## 2.Методы лечения

### 2.1 Эффективность методик лечения

Эффективность приведенных здесь методов лечения основывается, по возможности, на случайных контролируемых исследованиях (RKS/English: RCT). Для первичной оценки применялся мета-анализ, охватывавший 61 исследование методов лечения ПТСР (van Etten & Taylor, 1998). Для оценки эффективности применяемого метода лечения касательно фармакологических препаратов применяются показатели выраженности эффекта (Cohen, 1988), которые отображают разницу между данными до и после лечения посредством усредненного стандартного отклонения данных до и после лечения.

Показатель выраженности эффекта d=1 означает, что лечение привело к улучшению показателей от стандартного отклонения. При интерпретации показателя выраженности эффекта необходимо принимать во внимание также то, что состояние ПТСР-пациентов, которые принимают плацебо или ожидают лечения, значительно улучшается. В вышеупомянутом мета-анализе показатель выраженности эффекта для фармакологического плацебо составлял d=0,51, а для записи в лист ожидания – d=0,44 (van Etten & Taylor, 1998).

Необходимо обратить внимание на следующие значения показателя выраженности эффекта для психологических-психиатрических методов лечения:

0,2= низкий показатель выраженности эффекта

0,5= средний показатель выраженности эффекта

>0,8= высокий показатель выраженности эффекта

В следующей таблице (таблица bbb) мы обобщили средние значения показателя выраженности эффекта согласно мета-анализу по van Etten & Taylor (1998).

Таблица bbb: средние значения показателя выраженности эффекта для методов терапии по van Etten & Taylor.

| **Метод терапии** | **Примерные значения показателя выраженности эффекта (d)** |
|---|---|
| Когнитивная поведенческая терапия | d = 1,27 |
| Мультидименсиональная когнитивная поведенческая терапия (основное применение данного руководства) [1)] | d = 2,70 |
| Тренинги по преодолению стресса [2)] | Не существует исследований для сравнения |
| EMDR: десенсибилизация движениями глазных яблок [3)] | d = 1,24 |
| Психодинамическая терапия [3)] | d = 0,90 |
| Гипнотерапия [4)] | d = 0,94 |
| SSRI: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | d = 1,38 |
| MAOH: ингибиторы моноаминооксидазы | d = 0,61 |
| TZA: трициклические антидепрессанты | d = 0,54 |
| Антиэпилептические препараты | d = 0,93 |
| Бензодиазепин | d = 0,49 |

*1) Примечание: степень успеха и показатель выраженности эффекта описанного здесь психотерапевтического метода выше, чем при других исследованиях эффективности экспозиционного метода (выдуманное переживание и in-vivo конфронтация) и его комбинации с когнитивной терапией (Foa & Rothbaum, 1998; Marks, Lovell, Noshirvani, Livanou, & Thrasher, 1998; Tarrier & Humphreys, 2000). Возможной причиной этому является тесная связь когнитивных методов с имагинативным переживанием. При всех остальных исследованиях и методах лечения сначала проводится 1 час Nacherleben, а затем когнитивно обрабатывается накопленный опыт. Вероятно, благодаря этому пациенты становились не столь восприимчивы и, возможно, уже не ассоциировали связь когнитивных вмешательств с травмой.*

*2) Примечание: травмирующее переживание не является объектом внимания тренингов по преодолению стресса. Для преодоления стресса используются различные техники, например, расслабляющие, дыхательные тренинги, отвлеченность от размышлений, тренинги по личной безопасности и тренинги по позитивному мышлению (Meichenbaum, 1997). Преодоление стресса оказалось более эффективным, чем поддерживающая психотерапия, однако длительность его эффекта меньше, чем таковая экспозиционного метода (Foa & Meadows, 1997). Расслабляющие тренинги краткосрочны, и эффект их действия короче эффекта экспозиционного метода и когнитивной терапии.*

*3) Примечание: механизм лечения до сих пор неясен. Новые исследования указывают на то, что движения глазных яблок не являются необходимой частью лечения (van Etten & Taylor, 1998).*

*4) Примечание: вопрос использования гипнотерапии во время лечения ПТСР еще не решен, так как применение данного метода может вызвать диссоциативные состояния (при простых успокоительных наведениях. Гипнотерапия с глубинной проработкой дает максимальный результат и на момент написания данной лекции была неизвестна-примеч. Борисова Г.)*

### 2.2 Антидепрессанты

В целом, антидепрессанты являются наиболее изученной группой препаратов. На основании данного факта они являются препаратами первого ряда при медикаментозном лечении ПТСР.

