми ПТСР. Отримані результати склали підґрунтя поточного клінічного дослідження NCT05133804, що має на меті охарактеризувати дефіцит уваги в пацієнтів із ПТСР, а також виявити можливу кореляцію між увагою, емоційною регуляцією та сенсорною обробкою. Дослідники планують зробити це частково шляхом проведення дослідження «випадок-контроль» і подальшого подвійного сліпого ран-

домізованого контрольованого дослідження (лише з випадками). Пацієнти будуть лікуватися або комбінацією селективного інгібітора зворотного захоплення NE ребоксетину та стимулятора ЦНС метилфенідату, або плацебо. Ребоксетин (Edronax) приблизно в 20 разів селективніший щодо NET порівняно з транспортером 5-НТ (SERT). Незважаючи на таку селективність, ребоксетин також дещо пригнічує зворотне захоплення 5-НТ у терапевтичних дозах.

Інший інгібітор NET атомоксетин (Strattera), який схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для лікування СДУГ, на відміну від зазвичай використовуваних стимуляторів ЦНС вважається безпечнішим варіантом для тривалого застосування через менш виражений потенціал для зловживання. У реєстрі клінічних випробувань США знайдено два дослідження атомоксетину (NCT02287038 та NCT06573970) в разі ПТСР. Завершене подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне пілотне дослідження ефективності та безпеки атомоксетину у ветеранів із коморбідним із ПТСР СДУГ (NCT02287038) продемонструвало помірну ефективність щодо симптомів СДУГ без зміни показників якості життя та симптомів ПТСР. Перевірку ефективності атомоксетину щодо покращання виконавчої функції та уваги у ветеранів із ПТСР має на меті заплановане стандартне плацебо-контрольоване подвійне сліпе клінічне випробування NCT06573970. Очікують, що його результати нададуть критично необхідні докази, які допоможуть у розробці клінічних рекомендацій щодо лікування ПТСР, розширять базу знань щодо терапії ПТСР і будуть підґрунтям нових стратегій лікування цього розладу.

Дослідники вважають, що позитивні результати цих клінічних випробувань зможуть принести негайну користь ветеранам із ПТСР, покращуючи їхні когнітивні функції, зменшуючи інвалідизацію та покращуючи якість життя.

Ще одним важливим напрямом досліджень є ефективність NEergic препаратів (зокрема й інгібіторів NET) у пацієнтів із ПТСР і коморбідною залежністю. Отримані в доклінічних моделях дані підтверджують результати попередніх досліджень у пацієнтів, які демонструють, що інгібітори NET можуть бути ефективними в разі ПТСР і коморбідної залежності [93–95]. У дослідженні NCT00338962 порівнювали ефективність селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну пароксетину з потужним і неселективним інгібітором зворотного захоплення моноамінів із високою афінністю до NET дезипраміну, які поєднували з налтрексоном у ветеранів війни в Іраку та Афганістані з ПТСР і коморбідним зловживанням алкоголем [95]. Основні показники результативності лікування включали стандартизовані шкали з оцінки симптомів ПТСР та споживання алкоголю. Дезипрамін не показав статистичної переваги над пароксетином у лікуванні симптомів ПТСР, однак переверщував пароксетин за утриманням від вживання алкоголю, що обґрунтовує подальші дослідження в цьому напрямі.

Таким чином, інгібітори NET є маловивченими, але цікавими об'єктами досліджень при ПТСР.

ПТСР і дофамінергічна дисфункція. Наразі з'являється все більше свідчень на користь важливої ролі в патофізіології ПТСР саме DAergic дисфункції [15, 96]. У пацієнтів із ПТСР підвищення рівнів NE спосте-

рігається разом із таким DA [97–98]. Встановлено, що в опосередкуванні відповіді на стрес помітну роль відіграє, зокрема, DA PFC [99], а коливання тонічного рівня DA у NAc і модуляція DAergic передачі в середньому мозку зумовлюють стійкість до стресу [100–101].

Попередник DA, NE, синтезується та вивільняється розташованими в середньому мозку DAergic ядрами. У певних клітинах нервової системи DA перетворюється на NE, тому рівень DA може впливати на рівень NE та відповідно на процеси, які регулюються цими речовинами. Після вивільнення DA транспортується назад у DAergic закінчення або метаболізується катехол-О-метилтрансферазою (COMT) або моноаміноксидазою (MAO). За Na^+/Cl^- залежне зворотне захоплення позаклітинного DA відповідають DAT, що локалізуються в центральній нервовій системі (чорна субстанція та VTA) та на периферії (у шлунку, підшлунковій залозі, а також у лімфоцитах) [102–103]. З регуляцією DAT пов'язана також низка кіназ (PKA, PKC, PI-3K, ERK1, ERK2, Akt, CaMKII, CDK5 і MAPK та ін.) [103].

Проекції DAergic ядер створюють чотири основні DAergic шляхи [104]: мезокортикальний, мезолімбічний, нігростріарний і тубероінфундибулярний. Розташовані у VTA DAergic нейрони надсилають проекції головним чином до PFC (мезокортикальний шлях) і вентрального стріатуму (мезолімбічний шлях). Нігростріарний шлях складається з DAergic проекцій від чорної субстанції до дорсального смугастого тіла. DAergic нейрони тубероінфундибулярного шляху беруть свій початок в аркуатному ядрі гіпоталамуса й закінчуються в середній еміненції. Існують і відносно менш вивчені DAergic нейрони у вентральній періакведуктальній сірій речовині

(vPAG) і дорсальному ядрі шва (DRN), які модулюють такі специфічні фізіологічні функції, як асоціативне навчання страху, стани збудження та соціальну поведінку [105–107] і змінюються в разі деяких нервово-психічних розладів і ПТСР.

Є наявними свідчення того, що DAergic дисфункція може сприяти розвитку кількох симптомів ПТСР: симптомів вторгнення, уникнення, зміни настрою та пізнання, підвищеного збудження. Характерні для ПТСР симптоми вторгнення [108] пов'язують зі збоєм низхідного гальмівного контролю mPFC над інфралімбічними структурами й особливо над мигдалиною [105, 107, 109–113]. Висунуто гіпотезу про те, що ПТСР є розладом, який виникає через змінений гомеостатичний баланс між системами підходу та уникнення [114]. DA є найважливішим нейромедіатором, який регулює навчання поведінці підходу [115, 116] і поведінку уникнення шляхом модуляції низхідних схем, залучених до кодування аверсивних подразників [117]. Поведінку уникнення посилює активація DAergic аксонів, що іннервують задній хвіст смугастого тіла [118], та генетична делеція D2-рецепторів (D2R на нейронах) [119]. У поведінці пошуку винагороди важливу роль відіграють мезолімбічний DAergic шлях і DAergic дисфункція смугастого тіла [120–122].

Значний вплив на природний перебіг ПТСР мають симптоми гіперзбудження, які часто виникають першими [123–125]. У розвитку агресивної та/або дисфункціональної імпульсивної поведінки, яку демонструють пацієнти з ПТСР, вирішальну роль відводять DAergic дисфункції [126, 127]. Це пов'язують із дефіцитом низхідного гальмівного контролю PFC над лімбічними областями [128]. В

опосередкуванні станів збудження та етологічно значущої поведінки сну та неспання найважливішу роль відіграють DAergic входи VTA до NAc [16, 129–132].

Регулюючий вплив DA на низку фізіологічних функцій, включаючи винагороду, пізнання та емоції, реалізується шляхом активації двох класів рецепторів DA (DR): D1-подібних рецепторів (D1R і D5R) і D2-подібних рецепторів (D2R, D3R і D4R), які пов'язані з G-білками (Gs і Gi відповідно) [133]. Тяжку коморбідну психопатологію в суб'єктів із ПТСР пов'язують із варіантами D2R. Встановлено, що неліковані ветерани з ПТСР з алелем DRD2 A1 мали значно вищі показники тривоги / безсоння, соціальної дисфункції та депресії порівняно з тими, хто не мав цього алеля [134]. Прокогнітивний ефект антагоністів D3R пояснюють полегшенням низхідного контролю PFC підкіркових областей мозку, які залучені до модуляції пізнання [135]. Дослідження на мишах із нокаутом D3R (D3R^{-/-}) продемонстрували зменшення тривалості умовного страху, індукованого дією неминучого електричного струму. Так само високоселективна блокада D3R за допомогою нового антагоніста D3R YQA14 значно покращувала поведінку, яка схожа на заціпеніння та анксиогенну поведінку щурів в індукованій одноразовим тривалим стресом моделі ПТСР. Крім того, YQA14 вибірково полегшував симптоми ПТСР у мишей дикого типу (WT), але не в мишей із дефіцитом D3R (D3R^{-/-}). У дослідженні генів-кандидатів було встановлено, що мінорні алелі чотирьох однонуклеотидних поліморфізмів D3R (rs2134655, rs201252087, rs4646996 і rs9868039) захищають від ризику ПТСР [136]. Продемонстровані анти-ПТСР ефекти блокади або

нокауту D3R не тільки свідчать про важливу роль D3R у патогенезі та етіології ПТСП, а й вказують на них як на потенційну мішень для клінічного лікування ПТСП [137, 138].

