

ДОГАДКИ И РАЗСЪЖДЕНИЯ ВЪРХУ НОВОСТИТЕ В ДИАГНОСТИКАТА И ТЕРАПИЯТА НА ПОСТТРАВМАТИЧНОТО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО



гл. ас. д-р Г.
Хранов, гм,
ас. д-р Р.
Якимова

МУ-София, Кате-
дра психиатрия
и медицинска
психология

Вторичната превенция (интервенция след излагане на травматично събитие) вероятно е най-обещаващата област по отношение на потенциална клинична или фармакоикономична полза. Все още обаче няма медикаменти, които да са изцяло и сигурно приети за това в международните ръководства. Въпреки това има интересни данни в тази насока, като например прилагането на хидрокортизон в ниски дози за 10 дни, което като че намалява

Преди появата на DSM-III през 1980 г. посттравматичното стресово разстройство (ПТСР) е възприемано като констелация от симптоми, свързани с първоначалната травма като травматична хистерия след злополука, травматичен синдром при изнасилване, войнишко сърце, синдром на Da Costa и др. Както и да наречем това заболяване обаче, то остава инвалидизиращо^[1].

възникването на симптоми на депресия или посттравматично стресово разстройство (ПТСР)^[2]. Друг нов метод за профилактика например, е използването на окситоцин^[3]. Профилактично лечение обаче не се препоръчва като цяло на хора под 18-годишна възраст. Използваните понякога в нашата практика бензодиазепини, все по-често се отхвърлят за тази цел.

Възприетите за лечението на ПТСР селективни инхибитори на серотониновия транспорт (СИСТ) вероятно не са ефективни за такава интервенция. Това се вижда например при сравнението на есциталопрам и плацебо^[4].

Очевидно използваните медикаменти не са с толкова изразена ефективност при лечението на заболяването. Сравними са с психологични интервенции. Така например прилагането на продължителна експозиция или когнитивна преработка повишават ефекта от терапията. Въпреки това данните са в полза на антидепресантите. Дали това се дължи на често коморбидната депресия или не, все

още не е изяснено напълно. Първите публикации, свързани с темата за лечение на ПТСР, са свързани с трицикличния антидепресант дезипрамин и инхибиторите на моноамин оксигеназа (ИМАО)^[5,6], но тези медикаменти не стават популярни при лечението на заболяването. Такива стават СИСТ, като след първите контролирани рандомизирани проучвания, FDA одобрява сертралин и пароксетин за лечение на ПТСР през 1999 г. През 2006 г. прегледът на Cochrane съобщава, че има 35 рандомизирани контролирани проучвания, включващи 4 597 участника, което поставя лечението като такова на първи избор^[7]. Но както видяхме, това лечение не е ефективно за профилактика и може да е насочено повече към депресивните симптоми.

Събраните доказателства през последните години показват ефективност само при малко медикаменти, като венлафаксин (макар и да не е одобрен от FDA), а има данни и за използване на медикаменти, без да има сигурна подкрепа за ефективността им, както е например при тразодона^[8]. Друг пример са разно-

посочните данни. При редица проучвания празозин ($\alpha 1$ -антагонист) е ефективен за лечението на кошмарните сънища при ПТСР, но при по-скорошни проучвания това не се оказва така^[9].

Това, разбира се, може да се дължи и на различните диагностични критерии. Те последно са ревизирани в DSM-5 и се очаква такава скоро и в МКБ-11. Доказано е вече, че променените критерии променят изчисляваната болестност и клиничните характеристики на лекуваните^[10]. При МКБ-10 диагностичният подход е по-широк и включва 13 симптома, като има предложения в МКБ-11 да се премахнат неспецифичните симптоми, характерни за ПТСР и други разстройства (напр. нару-

шения на съня, раздразнителност) и да се повиши специфичността на диагнозата, като останат критерии като флашбак, кошмари, хипервъзбудимост, повишен стартъл рефлекс, избягването на напомнящи за травмата мисли и ситуации^[11].

При всички положения обаче би трябвало да лекуваме заболяването и можем да почерпим информация от множество международни ръководства, свързани с лечението на ПТСР. Американската психиатрична асоциация публикува ръководство за лечението на ПТСР 2004 г. и добавка към него 2009 г., след което, за съжаление, няма ново осъвременяване. Американската психологична асоциация публикува ръководство 2017 г., като

препоръчва редица когнитивни и поведенчески психотерапии. Други такива препоръки можем да намерим в ръководства, като това на обединеното кралство (NICE) 2018 г.; американското (PA-CPMH) 2013 г. и изготвеното за ANHQ 2017 г.