#### 2.2.1 Трициклические антидепрессанты (TZA)

Ввиду наличия общих черт между состояниями возбуждения при ПТСР и панических состояниях возникло предположение о возможности использования в лечении ПТСР трициклических антидепрессантов. Началось изучение действия амитриптилина, имипрамина и дезипрамина. Показатель выраженности эффекта составлял в среднем d=0,54 и был незначительно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо или ожидавших лечения (van Etten & Taylor, 1998). Эффективность каждого из этих препаратов различна. Показатель выраженности эффекта имипрамина составлял d=0,25

(Frank, Kosten, Giller, & Dan, 1988), его эффективность была низкой. Эффективность амитриптилина оказалась выше, показатель выраженности эффекта составил d=0,64

(J. Davidson et al., 1990). Никакого терапевтического действия не оказал дезипрамин с показателем выраженности эффекта d=0,05 (Reist et al., 1989). Кроме того, трициклические антидепрессанты либо не оказывали никакого влияния, либо - очень небольшое влияние на избегающее поведение или на состояние оглушения при ПТСР. Ввиду наличия вредных побочных эффектов трициклические антидепрессанты подходят для применения в меньшей степени, чем новые антидепрессивные препараты. Кроме того, они действуют, по-видимому, лишь в некоторых случаях тяжелого течения ПТСР (J. R. Davidson, 1997). Следовательно, трициклические антидепрессанты не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при медикаментозном лечении (J. R. Davidson, 1997).

#### 2.2.2 Ингибиторы моноаминооксидазы (МАОН)

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАОН), как и трициклические антидепрессанты вызывают уменьшение выраженности симптомов при панических состояниях. К тому же они успешно назначаются при сочетании депрессии и нарушений страха. Доказано, что МАОН более эффективны при

ПТСР по сравнению с трициклическими антидепрессантами (Southwick et al., 1999). Средний показатель выраженности эффекта этих препаратов составляет d=0, 61 (van Etten & Taylor, 1998). Наиболее изученным препаратом является фенельцин – необратимый МАОН. Вследствие высокого риска развития гипертонических кризов необратимые МАОН не подходят для лечения ПТСР. Обратимый МАОН – моклобемид, по всей вероятности, уменьшает выраженность всех трех категорий симптомов ПТСР (Neal, Shapland, & Fox, 1997). Тем не менее, МАОН также не могут рассматриваться в качестве препаратов первого ряда при медикаментозном лечении (J. R. Davidson, 1997).