DAergic дисфункція тісно пов'язана з активністю COMT (Catechol-O-methyltransferase) – білка, що бере участь у катаболізмі катехоламінів. COMT-залежна деградація DA має особливе значення в областях мозку з низькою експресією DAT, наприклад, PFC [139–141]. ПТСП пов'язують з поліморфізмом Val158/108Met COMT [142] і плейотропним ефектом на емоційну обробку та суб'єктивну оцінку благополуччя [143, 144]. В одному дослідженні учасники з фенотипом met/met вказали на вдвічі вище збільшення амплітуди позитивного впливу дуже приємних або приємних подій, ніж учасники з фенотипом Val/Val [145].

Таким чином, накопичуються дані про те, що DAergic дисфункція, особливо генетично залежна, відіграє помітну роль у патофізіології ПТСП і обґрунтовує терапевтичне значення спрямованих на центральну DAergic систему препаратів. Наразі як препарати-кандидати розглядають низку модуляторів DAergic системи (метилфенідат, L-DOPA, кветіапін, арипіпразол, брекспіпразол) з позитивним впливом на різні ланки DAergic дисфункції.

Метилфенідат. Стимулятор DAergic та NEergic системи метилфенідат, який схвалений FDA для лікування СДУГ, діє шляхом блокування DAT та меншою мірою NET, вибірково підвищуючи активність PFC [146]. Метилфенідат залежно від дози сприяв зникненню контекстуального страху [147] і виявив ефективність у ветеранів зі стійким до стандартної терапії ПТСП [148]. У вибірці з 32 дорослих із ПТСП та/або тих, у кого

мала місце легка черепно-мозкова травма, було виявлено клінічне та статистично значуще покращання всіх симптомів ПТСП за шкалою самооцінки PCL-5 у групі метилфенідату порівняно з плацебо [149]. Ефект був достатньо високим протягом 12-тижневого періоду спостереження. Крім того, метилфенідат покращував когнітивні функції за доброї переносимості. Наразі плануються або вже розпочаті дослідження з визначення місця метилфенідату в терапії ПТСП. Реєстр клінічних випробувань США (стан на 24.10.2024) містить інформацію щодо п'яти клінічних випробувань метилфенідату. Зокрема, на етапі рекрутингу плацебо-контрольоване дослідження NCT04885257 з оцінки терапевтичних ефектів метилфенідату щодо симптомів ПТСП і постінсультного відновлення у ветеранів зі сполученням діагнозів ПТСП та церебральний інсульт, дослідження ефективності метилфенідату в лікуванні ПТСП з асоційованими нейрокогнітивними порушеннями (NCT05776056) та дослідження ефективності лікування ребоксетином і метилфенідатом порушень уваги, сенсорної та емоційної активності в дорослих із ПТСП (NCT05133804), про яке йшлося вище. Завершено дослідження (NCT02021214) щодо впливу метилфенідату (Риталін®) на нейрональну основу тривоги. Випробування ремедіації когнітивної функції після травми (NCT01416948) припинено.

L-DOPA. L-DOPA (леводопа) – амінокислота, що є метаболічним попередником DA, застосовується в разі хвороби Паркінсона перорально (переважно в комбінації з інгібітором декарбоксілази карбідопою, який запобігає перетворенню L-DOPA в DA на периферії). На відміну від DA L-DOPA проникає крізь гематоенцефалічний

бар'єр. У пресинаптичних закінченнях DAergic нейронів L-DOPA перетворюється на DA шляхом декарбоксилювання, взаємодіє з DR і підвищує DAergic тонус. У дослідженнях на інбредній лінії мишей 129S1/SvImJ показано, що системне введення L-DOPA уможливило навчання згасанню страху та сприяло утриманню згасання через один, але не через десять днів після навчання. Навпаки, пряма мікроінфузія DA в інфралімбічну кору викликала довготривале нечутливе до антагоністів α -/ β -адренорецепторів згасання страху [150]. За допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії було встановлено зниження нейронної активності в областях, що пов'язані з умовним страхом і поверненням страху (мигдалина, задній гіпокамп), а також посилення активності в ключових областях відновлення / експресії екстинкції (vPFC) у групі, що отримувала L-DOPA [151].

Наразі в реєстрі клінічних випробувань США знайдено два дослідження L-DOPA, які пов'язані з ПТСР. Завершене з результатами клінічне випробування NCT02560389 було присвячене оцінці здатності L-DOPA посилювати навчання зникненню страху до умовного стимулу в разі ПТСР та перевірці впливу генетичного профілю людини на ефективність L-DOPA щодо покращання когнітивних здібностей. Результати підтвердили потенційне використання L-DOPA як фармакологічного доповнення до експозиційної терапії, але вказують на загальну граничну умову для підсилювачів фармакологічної консолідації: успішне зменшення страху під час сеансу експозиційної терапії [152]. На етапі рекрутингу дослідження NCT04558112, яке має на меті продемонструвати залучення постконтактної нейротрансмісії DA

та подальшу гостру реорганізацію DAergic нейронних мереж у стані спокою як засобу посилення консолідації спогадів про згасання, що сформовані під час аналогової експозиційної терапії в дорослих жінок із ПТСР.

Атипові антипсихотики (кветіапін, арипіпразол, брекспіпразол). Серед перспективних для терапії ПТСР препаратів найбільшу увагу наразі приділено атиповим антипсихотикам – кветіапіну, арипіпразолу та брекспіпразолу, головною мішенню яких є DAergic система мозку.

Кветіапін – цей препарат схвалений FDA для лікування шизофренії, біполярного розладу та біполярної депресії. Його ефективність продемонстровано й при інших станах, таких як тривожні розлади, деменція та делірій. Сьогодні кветіапін вважається одним із найдослідженіших і перспективних у разі ПТСР антипсихотичних засобів [153–155]. Частота призначення травмованим цивільним особам кветіапіну сягає наразі 25–30 % [156–157].

Кветіапін є антагоністом D2R та 5-HT2R [158], і цей профіль, імовірно, визначає його антипсихотичні властивості. Він також є антагоністом 5-HT2AR, частковим агоністом 5-HT1AR та антагоністом 5-HT1AR, 5-HT1ER, 5-HT7R, H1R, M1R, M3R, M5R і α 1/ α 2R [158–160]. Кветіапін підвищує рівень нейропептиду Y і знижує рівень кортиколіберину (CRF) у спинномозковій рідині [161]. Крім того, основний метаболіт кветіапіну норкветіапін є інгібітором зворотного захоплення NE [159]. Вважають, що анти-D2R та 5-HT2AR активність кветіапіну може сприяти лікуванню пов'язаних із травмою нав'язливих думок, спогадів, психотичних симптомів [162–165], гіперзбудження, а також пов'язаних симптомів депресії та тривоги [160, 166]. Таким чином,

притаманний кветіапіну фармакологічний профіль обумовлює його специфічні властивості, які можуть бути корисними при лікуванні ПТСР.

У попередньому відкритому дослідженні на 20 особах із бойовим ПТСР, які відповідали критеріям DSM-IV, але демонстрували недостатню відповідь на лікування, було встановлено, що у 18 пацієнтів додавання до звичайної терапії кветіапіну (25–300 мг/добу) призвело до значного покращання балів за шкалою CAPS (у середньому з 89,8 до 67,5, $P < 0,005$) та складених за шкалою PANSS рейтингів від початкового рівня до кінцевої точки. Психопатологічні симптоми за шкалою PANSS і симптоми тривоги та депресії за шкалою HADS також зменшилися наприкінці 6 тижнів. Під час лікування не було виявлено проблем із переносимістю [162].