Като цяло все още СИСТ са средство на избор при лечението на ПТСР. Това са и регистрираните медикаменти по тази индикация от FDA и ЕМА, както вече споменах. Въпреки това ефективността не е много висока, препоръчва се да се търси и друго лечение. Като цяло най-ефективни са може би пароксетин, сертралин (и може би флуоксетин). По тази причина са проучвани и други медикаменти в рандомизирани проучвания. Така например



Seo и Chung^[12-14] сравняват СИСТ с миртазапин, като не откриват сигнификантна разлика или тя може би зависи от типа на травматичното събитие (един или няколко инцидента). Нефазогон е изследван от групите на McRae^[15], Davis^[16], Saygin^[17], като е установен добър ефект сравним с този на сертралин. Onder^[18] сравнява моклобемид, тианептин и флуоксетин, като не намира разлика в групите и приема и трите медикамента за ефективни. Spivak^[19] приема същото за флувоксамин и ребоксетин. Davidson през годините от 2006-2012 г. събира доказателства за ефективността на венлафаксина. Kosten^[20] намира за ефективни фенелзин и имипрамин. По отношение на вилоргидон, изследван от Becker^[21], не е показал резултати, дивалпрокс от Davis^[22] и тиагабин от Davidson^[23] също.

От антиконвулсантите данни за ефективност е показал топирамата при сравнение с плацебо (Tucker^[24]), и прегабалин като добавъчна терапия към СИСТ (Vanisadi^[25]).

От антипсихотиците също може да се очаква ефект, въпреки негативните резултати на Krystal^[26] по отношение на рисперидон, освен върху нарушенията на съня^[27]. Carey^[28] доказва ефективността на оланзапин като монотерапия при лечението на ПТСР в рандомизирано заслепено проучване. Антипсихотиците обаче могат да са ефективни и като добавка към терапията: рисперидон (Bartzokis^[29]) или арипипразол (Britnell^[30]) и може би с влияние най-вече върху хиперактивацията. Вероятно за неомговорилите може да се използва и кветиапин^[31,32]. Все още данните продължават да са противоречиви,

като например негативните резултати за зипразидон на Ramaswamy^[33], обещаващи в началото^[34]. Алпразолам, като че ли има само негативни данни, докато празозин върши работа за някои симптоми, както беше споменато.

Препоръките са различни, но общо взето насочват към използването на флуоксетин, пароксетин, сертралин, венлафаксин и топирамат. Липсата на преки сравнения между медикаментите кара някои автори да прибегват към по-нестандартни индиректни статистически сравнения^[35], които посочват фенелзин като най-ефикасен медикамент, следван от миртазапин.

Всъщност дефинирането на различни диагностични критерии, избирането на целеви симптоми и предложеният широк избор от медикаменти дава възможност за избор на клинициста. Вероятно ще бъдат намерени нови по-ефикасни методи за лечение от установените за момента сертралин и пароксетин и заболяването ще бъде разпознавано все по-точно, но очевидно има още много да се работи в тази насока. ■

Книгопис:

- Stein M, Rothbaum B. 175 Years of Progress in PTSD Therapeutics: Learning From the Past. *Am J Psychiatry* 175:6, June 2018.
- Delahanty DL, Gabert-Quillen C, Ostrowski SA, et al. The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial. *CNS Spectr*. 2013;18(2):103-111. doi:10.1017/S1092852913000096.
- van Zuiden M, Frijling JL, Nawijn L, Koch SBJ, Goslings JC, Luijckx JS, et al. Intranasal oxytocin to prevent posttraumatic stress disorder symptoms: A randomized controlled trial in emergency department patients. *Biol Psychiatry*. 2017;81:1030-1040.
- Suliman S, Seedat S, Pingo J, Sutherland T, Zohar J, Stein DJ. Escitalopram in the prevention of posttraumatic stress disorder: a pilot randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2015;15:24. Published 2015 Feb 19. doi:10.1186/s12888-015-0391-3.
- Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, et al. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:513-516.
- Davidson J. Vintage treatments for PTSD: a reconsideration of tricyclic drugs. *J Psychopharmacol* 2015; 29:264-269.
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002795.
- Krystal JH, Davis LL, Neylan TC, et al. It is time to address the crisis in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a consensus statement of the PTSD

Psychopharmacology Working Group. *Biol Psychiatry* 2017; 82:e51-e59.