### 2.2.3 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина способствуют активности серотонина в центральной нервной системе. Путем воздействия на синее пятно, которое находится в стволе головного мозга, серотонин оказывает регулирующее влияние на активность адреналина. Низкая концентрация 5-гидроксииндолацетатной кислоты (5-HIAA) в цереброспинальной жидкости указывает на низкий уровень серотонина в ЦНС, который может быть связан с импульсивно-агрессивным или саморазрушительным состоянием (Placidi et al., 2001). Серотонин помогает модулировать чрезмерные внешние стимулы и, посредством этого, уменьшать чувство страха и беспомощности. ИОЗС также высокоэффективны при лечении панических состояний (Goddard et al., 1993). Наличие этих качеств ИОЗС чрезвычайно интересно для клинических исследований. Существуют успешные опубликованные исследования сертралина (Brady et al., 2000; J. Davidson et al., 2001; Zohar et al., 2002), пароксетина (Marshall, Beebe, Oldham, & Zaninelli, 2001), флюоксетина (van der Kolk et al., 1994), флювоксамина (Marmar et al., 1996) und циталопрама (Seedat, Lockhat, Kaminer, Zungu-Dirwayi, & Stein, 2001). Ввиду высокого среднего показателя выраженности эффекта d=1,38 (van Etten & Taylor, 1998) ИОЗС должны рассматриваться в качестве препаратов первого ряда при медикаментозном лечении. Несмотря на успешные результаты, все-таки возможно, что ИОЗС не всегда одинаково эффективны во всех группах ПТСР - пациентов. Например, флюоксетин прекрасно действует на группу гражданских лиц, но не оказывает никакого эффекта на ветеранов войны (J. R. Davidson, 1997). Некоторые исследования показывают, что женщины намного более восприимчивы к терапии, чем мужчины (Brady et al., 2000; J. Davidson et al., 2001; J. R. Davidson, 1997). Также необходимо учитывать и то, что ввиду побочных эффектов около 38% пациентов прерывают лечение ИОЗС, в то время как при психологическом лечении - в среднем только 14% пациентов (van Etten & Taylor, 1998). Вероятно, это основывается на различии в выборе метода терапии в обеих группах пациентов. О долгосрочной эффективности ИОЗС известно мало. Почти все исследования проводились в течение 12 недель или менее. Наступление действия отмечалось между четвертой и шестой неделями. Тем не менее, в данном случае стоило бы выждать дополнительно несколько недель для достижения оптимального эффекта до замены препаратов (Brady et al., 2000; J. R. Davidson, Rothbaum, van der Kolk, Sikes, & Farfel, 2001; Londborg et al., 2001). Исследование Londborg показало, что между 12 и 24 неделями симптомы уменьшались на 31%. У 58% пациентов, которые первые 12 недель не реагировали на терапию, все же отмечалось значительное улучшение состояния. В рамках лечения ПТСР использование ИОЗС должно осуществляться по меньшей мере в течение 1 года (J. Davidson et al., 2001; Londborg et al., 2001). Кроме того, целесообразно постепенно снижать дозу препаратов, не допуская резкого прерывания. Это особенно важно для первых двух месяцев лечения (Londborg et al., 2001).

### 2.2.4 Другие типы антидепрессантов

Нефазадон и тразодон являются антагонистами 5-HT2 и альфа-1 адренергических рецепторов. При лечении нефазодоном отмечается меньше сексуальных дисфункций, чем при лечении ИОЗС (Gregorian et al., 2002). В процессе лечения ПТСР *нефазадоном* наблюдается уменьшение количества кошмарных сновидений и снижение чувства страха (Hidalgo et al., 1999). Так же как и в случае с применением ИОЗС, гражданские лица реагируют на нефазодон лучше, чем ветераны войны. Нефазадон чрезвычайно эффективен при тяжелых нарушениях сна у ПТСР – пациентов. Нефазодон увеличивает продолжительность сна и снижает интенсивность и количество связанных с травмой кошмарных сновидений (Mellman, David, & Barza, 1999). При сравнительном исследовании оказалось, что нефазодон и циталопрам не эффективнее сертралина (McRae et al., 2004). Применение нефазодона связано с повышенным риском развития гепатотоксических реакций и печеночной недостаточности. Соответственно, нефазодон не следует назначать при активных заболеваниях печени или при

повышенной концентрации трансаминаз в плазме крови. Нефазодон обладает сильным седативным эффектом, и большинство пациентов при полной дозировке не переносят это побочное действие.

При лечении основных симптомов ПТСР *тразодоном* не отмечалось какого-либо значимого эффекта. Однако тразодон может быть использован в качестве дополнительного препарата для лечения бессонницы, вызванной применением ИОЗС, в частности флюоксетина и сертралина. В этом случае достаточно незначительной дозы тразодона перед сном.

*Венлафаксин* повышает серотониновую и норадреналиновую аффективность и в меньшей степени – допаминэргическую нейротрансмиссию. Результаты применения венлафаксина при лечении ПТСР оказались низкими по сравнению с сертралином и пароксетином (Smajkic et al., 2001). Однако необходимо отметить, что данное исследование продолжалось немногим более 6 недель.

*Миртазапин* повышает серотонинэргическую и норадренергическую нейротрансмиссию.

В рамках лечения ПТСР показатель выраженности эффекта оказался средним (d=0,49). В то же время, миртазапин высокоэффективен при лечении состояний страха, показатель выраженности эффекта составляет d=1,14. Несомненно требуются дальнейшие исследования. Однако вышеперечисленные данные указывают на то, что миртазапин можно было бы эффективно использовать специально для лечения ПТСР-пациентов с тяжелыми коморбидными нарушениями страха (J. R. Davidson et al., 2003).