Оцінку ефективності кветіапіну в складі стандартної терапії здійснено в проспективному дослідженні шляхом вивчення амбулаторних карт 68 учасників бойових дій у В'єтнамі з резистентним до лікування ПТСР [165]. Встановлено, що додавання до стандартної терапії кветіапіну призвело до покращання симптоматики ПТСР, зокрема симптомів повторного переживання, симптомів уникнення та гіперзбудження, у 35, 28 і 65 % випадків відповідно. Використання кветіапіну в низьких дозах (155 мг у середньому) супроводжувалось мінімальними побічними реакціями. Подальші дослідження продемонстрували, що кветіапін допомагає ресоціалізації та сприяє соціально-орієнтованій поведінці осіб із ПТСР [166]. Крім того, ретроспективне оглядове дослідження показало, що кветіапін був таким же ефективним, як і празозин у короткочасному лікуванні нічних симптомів у разі ПТСР [60, 160].

У реєстрі клінічних випробувань США представлено п'ять завершених (одне з результатами) досліджень кветіапіну як у вигляді монотерапії, так і як підсилювача стандартної терапії ПТСР (NCT00237393, NCT00292370, NCT00688818, NCT04280965, NCT00306540). У завершеному 12-тижневому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні NCT00237393 з оцінки ефективності монотерапії кветіапіном у хворих на ПТСР встановлено значно більше зменшення показників повторного переживання та гіперзбудження за шкалою CAPS у групі кветіапіну, ніж у групі плацебо. Покращання в балах спостерігалось для кветіапіну також за шкалою Девідсона, шкалами PANSS, CGI, HAM-D та HAM-A. Побічні ефекти були загалом легкими та очікуваними на основі попередніх досліджень кветіапіну в цій та інших групах пацієнтів (різниці в показниках безпеки між групами не було) [167]. Систематичний огляд десяти відібраних і придатних до якісного синтезу досліджень [168] з оцінки ефективності кветіапіну щодо загальної або специфічної симптоматики ПТСР та дані з інших досліджень свідчать про ефективність кветіапіну в полегшенні симптомів ПТСР та його загальну безпеку, однак для остаточного висновку щодо доцільності включення кветіапіну до рекомендацій із менеджменту ПТСР необхідні подальші систематичні контрольовані дослідження з великою кількістю учасників.

Aripiprazol – препарат діє як антагоніст / частковий агоніст D2R і D3R [133]. Також виявляє високу афінність до 5-HT_{1A}R і 5-HT_{2A}R, помірну – до D4R, 5-HT_{2C}R і 5-HT₇ R, α 1R, H1-R, а також сайту зворотного захоплення 5-HT [169]. Перспективи використання арипіпразолу як частини лікування

ПТСР було продемонстровано на п'яти послідовних випадках пов'язаного з активними діями ПТСР у ветеранів Глобальної війни з тероризмом (GWOT). У чотирьох із п'яти зареєстрованих випадків препарат добре переносився та був ефективним у лікуванні розладів сну, таких як нічні кошмари та поведінка збудження під час сну, а також був корисним у лікуванні гіперзбудження. В одному випадку ветеран відчув парадоксальну реакцію збудження на ліки. У 12-тижневому проспективному відкритому з гнучким дозуванням дослідженні арипіпразолу у ветеранів, які відповідали критеріям DSM-IV для ПТСР, додавання арипіпразолу до поточного лікування зменшувало симптоми ПТСР. Симптоми повторного переживання (CAPS-B), уникнення стимулів і загальної реактивності (CAPS-C) були значно покращані. Також спостерігалася тенденція до зменшення симптомів гіперзбудження (CAPS-D [170]). Зроблено висновок про те, що арипіпразол може бути ефективним для широкого кола пацієнтів із ПТСР, які характеризуються дисбалансом DA. Цю точку зору було підтверджено нещодавнім дослідженням, яке показало, що арипіпразол покращує відновлення в разі згасання страху через нормалізацію відтоку DA в мигдалині [171]. У реєстрі клінічних випробувань США знайдено два дослідження арипіпразолу при ПТСР. Завершене з результатами дослідження NCT00489866 було присвячене визначенню терапевтичного потенціалу арипіпразолу в сталій схемі застосування антидепресантів для зменшення когнітивних і психотичних симптомів, а також симптомів депресії у ветеранів із ПТСР. Гіпотезу щодо здатності арипіпразолу ефективно зменшувати симптоми ПТСР було перевірено також у завершеному

рандомізованому порівняльному сліпому дослідженні NCT00440713. Отримані дані обґрунтовують доцільність проведення додаткових рандомізованих клінічних досліджень потенційної ролі арипіпразолу, зокрема в поєднанні з іншими лікарськими засобами або психотерапевтичними втручаннями, у лікуванні ПТСР.

Брексспіпразол – атипичний антипсихотик брексспіпразол є модулятором DAergic і 5-HTergic активності [172]. Препарат діє як частковий агоніст D2R із нижчою внутрішньою активністю порівняно з арипіпразолом, агоніст / частковий агоніст 5-HT1AR, а також як антагоніст 5-HT2AR [172, 173]. Вважають, що селективність брексспіпразолу до D2R та 5-HT1AR є його перевагою, оскільки він виявляє частковий агонізм щодо цих рецепторів, одночасно антагонізуючи інші 5-НTR (5-HT2AR, 5-HT2BR і 5-HT7R). Він також зв'язується та блокує α 1AR, α 1BR, α 1DR та α 2CAR, має незначну спорідненість до мускаринових ацетилхолінових рецепторів, і, отже, не має антихолінергічної дії [172, 174].

У реєстрі клінічних випробувань США представлено чотири клінічні випробування брексспіпразолу (NCT01987960, NCT02934932, NCT04124614, NCT03033069) як додаткового до сертраліну або пароксетину лікування дорослих пацієнтів із ПТСР. Результати трьох завершених досліджень в одній з найбільших натеper програмі клінічної розробки препаратів для лікування ПТСР у дорослих були представлені компаніями Otsuka та Lundbeck у травні 2024 року. У двох із цих досліджень на основі первинної кінцевої точки зміни загальних показників CAPS-5 від першого до десятого тижня лікування продемонстровано покращання в чотирьох

кластерах симптомів ПТСР: повторне переживання, уникнення, негативні когнітивні симптоми, зміни настрою, симптоми збудження / реактивності [175, 176]. Жодних нових даних щодо безпеки брекспіпразолу виявлено не було. Ґрунтуючись на цих даних, Otsuka та Lundbeck у квітні 2024 року подали до FDA додаткову заявку на схвалення брекспіпразолу в комбінації з сертраліном для лікування дорослих із ПТСР [177]. Це стало важливим кроком у галузі терапії, яка не отримувала схвалення понад 20 років.

Таким чином, наявні дані демонструють потенціал DAergic системи як цільової мішені для фармакотерапії ПТСР. Подальший прогрес у цій сфері вбачається в проведенні систематичних фундаментальних і прикладних досліджень, зокрема з визначення місця та ролі DAergic дисфункції в патогенезі ПТСР і подальшої розробки підходів до його фармакотерапії.

Висновки

1. В основі низки симптомів ПТСР, зокрема, станів збудження, тривожності, неспокою, нічних кошмарів і порушень відновлюваного сну, змін консолідації пам'яті про травму, настрою та уваги, лежить дисфункція взаємозалежних NEergic і DAergic систем, що робить ці системи перспективними об'єктами цільової фармакотерапії ПТСР.
2. Як перспективні препарати-кандидати для включення в протоколи лікування ПТСР розглядають агоністи центральних $\alpha 2AR$ (клонідин), антагоністи $\alpha 1AR$ (празозин, доксазозин), β -адренергічні препарати (пропранолол), інгібітори NET (ребоксетин, атомоксетин), стимулятори DAergic і NEergic систем (метилфенідат), попередник DA L-DOPA, атипичні антипсихотики (кветіапін, арипіпразол, брекспіпразол) з позитивним впливом на різні ланки NEergic і DAergic дисфункції.
3. З'ясування місця, ролі та внеску катехоламінергічних систем і їхніх окремих складових у патогенез ПТСР потребує подальших фундаментальних і прикладних доклінічних досліджень, клінічних випробувань за уніфікованими протоколами як основи для розширення спектра препаратів із селективною дією на певні ланки NEergic і DAergic дисфункції та оптимізації схем і методів моно- і комбінованої терапії ПТСР і коморбідних станів.