- Raskind MA, Peskind ER, Chow B, Harris C, Davis-Karim A, Holmes HA, Hart KL, McFall M, Mellman TA, Reist C, Romesser J, Rosenheck R, Shih MC, Stein MB, Swift R, Gleason T, Lu Y, Huang GD. Trial of Prazosin for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):507-517. doi: 10.1056/NEJMoa1507598.
- Hoge CW, Yehuda R, Castro CA, McFarlane AC, Vermetten E, Jetly R, Koenen KC, Greenberg N, Shalev AY, Rauch SA, Marmar CR, Rothbaum BO. Unintended Consequences of Changing the Definition of Posttraumatic Stress Disorder in DSM-5: Critique and Call for Action. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jul 1;73(7):750-2. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0647.
- Keeley JW, Reed GM, Roberts MC, Evans SC, Robles R, Matsumoto C, Brewin CR, Cloitre M, Perkonig A, Rousseau C, Gureje O, Lovell AM, Sharan P, Maercker A. Disorders specifically associated with stress: A case-controlled field study for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Int J Clin Health Psychol*. 2016 May-Aug;16(2):109-127. doi: 10.1016/j.ijchp.2015.09.002. Epub 2015 Nov 6.
- Seo HJ, Jung YE, Bahk WM, et al. A comparison of mirtazapine and paroxetine for the treatment of patients with posttraumatic stress disorder: a randomized open-label trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2010; 8(2), 84-9.
- Chung MY, Min KH, Jun YJ, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine and sertraline in Korean veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized open label trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2004; 19(7), 489-94.
- Chung MY, Min KH, Jun YJ, et al. Efficacy and Tolerability of Mirtazapine and Sertraline in Treatment of Patients with Posttraumatic Stress Disorder with Depression: A Randomized Open Label Trial. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 2005; 44(2), 165-75.
- McRae AL, Brady KT, Mellman TA, et al. Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Depress. Anxiety* 2004; 19, 190-196.
- Davis LL, Jewell ME, Ambrose S, et al. A placebo-controlled study of nefazodone for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004; 24(3), 291-7.
- Saygin MZ, Sungur MZ, Sabol EU and Cetinkaya P. Nefazodone versus sertraline in treatment of posttraumatic stress disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Buletini* 2002; 12, 1-5.
- Önder E, Tural Ü and Aker T. A comparative study of fluoxetine, moclobemide, and tiapentine in the treatment of posttraumatic stress disorder following an earthquake. *European psychiatry* 2006; 21(3), 174-9.
- Spivak B, Strous RD, Shaked G, et al. Reboxetine versus fluvoxamine in the treatment of motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder: a double-blind, fixed-dosage, fixed-trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2006; 26(2), 152-6.
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *The Journal of nervous and mental disease* 1991; 179(6), 366-70.
- Becker ME, Hertzberg MA, Moore SD, et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2007;27(2), 193-7.
- Davis LL, Davidson JRT, Ward LC, et al. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28, 84-8.
- Davidson JRT, Brady KM, Mellman TAM, et al. The efficacy and tolerability of tiagabine in adult patients with post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27, 85-8.
- Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68, 201-6.
- Baniassadi M, Hosseini G, Bordbar MR, et al. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Practice* 2014; 20(6), 419-27.
- Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, et al. Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306(5), 493-502.
- Krystal JH, Pietrzak RH, Rosenheck RA, et al. Sleep Disturbance in Chronic Military-Related PTSD: Clinical Impact and Response to Adjunctive Risperidone in the Veterans Affairs Cooperative Study# 504. *The Journal of clinical psychiatry* 2016; 77(4), 483-91.
- Carey P, Sullivan S, Ganesan K, et al. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double blind, placebo controlled study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2012; 27(4), 386-91.
- Bartzokis G, Lu PH, Turner J, et al. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 57(5), 474-9.
- Britnell R, Jackson A, Brown J, Capehart B. Aripiprazole for Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Clinical Neuropharmacology* 2017; 40. 1. 10.1097/WNF.0000000000000251.
- Hammer, M.B. Quetiapine treatment in patients with posttraumatic stress disorder: an open trial of adjunctive therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23, 1, 15-203a.
- Villareal G, Hammer MB, Cafiwe JM, Robert S, Calais LA, Durkaski V, Zhai Y, Qualls C. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry* 2016; 173. appiajip201615070967. 10.1176/appi.ajp.2016.15070967.
- Ramaswamy S, Driscoll D, Smith LM, et al. Failed efficacy of ziprasidone in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2016; 2, 1-5.
- Siddiqui Z, Marci WA, Bhatia SC, Ramaswamy S, Petty F. Ziprasidone therapy for post-traumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(6):430-431.
- Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, Cowen PJ, Geddes JR, Stein DJ. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for posttraumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychological Medicine* <https://doi.org/10.1017/S003329171700349X>.

ФАКТ

Средно
100 000 го
1 000 000
химични
реакции
протичат
в нашата
мозък.