*Бупропион* вызывает слабую адреналиновую и более выраженную допаминовую блокаду. Существует одно клиническое исследование относительно лечения ПТСР (Canive, Clark, Calais, Qualls, & Tuason, 1998). Хотя в данном исследовании больные хорошо переносили бупропион, он оказался более эффективным при лечении коморбидных депрессий, чем ПТСР-симптомов.

**2.3 Блокаторы адренергических рецепторов**

Основным биологическим нарушением у ПТСР-пациентов является адренергическая дисрегуляция (Southwick et al., 1999). У больных с ПТСР в покое отмечается повышенный уровень норадреналина в плазме крови, который резко увеличивается под воздействием специфических травмирующих стимулов (Yehuda et al., 1998). К тому же при хроническом течении ПТСР наблюдается уменьшение количества норадреналиновых рецепторов у тромбоцитов. Длительные периоды повышенной адренергической активности могут повышать риск развития ПТСР посредством запуска процесса, при котором происходит гиперконсолидация памяти о травме (Pitman, 1989). Способность неселективного бета-блокатора *пропранолола* уменьшать консолидацию эмоционального содержания памяти (Cahill, Prins, Weber, & McGaugh, 1994) позволяет разработать оправданную стратегию лечения с помощью адренергического ингибитора непосредственно во время потенциально травмирующего события, хотя существуют только единичные исследования (Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003). Блокаторы адренергических рецепторов, такие как бета-блокаторы или альфа2-агонисты, уменьшают центральную и периферическую адренергическую активность, за счет этого происходит снижение возбуждения при состояниях страха у пациентов с хроническим течением ПТСР (Famularo, Kinscherff, & Fenton, 1988). Известно также, что пропранолол уменьшает количество связанных с травмой кошмарных сновидений, итрузивное содержание памяти, гипервигильность, приступы агрессии, а также повышенные мигательные рефлексы (Kolb, Burris, & Griffiths, 1984). Существуют также исследования, доказывающие положительную эффективность пропранолола (Kinzie, 1989).

Альфа2-адренергические агонисты, такие как *клонидин и гуанфацин*, взаимодействуют с норадренергическими ауторецепторами, которые уменьшают активность клеток синего пятна, и посредством этого значительно снижают выброс норадреналина в головном мозге (Kaplan & Sadock, 1998). Клонидин дал первые многообещающие результаты у ПТСР-пациентов. Он уменьшает ограничительное поведение, особенно в социальном контексте, в частности, агрессию, импульсивность, эмоциональные взрывы и постоянное противоречие (Harmon & Riggs, 1996). Также, по-видимому, уменьшаются нарушения сна и кошмарные сновидения. Существуют исследования, при которых была успешно протестирована комбинация клонидина и имипрамина на тяжело травмированных беженцах с ПТСР (Kinzie & Leung, 1989)(45). Касательно гуанфацина имеются скудные данные. До сих

пор не доказано значительное улучшение ПТСР-симптомов по сравнению с применением плацебо (Horrigan, 1996).

*Празозин* является антагонистом альфа1-рецепоров. У ПТСР-пациентов, принимающих празозин, наблюдается значительное улучшение качества сна (d=1,6) и уменьшение количества повторяющихся кошмарных сновидений (d=1,9) (Raskind et al., 2003). В других группах ПТСР-симптомов отмечался средний и высокий показатель выраженности эффекта празозина: d=0,7 при повторных переживаниях и интрузиях; d=0,6 при избегающем поведении и чувстве оглушенности, и d=0,9 при состояниях возбуждения. ПТСР-симптоматика могла значительно улучшиться при показателе выраженности эффекта d=1,4. По-видимому, что празозин является многообещающим препаратом для лечения вызванных ПТСР нарушений сна.