1. Catecholamine responses to virtual combat: implications for post-traumatic stress and dimensions of functioning. K. B. Highland, M. E. Costanzo, T. Jovanovic et al. *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 256. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00256>.
2. Effects of trauma-related audiovisual stimulation on cerebrospinal fluid norepinephrine and corticotropin-releasing hormone concentrations in post-traumatic stress disorder. T. J. Geraciotti, D. G. Baker, J. W. Kasckow et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2008. V. 33 (4). P. 416–424. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.12.012>. Epub 2008 Mar 4.
3. Putative dopamine agonist (KB220Z) attenuates lucid nightmares in PTSD patients: role of enhanced brain reward functional connectivity and homeostasis redeeming joy. T. McLaughlin, K. Blum, M. Oscar-Berman et al. *J. Behav. Addict.* 2015. V. 4 (2). P. 106–115. <https://doi.org/10.1556/2006.4.2015.008>.
4. O'Donnell T., Hegadoren K. M., Coupland N. C. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology*. 2004. V. 50. P. 273–283. <https://doi.org/10.1159/000080952>.

-
5. Lee J. H., Lee S., Kim J. Amygdala circuits for fear memory: a key role for dopamine regulation. *Neuroscientist*. 2017. V. 23 (5). P. 542–553. <https://doi.org/10.1177/1073858416679936>. Epub 2016 Nov 21.
 6. Redundant catecholamine signaling consolidates fear memory via phospholipase C. M. Ouyang, M. B. Young, M. M. Lestini et al. *J. Neurosci*. 2012. V. 32 (6). P. 1932–1941. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5231-11.2012>.
 7. Dissociation of the role of the prelimbic cortex in interval timing and resource allocation: beneficial effect of norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor nomifensine on anxiety-inducing distraction. A. R. Matthews, O. H. He, M. Buhusi, C. V. Buhusi. *Front. Integr. Neurosci*. 2012. V. 6. P. 111. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00111>. eCollection 2012.
 8. Regulation of the fear network by mediators of stress: norepinephrine alters the balance between cortical and subcortical afferent excitation of the lateral amygdala. L. R. Johnson, M. Hou, E. M. Prager, J. E. LeDoux. *Front. Behav. Neurosci*. 2011. V. 5. P. 23. doi: 10.3389/fnbeh.2011.00023. eCollection 2011.
 9. Eiden L. E. Neuropeptide-catecholamine interactions in stress. *Adv. Pharmacol*. 2013. V. 68. P. 399–404. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00018-X>.
 10. Aubry A. V., Serrano P. A., Burghardt N. S. Molecular mechanisms of stress-induced increases in fear memory consolidation within the amygdala. *Front. Behav. Neurosci*. 2016. V. 10. P. 191. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00191>. eCollection 2016.
 11. Pezze M., Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog. Neurobiol*. 2004. V. 74 (5). P. 301–320. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.09.004>.
 12. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. B. Spivak, Y. Vered, E. Graff et al. *Biological Psychiatry*. 1999. V. 4 (57). P. 840–845. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00231-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00231-5).
 13. Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder. L. Sher, M. A. Oquendo, S. Li et al. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005. V. 15 (2). P. 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.09.009>.
 14. Hendrickson R. C., Raskind M. A. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp. Neurol*. 2016. V. 284 (Pt B). P. 181–195. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.014>. Epub 2016 May 2.1.
 15. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. J. C. Pruessner, F. Champagne, M. J. Meaney, A. Dagher. *J. Neurosci*. 2004. V. 24 (11). P. 2825–2831. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3422-03.2004>.
 16. Therapeutic challenges of post-traumatic stress disorder: focus on the dopaminergic system. S. A. Torrisi, G. M. Leggio, F. Drago, S. Salomone. *Front. Pharmacol*. 2019. V. 10. P. 404. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00404>. eCollection 2019.
 17. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. S. M. Southwick, J. D. Bremner, A. Rasmusson et al. *Biological Psychiatry*. 1999. V. 46 (9). P. 1192–1204.
 18. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. T. D. Geraciotti, D. G. Baker, N. N. Ekhtor et al. *Am. J. Psychiatr*. 2001. V. 158. P. 1227–1230. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1227>.
 19. Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD. G. Ronzoni, A. Del Arco, F. Mora, G. Segovia. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. V. 70. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.018>. Epub 2016 Apr 25.
 20. Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. S. M. Southwick, J. H. Krystal, C. A. Morgan et al. *Arch. Gen. Psychiatr*. 1993. V. 50. P. 266–274. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160036003>.
 21. Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD. T. A. Mellman, A. Kumar, R. Kulick-Bell et al. *Biol. Psychiatr*. 1995. V. 38. P. 174–179. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00238-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00238-X).
 22. Comparing the effect of prazosin and hydroxyzine on sleep quality in patients suffering from posttraumatic stress disorder. M. Ahmadpanah, P. Sabzeiee, S. M. Hosseini et al. *Neuropsychobiology*. 2014. V. 69. P. 235–242. <https://doi.org/10.1159/000362243>.
 23. Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US military veterans. A. Germain, R. Richardson, D. E. Moul et al. *J. Psychosom. Res*. 2012. V. 72. P. 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.010>.
 24. Pitman R. K. Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol. Psychiatry*. 1989. V. 26 (3). P. 221–223.
 25. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. L. Cahill, B. Prins, M. Weber, J. L. McGaugh. *Nature*. 1994. V. 371 (6499). P. 702–704. <https://doi.org/10.1038/371702a0>.

-
26. Stress reactivity links childhood trauma exposure to an admixture of depressive, anxiety, and psychosis symptoms. M. van Nierop, A. Lecei, I. Myin-Germeys et al. *Psychiatr. Res.* 2018. V. 260. P. 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.012>.
 27. Sympathetic activity and hypothalamo-pituitary–adrenal axis activity during sleep in post-traumatic stress disorder: a study assessing polysomnography with simultaneous blood sampling. S. van Liempt, J. Arends, P. J. M. Cluitmans et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. P. 155–165. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.05.015>.
 28. Post-traumatic stress influences the brain even in the absence of symptoms: a systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. Stark E. A., Parsons C. E., T. J. van Hartevelt et al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 56. P. 207–221. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.007>.
 29. Evidence for altered brain reactivity to norepinephrine in veterans with a history of traumatic stress. R. C. Hendrickson, M. A. Raskind, S. P. Millard et al. *Neurobiol. Stress.* 2018. V. 8. P. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.03.001>.
 30. Amara S. G., Kuhar M. J. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Annu. Rev. Neurosci.* 1993. V. 16. P. 73–93. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.16.030193.000445>.
 31. Pharmacology and distribution of norepinephrine transporters in the human locus coeruleus and raphe nuclei. G. A. Ordway, C. A. Stockmeier, G. W. Cason, V. Klimek. *J. Neurosci.* 1997. V. 17 (5). P. 1710–1719. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-05-01710.1997>.
 32. Substrate binding stoichiometry and kinetics of the norepinephrine transporter. J. W. Schwartz, G. Novarino, D. W. Piston, L. J. DeFelice. *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280 (19). P. 19177–19184. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412923200>. Epub 2005 Mar 9.
 33. Torres G. E., Gainetdinov R. R., Caron M. G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4 (1). P. 13–25. <https://doi.org/10.1038/nrn1008>.
 34. Hansen N. The longevity of hippocampus-dependent memory is orchestrated by the locus coeruleus-noradrenergic system. *Neural. Plast.* 2017. V. 2017. P. 2727602. <https://doi.org/10.1155/2017/2727602>. Epub 2017 Jun 11.
 35. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. D. A. Morilak, G. Barrera, D. J. Echevarria et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005. V. 29 (8). P. 1214–1224. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.007>. Epub 2005 Oct 13.
 36. Sara S. J., Bouret S. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron.* 2012. V. 76 (1). P. 130–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>.
 37. Jett J. D., Morilak D. A. Too much of a good thing: blocking noradrenergic facilitation in medial prefrontal cortex prevents the detrimental effects of chronic stress on cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2013. V. 38 (4). P. 585–595. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.216>. Epub 2012 Nov 7.
 38. Chronic stress increases the plasmalemmal distribution of the norepinephrine transporter and the coexpression of tyrosine hydroxylase in norepinephrine axons in the prefrontal cortex. L. H. Miner, H. P. Jedema, F. W. Moore et al. *J. Neurosci.* 2006. V. 26 (5). P. 1571–1578. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4450-05.2006>.
 39. Howells F. M., Stein D. J., Russell V. A. Synergistic tonic and phasic activity of the locus coeruleus norepinephrine (LC-NE) arousal system is required for optimal attentional performance. *Metab. Brain Dis.* 2012. V. 27 (3). P. 267–274. <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9287-9>. Epub 2012 Mar 8.
 40. Association of posttraumatic stress disorder with reduced in vivo norepinephrine transporter availability in the locus coeruleus. R. H. Pietrzak, J-D. Gallezot, Yu-Sh. Ding et al. *JAMA Psychiatry.* 2013. V. 70 (11). P. 1199–1205. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.399.
 41. Norepinephrine transporter (NET) promoter and 5'-UTR polymorphisms: association analysis in panic disorder. Y. J. Lee, C. Hohoff, K. Domschke et al. *Neurosci. Lett.* 2005. V. 377 (1). P. 40–43. doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.063. Epub 2004 Dec 15.
 42. Association of the rs2242446 polymorphism in the norepinephrine transporter gene SLC6A2 and anxious arousal symptoms of posttraumatic stress disorder. R. H. Pietrzak, J. A. Sumner, A. E. Aiello et al. *J. Clin. Psychiatry.* 2015. V. 76 (4). P. e537-8. doi: 10.4088/JCP.14i09346.
 43. Variable response of norepinephrine transporter to traumatic stress and relationship to hyperarousal. Ch. Nwokafor, L. I. Serovarax, A. Tanelian et al. *Front. Behav. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 725091. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.725091>. eCollection 2021.
 44. Chronic social defeat up-regulates expression of norepinephrine transporter in rat brains. P. Chen, Y. Fan, Y. Li et al. *Neurochem. Int.* 2012. V. 60 (1). P. 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.003>. Epub 2011 Nov 15.

-
45. Corticosterone administration up-regulated expression of norepinephrine transporter and dopamine β -hydroxylase in rat locus coeruleus and its terminal regions. Y. Fan, P. Chen, Y. Liet et al. *J. Neurochem.* 2014. V. 128 (3). P. 445–458. <https://doi.org/10.1111/jnc.12459>. Epub 2013 Oct 10.
 46. An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci. M. W. Logue, M. W. Miller, E. J. Wolf et al. *Clin. Epigenetics.* 2020. V. 12 (1). P. 46. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-0820-0>.
 47. Association of norepinephrine transporter methylation with *in vivo* NET expression and hyperactivity-impulsivity symptoms in ADHD measured with PET. H. L. Sigurdardottir, G. S. Kranz, C. Rami-Mark et al. *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26 (3). P. 1009–1018. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0461-x>. Epub 2019 Aug 5.
 48. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. F. Xu, R. R. Gainetdinov, W. C. Wetsel et al. *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3 (5). P. 465–471. <https://doi.org/10.1038/74839>.
 49. Spormaker V., Montgomery P. Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? *Sleep Med.* 2008. V. 12 (3). P. 169–184. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.08.008>.
 50. Short A., Allan N. P., Schmidt N. B. Sleep disturbance as a predictor of affective functioning and symptom severity among individuals with PTSD: an ecological momentary assessment study. *Behav. Res. Ther.* 2017. V. 97. P. 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.07.014>. Epub 2017 Jul 27.
 51. National institute for health and care excellence. Post-traumatic stress disorder (NICE Quality Standard NG116) 2018 [Internet] c [cited 2019 Sep 9]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/evidenc>.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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. URL: <https://www.apa.org/ptsd-guideline>.
 55. 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>.
 56. 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 (8). P. 928–934. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.032>.
 57. 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>.
 58. Naltrexone and prazosin combination for posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder. H. Qazi, H. Wijegunaratne, R. Savajiyani, M. M. Koola. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2014. V. 16 (4). P. 14101638. <https://doi.org/10.4088/PCC.14101638>.
 59. Fludrocortisone in posttraumatic stress disorder: effective for symptoms and prazosin-induced hypotension. M. Vaishnav, V. Patel, S. P. Varghese et al. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2014. V. 16 (6). P. 14101676. <https://doi.org/10.4088/PCC.14101676>.
 60. Prazosin versus quetiapine for nighttime posttraumatic stress disorder symptoms in veterans: an assessment of long-term comparative effectiveness and safety. M. G. Byers, K. M. Allison, C. S. Wendel, J. K. Lee. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. V. 30 (3). P. 225–229. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dac52f>.
 61. Trial of prazosin for post-traumatic stress disorder in military veterans. M. A. Raskind, E. R. Peskind, B. Chow et al. *New England Journal of Medicine.* 2018. V. 378 (6). P. 507–517.
 62. The effects of prazosin on sleep disturbances in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. Y. Zhang, R. Ren, L. D. Sanford et al. *Sleep Med.* 2020. V. 67. P. 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.010>. Epub 2019 Jun 22.
 63. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. C. Reist, E. Streja, C. C. Tang et al. *CNS Spectrums.* 2021. V. 26 (4). P. 338–344.
 64. Efficacy of prazosin in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. B. Singh, A. J. Hughes, G. Mehta et al. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2016. V. 18 (6).

-
-
65. Sethi R., Vasudeva S. Doxazosin for treatment of nightmares: does it really work? A case report. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2012. V. 14 (5). P. 12101356. <https://doi.org/10.4088/PCC.12101356>.
 66. Doxazosin treatment for posttraumatic stress disorder. J. De Jong, P. Wauben, I. Huijbrecs et al. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. V. 30(1). P. 84–85. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181c827ae>.
 67. Smith Ch., Koola M. M. Evidence for using doxazosin in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychiatr. Ann.* 2016. V. 46 (9). P. 553–555. <https://doi.org/10.3928/00485713-20160728-01>.
 68. Doxazosin XL reduces symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans with PTSD: a pilot clinical trial. C. Rodgman, C. D. Verrico, M. Holst et al. *J. Clin. Psychiatry.* 2016. V. 77 (5). P. e561–e565. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09681>.
 69. Doxazosin, an alpha-1-adrenergic-receptor antagonist, for nightmares in patients with posttraumatic stress disorder and/or borderline personality disorder: a chart review. S. Roepke, H. Danker-Hopfe, D. Repantis et al. *Pharmacopsychiatry.* 2017. V. 50 (1). P. 26–31. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107794>. Epub 2016 Jun 8.
 70. Khan D., Richardson C., Forsberg Martin. Doxazosin immediate release as a novel treatment for nightmares in posttraumatic stress disorder. *Case Rep. Psychiatry.* 2024. V. 2024. P. 6452923. <https://doi.org/10.1155/crps/6452923>. eCollection 2024.
 71. An open-label study of doxazosin extended-release for PTSD: findings and recommendations for future research on doxazosin. A. Richards S., Inslicht, L. M. Ruoff et al. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.).* 2018. V. 16 (1). P. 67–73. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20170031>. Epub 2018 Jan 24.
 72. Khan Z. P., Ferguson C. N., Jones R. M. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia.* 1999. V. 54 (2). P. 146–165. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x>.
 73. Marchi M., Grenzi P., Boks M. Clonidine for post-traumatic stress disorder: a systematic review of the current evidence. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2024. V. 15 (1). P. 2366049. <https://doi.org/10.1080/20008066.2024.2366049>. Epub 2024 Jun 28.
 74. Inhibition of noradrenaline release by clonidine in the ventral bed nucleus of the stria terminalis attenuates pain-induced aversion in rats. S. Deyama, S. Ide, N. Kondoh et al. *Neuropharmacology.* 2011. V. 61 (1–2). P. 156–160.
 75. Lebow M. A., Chen A. Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry.* 2016. V. 21 (4). P. 450–463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.1>.
 76. Katic F., Lavery H., Lowe R. D. The central action of clonidine and its antagonism. *British Journal of Pharmacology.* 1972. V. 44 (4). P. 779–787.
 77. Clonidine effects on all-night human sleep: opposite action of low- and medium-dose clonidine on human NREM-REM sleep proportion. S. Miyazaki, S. Uchida, J. Mukai, K. Nishihara. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* V. 58 (2). P. 138–144.
 78. Taking advantage of fear generalization-associated destabilization to attenuate the underlying memory via reconsolidation intervention. F. N. Marin, J. M. Franzen, F. Troyner et al. *Neuropharmacology.* 2020. V. 181. P. 108338. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108338>. Epub 2020 Sep 28.
 79. Activation of a novel $\alpha 2$ AAR-spinophilin-cofilin axis determines the effect of $\alpha 2$ adrenergic drugs on fear memory reconsolidation. S. Saggi, Y. Chen, C. Cottingham et al. *Molecular Psychiatry.* 2023. V. 28 (2). P. 588–600. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01851-w>.
 80. Schulz B., Fendt M., Schnitzler H-U. Clonidine injections into the lateral nucleus of the amygdala block acquisition and expression of fear-potentiated startle. *European Journal of Neuroscience.* 2002. V. 15 (1). P. 151–157.
 81. Low-dose clonidine in veterans with posttraumatic stress disorder. G. A. Burek, M. R. Waite, K. Heslin et al. *J. Psychiatr. Res.* 2021. V. 137. P. 480–485. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.008>. Epub 2021 Mar 16.
 82. Treatment of post-traumatic stress disorder nightmares at a veterans affairs medical center. M. B. Detweiler, B. Pagadala, J. Candelario et al. *J. Clin. Med.* 2016. V. 5 (12). P. 117. <https://doi.org/10.3390/jcm5120117>.
 83. Wendell K. R., Maxwell M. L. Evaluation of clonidine and prazosin for the treatment of nighttime posttraumatic stress disorder symptoms. *Fed. Pract.* 2015. V. 32 (11). P. 8–14.
 84. Eye movement desensitization and reprocessing for mental health problems: a systematic review and meta-analysis. P. Cuijpers, S. C. van Veen, M. Sijbrandij et al. *Cogn. Behav. Ther.* 2020. V. 49 (3). P. 165–180. <https://doi.org/10.1080/16506073.2019.1703801>. Epub 2020 Feb 11.

-
85. Contribution of norepinephrine to emotional memory consolidation during sleep. S. Groch, I. Wilhelm, S. Diekelmann et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2011. V. 36 (9). P. 1342–1350. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.006>. Epub 2011 Apr 13.
 86. Srinivasan A. V. Propranolol: a 50-year historical perspective. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2019. V. 22 (1). P. 21–26. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_201_18.
 87. Giustino T. F., Fitzgerald P. J., Maren S. Revisiting propranolol and PTSD: memory erasure or extinction enhancement? *Neurobiol. Learn Mem.* 2016. V. 130. P. 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.01.009>. Epub 2016 Jan 22.
 88. Young C., Butcher R. Propranolol for post-traumatic stress disorder: a review of clinical effectiveness. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal. Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562942/#rc1254.rl.r1>.
 89. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. M. Mahabir, A. R. Ashbaugh, D. Saumier, J. Tremblay. *J. Affect. Disord.* 2016. V. 192. P. 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.051>. Epub 2015 Dec 8.
 90. Results of a pilot multicenter genotype-based randomized placebo-controlled trial of propranolol to reduce pain after major thermal burn injury. D. C. Orrey, O. I. Halawa, A. V. Bortsov et al. *Clin. J. Pain.* 2015. V. (1). P. 21–29. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000086>.
 91. Altered forebrain neurotransmitter responses to immobilization stress following 3,4-methylenedioxy-methamphetamine. L. Matuszewich, M. E. Filon, D. A. Finn, B. K. Yamamoto. *Neuroscience*. 2002. V. 110 (1). P. 41–48. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00539-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00539-5).
 92. Anxiolytic-like actions of reboxetine, venlafaxine and endurance swimming in stressed male rats. S. Lapmanee, N. Charoenphandhu, N. Krishnamra, J. Charoenphandhu. *Behav. Brain Res.* 2012. V. 231 (1). P. 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.037>. Epub 2012 Mar 1.
 93. Norepinephrine transporter regulation mediates the long-term behavioral effects of the antidepressant desipramine. Z. Zhao, A. M. Baros, H-T. Zhang et al. *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33 (13). P. 3190–3200. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.45>.
 94. Ipser J. C., Stein D. J. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012. V. 15 (6). P. 825–840. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001209>. Epub 2011 Jul 29.
 95. Noradrenergic vs serotonergic antidepressant with or without naltrexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence. I. L. Petrakis, E. Ralevski, N. Desai et al. *Neuropsychopharmacology*. 2012. V. 37 (4). P. 996–1004. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.283>. Epub 2011 Nov 16.
 96. Therapeutic challenges of post-traumatic stress disorder: focus on the dopaminergic system. S. A. Torrisi, G. M. Leggio, F. Drago, S. Salomone. *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 404. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00404>. eCollection 2019.
 97. Lee J. C., Wang L. P., Tsien J. Z. Dopamine rebound-excitation theory: putting brakes on PTSD. *Front. Psychiatry*. 2016. V. 7. P. 163. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00163>. eCollection 2016.
 98. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. M. S. Gold, K. Blum, M. Febo et al. *Front. Biosci. (Schol Ed)*. 2018. V. 10 (2). P. 309–325. <https://doi.org/10.2741/s518>.
 99. The medial prefrontal cortex determines the accumbens dopamine response to stress through the opposing influences of norepinephrine and dopamine. T. Pascucci, R. Ventura, E. C. Latagliata et al. *Cereb. Cortex*. 2007. V. 17 (12). P. 2796–2804. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm008>. Epub 2007 Feb 24.
 100. Cabib S., Puglisi-Allegra S. The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012. V. 36 (1). P. 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.012>. Epub 2011 May 4.
 101. Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. A. K. Friedman, J. J. Walsh, B. Juarez et al. *Science*. 2014. V. 344 (6181). P. 313–319. <https://doi.org/10.1126/science.1249240>.
 102. Torres G. E., Gainetdinov R. R., Caron M. G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003. V. 4 (1). P. 13–25. <https://doi.org/10.1038/nrn1008>.
 103. Ramamoorthy S., Shippenberg T., Lankupalle J. Regulation of monoamine transporters: role of transporter phosphorylation. *Pharmacol. Ther.* 2011. V. 129 (2). P. 220–238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.09.009>. Epub 2010 Oct 15.
 104. Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlstrom A. Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline, and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca. *Pharmacol. Rev.* 1966. V. 18 (1). P. 727–741.

-
-
105. Dorsal raphe dopamine neurons represent the experience of social isolation. G. A. Matthews, E. H. Nieh, C. M. Vander Weele et al. *Cell*. 2016. V. 164 (4). P. 617–631. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.040>.
 106. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. J. R. Cho, J. B. Treweek, J. E. Robinson et al. *Neuron*. 2017. V. 94 (6). P. 1205–1219.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.05.020>. Epub 2017 Jun 8.
 107. Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear. F. Groessl, T. Munsch, S. Meis et al. *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21 (7). P. 952–962. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0174-5>. Epub 2018 Jun 27.
 108. Brewin C. R. Re-experiencing traumatic events in PTSD: new avenues in research on intrusive memories and flashbacks. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2015. V. 6. P. 27180. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.27180>. eCollection 2015.
 109. Emotion modulation in PTSD: clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. R. A. Lanius, E. Vermetten, R. J. Loewenstein et al. *Am. J. Psychiatry.* 2010. V. 167 (6). P. 640–647. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09081168>. Epub 2010 Apr 1.
 110. Hikind N., Maroun M. Microinfusion of the D1 receptor antagonist, SCH23390 into the IL but not the BLA impairs consolidation of extinction of auditory fear conditioning. *Neurobiol. Learn Mem.* 2008. V. 90 (1). P. 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.03.003>. Epub 2008 Apr 28.
 111. Mueller D., Bravo-Rivera C., Quirk G. J. Infralimbic D2 receptors are necessary for fear extinction and extinction-related tone responses. *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 68 (11). P. 1055–1060. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.014>.
 112. Single dose of L-dopa makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. J. Haaker, S. Gaburro, A. Sah et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110 (26). P. E2428–E2436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303061110>. Epub 2013 Jun 10.
 113. Gerlicher A. M. V., Tuscher O., Kalisch R. Dopamine-dependent prefrontal reactivations explain long-term benefit of fear extinction. *Nat. Commun.* 2018. V. 9 (1). P. 4294. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06785-y>.
 114. Stein M. B., Paulus M. P. Imbalance of approach and avoidance: the yin and yang of anxiety disorders. *Biol. Psychiatry.* 2009. V. 66 (12). P. 1072–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.023>.
 115. Contreras-Vidal J. L., Schultz W. A predictive reinforcement model of dopamine neurons for learning approach behavior. *J. Comput. Neurosci.* 1999. V. 6 (3). P. 191–214. <https://doi.org/10.1023/a:1008862904946>.
 116. Schultz W. Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci.* 2007. V. 30 (5). P. 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.007>. Epub 2007 Apr 2.
 117. Dopamine enhances signal-to-noise ratio in cortical-brainstem encoding of aversive stimuli. C. M. Vander Weele, C. A. Siciliano, G. A. Matthews et al. *Nature.* 2018. V. 563 (7731). P. 397–401. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0682-1>. Epub 2018 Nov 7.
 118. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum reinforce avoidance of threatening stimuli. W. Menegas, K. Akiti, R. Amo et al. *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21 (10). P. 1421–1430. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0222-1>. Epub 2018 Sep 3.
 119. Striatopallidal neurons control avoidance behavior in exploratory tasks. K. H. LeBlanc, T. D. London, I. Szczot et al. *Mol. Psychiatry.* 2020. V. 25 (2). P. 491–505. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0051-3>. Epub 2018 Apr 25.
 120. How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. M. Pessiglione, L. Schmidt, B. Draganski et al. *Science.* 2007. V. 316 (5826). P. 904–906. <https://doi.org/10.1126/science.1140459>. Epub 2007 Apr 12.
 121. Hayes J. P., Vanelzakker M. B., Shin L. M. Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front. Integr. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 89. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00089>. eCollection 2012.
 122. Anhedonia, reduced cocaine reward, and dopamine dysfunction in a rat model of posttraumatic stress disorder. N. M. Enman, K. Arthur, S. J. Ward et al. *Biol. Psychiatry.* 2015. V. 78 (12). P. 871–879. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.024>. Epub 2015 May 6.
 123. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. J. D. Bremner, S. M. Southwick, A. Darnell, D. S. Charney. *Am. J. Psychiatry.* 1996. V. 153 (3). P. 369–375. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.369>.
 124. Schell T. L., Marshall G. N., Jaycox L. H. All symptoms are not created equal: the prominent role of hyperarousal in the natural course of posttraumatic psychological distress. *J. Abnorm. Psychol.* 2004. V. 113 (2). P. 189–197. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.2.189>.

-
-
125. Weston C. S. Posttraumatic stress disorder: a theoretical model of the hyperarousal subtype. *Front. Psychiatry*. 2014. V. 5. P. 37. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00037>. eCollection 2014.
 126. Dalley J. W., Roiser J. P. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*. 2012. V. 215. P. 42–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>. Epub 2012 Apr 25.
 127. Cocaine modulation of frontostriatal expression of Zif268, D2, and 5-HT2c receptors in high and low impulsive rats. M. Besson, Y. Pelloux, R. Dilleen et al. *Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 38 (10). P. 1963–1973. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.95>. Epub 2013 May 1.
 128. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. R. J. Fenster, L. A. M. Lebois, K. J. Ressler, J. Suh. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. P. 19 (9). P. 535–551. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>.
 129. Monti J. M., Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med. Rev.* 2007. V. 11 (2). P. 113–133. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2006.08.003>. Epub 2007 Feb 1.
 130. Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep. L. Dahan, B. Astier, N. Vautrelle et al. *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32 (6). P. 1232–1241. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301251>.
 131. Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia. N. E. Taylor, C. J. Van Dort, J. D. Kenny et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113 (45). P. 12826–12831. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614340113>. Epub 2016 Oct 24.
 132. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. A. Eban-Rothschild, G. Rothschild, W. J. Giardino et al. *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19 (10). P. 1356–1366. <https://doi.org/10.1038/nn.4377>. Epub 2016 Sep 5.
 133. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor. G. M. Leggio, C. Bucolo, C. B. Platania et al. *Pharmacol. Ther.* 2016. V. 165. P. 164–177. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.007>. Epub 2016 Jun 22.
 134. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. B. R. Lawford, R. Young, E. P. Noble et al. *European Psychiatry*. 2006. V. 21 (3). P. 180–185. <https://doi.org/>
 135. Loiseau F., Millan M. J. Blockade of dopamine D₃ receptors in frontal cortex, but not in sub-cortical structures, enhances social recognition in rats: similar actions of D₁ receptor agonists, but not of D₂ antagonists. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. V. 19 (1). P. 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.012>. Epub 2008 Sep 14.
 136. The dopamine D₃ receptor gene and posttraumatic stress disorder. E. J. Wolf, K. S. Mitchell, M. W. Logue et al. *J. Trauma Stress*. 2014. V. 27 (4). P. 379–87. <https://doi.org/10.1002/jts.21937>.
 137. Role of dopamine D₃ receptor in alleviating behavioural deficits in animal models of post-traumatic stress disorder. D. Song, Y. Ge, Z. Chen et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. V. 84 (Pt A). P. 190–200. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.001>. Epub 2018 Mar 3.
 138. Dopamine D₃ receptor in the nucleus accumbens alleviates neuroinflammation in a mouse model of depressive-like behavior. J. Wang, S. Lai, R. Wang et al. *Brain Behav. Immun.* V. 101. P. 165–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.019>. Epub 2021 Dec 28.
 139. COMT as a drug target for cognitive functions and dysfunctions. D. Scheggia, S. Sannino, M. L. Scattoni, F. Papaleo. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2012. V. 11 (3). P. 209–221. <https://doi.org/10.2174/187152712800672481>.
 140. Diaz-Asper C. M., Weinberger D. R., Goldberg T. E. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics. *NeuroRx*. 2006. V. 3 (1). P. 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2005.12.010>.
 141. Schacht J. P. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *The Pharmacogenomics Journal*. 2016. 16 (5). P. 430–438. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.43>.
 142. COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism is associated with post-traumatic stress disorder and functional outcome following mild traumatic brain injury. E. A. Winkler, J. Yue, A. R. Ferguson et al. *J. Clin. Neurosci.* 2016. V. 35. P. 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.09.017>.
 143. The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. G. Lelli-Chiesa, M. J. Kempton, J. Jogia et al. *Psychological Medicine*. 2011. V. 41 (4). P. 779–788. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001431>.
 144. The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. M. J. Kempton, M. Haldane, J. Jogia et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009. V. 12 (3). P. 371–381. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009395>. Epub 2008 Sep 17.

-
-
145. The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. M. Wichers, M. Aguilera, G. Kenis et al. *Neuropsychopharmacol.* 2008. V. 33 (13). P. 3030–3036. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301520>.
 146. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. C. W. Berridge, D. M. Devilbiss, M. E. Andrzejewski et al. *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 60 (10). P. 1111–1120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.022>. Epub 2006 Jun 23.
 147. Abraham A. D., Cunningham C. L., Lattal K. M. Methylphenidate enhances extinction of contextual fear. *Learn Mem.* 2012. V. 19 (2). P. 67–72. <https://doi.org/10.1101/lm.024752.111>.
 148. Houlihan D. J. Psychostimulant treatment of combat-related posttraumatic stress disorder. *J. Psychopharmacol.* 2011. V. 25 (11). P. 1568–1572. <https://doi.org/10.1177/0269881110385600>. Epub 2010 Oct 8.
 149. Randomized placebo-controlled trial of methylphenidate or galantamine for persistent emotional and cognitive symptoms associated with PTSD and/or traumatic brain injury. T. W. McAllister, R. Zafonte, S. Jain et al. *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41 (5). P. 1191–1198. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.282>. Epub 2015 Sep 11.
 150. Fear extinction rescuing effects of dopamine and L-DOPA in the ventromedial prefrontal cortex. S. B. Sartori, T. M. V. Keil, K. K. Kummer et al. *Transl. Psychiatry.* 2024. V. 14 (1). P. 11. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02708-8>.
 151. Haaker J., Lonsdorf T. B., Kalisch R. Effects of post-extinction I-DOPA administration on the spontaneous recovery and reinstatement of fear in a human fMRI study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. V. 25 (10). P. 1544–1555. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.016>. Epub 2015 Jul 21.
 152. Gerlicher A. M. V., Tüscher O., Kalisch R. L-DOPA improves extinction memory retrieval after successful fear extinction. *Psychopharmacology.* 2019. V. 236. P. 3401–3412. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05301-4>.
 153. Prescribing trends in veterans with posttraumatic stress disorder. N. C. Bernardy, B. C. Lund, B. Alexander, M. J. Friedman. *J. Clin. Psychiatry.* 2012. V. 73 (3). P. 297–303. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07311>.
 154. Off-label use of second generation antipsychotics for post-traumatic stress disorder in the Department of Veterans Affairs: time trends and sociodemographic, comorbidity, and regional correlates. M. S. Bauer, A. Lee, M. Li et al. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014. V. 23 (1). P. 77–86. doi: 10.1002/pds.3507. Epub 2013 Aug 31.
 155. Trends in medication prescribing in patients with PTSD from 2009 to 2018: a national veterans administration study. N. Holder, A. Woods, T. C. Neylan et al. *J. Clin. Psychiatry.* 2021. V. 82 (3). P. 20m13522. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13522>.
 156. An emulation of randomized trials of administering antipsychotics in PTSD patients for outcomes of suicide-related events. N. R. Delapaz, W. K. Hor, M. Gilbert et al. *J. Pers. Med.* 2021. V. 11 (3). P. 178. <https://doi.org/10.3390/jpm11030178>.
 157. Pharmacotherapy of 1,044 inpatients with posttraumatic stress disorder: current status and trends in German-speaking countries. M. A. Reinhard, J. Seifert, T. Greiner et al. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2021. V. 271 (6). P. 1065–1076. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01223-x>. Epub 2020 Dec 28.
 158. Richelson E., Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000. V. 68 (1). P. 29–39. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00911-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00911-5).
 159. López-Muñoz F., Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front. Psychiatry.* 2013. V. 4. P. 102. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00102>.
 160. Crapanzano C., Damiani S., Guiot C. Quetiapine in the anxiety dimension of mood disorders: a systematic review of the literature to support clinical practice. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021. V. 41 (4). P. 436–449. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001420>.
 161. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response. G. Nikisch, P. Baumann, T. Liu et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012. V. 15 (8). P. 1051–1061. doi: 10.1017/S1461145711001556. Epub 2011 Oct 19.
 162. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. M. B. Hamner, S. E. Deitsch, P. S. Brodrick et al. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. V. 23 (1). P. 15–20. doi: 10.1097/00004714-200302000-00003.
 163. Quetiapine as an adjunctive treatment for post-traumatic stress disorder: an 8-week open-label study. E. P. Ahearn, M. Mussey, Johnson C. et al. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2006. V. 21 (1). P. 29–33. doi: 10.1097/01.yic.0000182116.49887.ae.

-
164. Pivac N., Kozarić-Kovacić D. Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related post-traumatic stress disorder with psychotic features. *Croat. Med. J.* 2006. V. 47 (3). P. 440–451.
 165. Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. K. N. Sokolski, T. F. Denson, R. T. Lee, C. Reist. *Mil. Med.* 2003. V. 168 (6). P. 486–489. <https://doi.org/10.1093/milmed/168.6.486>.
 166. Enhancing completion of cognitive processing therapy for posttraumatic stress disorder with quetiapine in veterans with mild traumatic brain injury: a case series. M. R. Baig, J. L. Wilson, J. A. Lemmer et al. *Psychiatr Q.* 2019. V. 90. P. 431–445. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09638-z>.
 167. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: a randomized, placebo-controlled trial. G. 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>. Epub 2016 Jul 15.
 168. Quetiapine treatment for post-traumatic stress disorder: a systematic review of the literature. C. Crapanzano, S. Damiani, I. Casolaro, C. Amendola. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2023. V. 21 (1). P. 49–56. doi: 10.9758/cpn.2023.21.1.49.
 169. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01238>.
 170. An open-label pilot study of aripiprazole for male and female veterans with chronic post-traumatic stress disorder who respond suboptimally to antidepressants. N. A. Youssef, C. E. Marx, D. W. Bradford et al. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. V. 27 (4). P. 191–196. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328352ef4e>.
 171. Lin C. C., Liu Y. P. Pharmacological implications of adjusting abnormal fear memory: towards the treatment of post-traumatic stress disorder. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. V. 15 (7). P. 788. <https://doi.org/10.3390/ph15070788>.
 172. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. K. Maeda, H. Sugino, H. Akazawa et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. V. 350 (3). P. 589–604. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.213793>. Epub 2014 Jun 19.
 173. Discovery research and development history of the dopamine D₂ receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole. T. Kikuchi, K. Maeda, M. Suzuki et al. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2021. V. 41 (2). P. 134–143. <https://doi.org/10.1002/npr2.12180>. Epub 2021 May 7.
 174. Stahl S. M. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectr.* 2016. V. 21 (1). P. 1–6. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000954>.
 175. Efficacy of brexpiprazole in combination with sertraline for patients with post-traumatic stress disorder: summary of data from phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. L. L. Davis, B. Saloni, L. Daniel et al. *JAMA Psychiatry.* 2025. V. 82 (3). P. 218–227. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.3996>.
 176. Brexpiprazole in combination with sertraline and as monotherapy in posttraumatic stress disorder: a full-factorial randomized clinical trial. M. Hobart, D. Chang, N. Hefting, L. L. Davis. *J. Clin. Psychiatry.* 2025. V. 86 (1). P. 24m15577. <https://doi.org/10.4088/JCP.24m15577>.
 177. Otsuka and Lundbeck present results from three clinical trials of brexpiprazole in combination with sertraline for the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. Press Release May 28, 2024. URL: <https://www.otsuka-us.com/news/otsuka-and-lundbeck-present-results-three-clinical-trials-brexipiprazole-combination-sertraline/>.

О. Є. Ядловський, С. О. Мисливець, С. С. Таніна, Т. А. Бухтіарова
Дисрегуляція моноамінергічних систем як об'єкт цільової терапії
посттравматичного стресового розладу. Частина 2: останні тренди в сфері
фармакологічної корекції катехоламінергічної дисфункції

З позицій сучасних знань вважається, що катехоламінергічна дисрегуляція відіграє важливу роль у патофізіології посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а маніпуляції з взаємопов'язаними норадренергічною (NEergic) і дофамінергічною (DAergic) системами призводять до зміни поведінкових реакцій на стрес. Це робить зазначені системи привабливими об'єктами фармако-терапії ПТСР і обґрунтовує потенційну корисність специфічно спрямованих на NEergic і DAergic системи лікарських засобів у лікуванні людини, яка пережила психологічну травму.

Мета дослідження – збір, аналіз та узагальнення даних із ресурсів Internet (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank) щодо місця та ролі NEergic і DAergic систем у патогенезі ПТСР та останніх трендів у сфері пошуку засобів фармакологічної корекції їхньої дисфункції при цьому патологічному стані.

Як перспективні препарати для включення в протоколи лікування ПТСР розглядають агоністи центральних α₂AR (клонідин), антагоністи α₁AR (празозин, доксазозин), β-адренергічні препарати (пропранолол), інгібітори NET (ребоксетин, атомоксетин), стимулятори DAergic та NEergic систем (метилфенідат), попередник DA – L-DOPA, атипові антипсихотики (кветіапін, арипіпразол,

брекспіпразол) з позитивним впливом на різні ланки NEergic і DAergic дисфункції.

Розширення спектра препаратів із селективною дією на певні ланки NEergic і DAergic дисфункції та оптимізація схем і методів моно- та комбінованої терапії ПТСР потребує подальших фундаментальних і прикладних доклінічних досліджень і клінічних випробувань.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, катехоламінергічна дисфункція, празозин, доксазозин, клонідин, пропранолол, ребокситин, атомоксетин, метилфенідат, L-DOPA, кветіапін, арипіпразол, брекспіпразол

O. E. Yadlovsky, S. O. Myslyvets, S. S. Tanina, T. A. Bukhtiarova
Dysregulation of monoaminergic systems as an object of targeted therapy for PTSD. Part 2: recent trends in the field of pharmacological correction of catecholaminergic dysfunction

From the standpoint of current knowledge, catecholaminergic dysregulation is believed playing an important role in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder (PTSD), and manipulations of the interconnected noradrenergic (NEergic) and dopaminergic (DAergic) systems lead to changes in behavioral responses to stress. So, these systems are attractive targets for PTSD pharmacotherapy and substantiates the potential advantages of drugs specifically targeting NEergic and DAergic systems, when treating people, who've experienced psychological trauma.

The purpose of the study – was to collect, analyze and summarize data from Internet resources (PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Drugbank) as to the place and role of NEergic and DAergic systems in the pathogenesis of PTSD and the latest trends in the search for pharmacological correction their dysfunction at this pathological condition.

As promising drugs for inclusion in PTSD treatment protocols consider central α 2AR agonists (clonidine), α 1AR antagonists (prazosin, doxazosin), β -adrenergic drugs (propranolol), NET inhibitors (reboxetine, atomoxetine), stimulants of DAergic and NEergic systems (methylphenidate), DA precursor – L-DOPA, atypical antipsychotics (quetiapine, aripiprazole, brexpiprazole) with a positive effect on different links of NEergic and DAergic dysfunction.

Expansion of the range of drugs with selective acting on certain links of DAergic and NEergic systems and optimization of circuits and methods of mono- and combined PTSD therapy require further fundamental and applied preclinical studies and clinical trials.

Key words: posttraumatic stress disorder, catecholaminergic dysfunction, prazosin, doxazosin, clonidine, propranolol, reboxetine, atomoxetine, methylphenidate, L-DOPA, quetiapine, aripiprazole, brexpiprazole

Надійшла: 18 січня 2026 р.

Прийнята до друку: 30 квітня 2026 р.

Контактна особа: Таніна С. С., кандидат медичних наук, відділ науково-методичної, інформаційної та патентно-ліцензійної роботи, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 03 23.