**2.4 Анксиолитики**

*Бензодиазепины* потенцируют эффект гамма-аминомасляной кислоты (GABA). GABA-A-рецепторы – самые многочисленные рецепторы головного мозга, они ингибируют активацию большинства нейронов. Бензодиазепины снижают активность норадренолиновых клеточных тел синего пятна и центрального ядра миндалины мозга (центр страха). На первый взгляд может показаться, что бензодиазапины могут с успехом применяться для лечения ПТСР. Несмотря на то, что бензодиазепины очень часто назначают при лечении ПТСР, появились исследования, доказывающие, что их влияние на осонвные симптомы ПТСР невелико. Это касается лечения как острой фазы ПТСР (Gelpin, Bonne, Peri, Brandes, & Shalev, 1996), так и пациентов с хроническим течением ПТСР (Braun, Greenberg, Dasberg, & Lerer, 1990). Как и предполагалось, при состояниях страха показатель выраженности эффекта имел среднюю величину (d=0,7). Необходимо заметить, что, по-видимому, у ПТСР-пациентов возникает риск развития бензодиазепиновой зависимости (Risse et al., 1990).

*Бушпирон* является агонистом 5-HT1A-рецепторов, его также назначают для лечения страха. В отличие от бензодиазепинов, бушпирон обладает низкой способностью вызывать зависимость и нежелательную симптоматику (Kaplan & Sadock, 1998). К сожалению, при исследовании эффективности бушпирона в лечении ПТСР было обследовано очень небольшое количество пациентов. При лечении бушпироном, по-видимому, происходит значительное улучшение повторных переживаний, избегающего поведения и интрузий (Duffy & Malloy, 1994). Таким образом, похоже, что бушпирон является более надежной и эффективной альтернативой бензодиазепинам при лечении ПТСР. Тем не менее, необходимо предоставить еще больше доказательств эффективности данного препарата.

**2.5 Антиэпилептические препараты**

Повышенная возбудимость лимбической системы является одной из теоретических моделей развития ПТСР (Grillon, Southwick, & Charney, 1996). Повторная экспозиция стимула может вызвать сенсибилизацию, которую следует рассматривать как чрезмерную физиологическую реакцию. Сенсибилизация может привести к спонтанной нейрональной разрядке. Структуры лимбической системы, такие как миндалина и гиппокамп, имеют относительно низкий порог возбудимости по отношению к данному виду сенсибилизации, вследствие чего легко возникает спонтанная активность. Это основной механизм повышения физиологической реактивности у лиц с ПТСР. Спонтанные интрузивные картины и «стоп-кадры» рассматриваются как последствия подобной сенсибилизации и спонтанной активности, которая возникает под действием повторной активации, кондиционированной памяти о страхе (Grillon et al., 1996). Так же как и антиадренергические препараты, стабилизаторы эмоционального состояния (Moodstabiliser) и антиэпилептические препараты обладают способностью препятствовать развитию подобной сенсибилизации в первые часы и дни после экспозиции травмы, либо смягчать выраженность уже развившихся феноменов. Относительно действия на течение хронического ПТСР изучены следующие антиэпилептические препараты: карбамазепин, вальпроат, топирамат, ламотригин, литий и габапентин.

*Карбамазепин* вызывает уменьшение интрузивного травмирующего содержания памяти и «стоп-кадров», положительно влияет на бессонницу, раздражительность, импульсивность, а также на жестокое поведение (Keck, McElroy, & Friedman, 1992; Lipper et al., 1986; Looff, Grimley, Kuller, Martin, & Shonfield, 1995). Однако исследованные группы пациентов относительно малы.

*Вальпроат,* напротив, улучшая состояние возбуждения и избегающего поведения, никак не влиял на интрузии (Fesler, 1991).

*Топирамат,* антиконвульсивный препарат, обладающий способностью повышать активность GABA, во время лечения ПТСР-пациентов отдельно или в комбинации с другими препаратами улучшал ПТСР-симптоматику, положительно влиял особенно на тяжелые кошмарные сновидения (Berlant & van Kammen, 2002).

Также *ламотригин,* ингибирующий глутамат антиконвульсивный препарат, по-видимому, эффективен при ПТСР (Hertzberg et al., 1999). Ламотригин особенно эффективен в отношении повторных переживаний травмирующего события, избегающего поведения и ассоциативных состояний. Эти данные были получены в результате обследования очень небольшой группы пациентов, и при назначении ламотридина необходимо учитывать высокий риск развития кожных реакций.

*Габапентин* схож по структуре с GABA. Механизм его действия неизвестен. По-видимому, его применение не связано с существенным риском развития побочных реакций, в особенности, токсических реакций, которые встречаются при применении других антиконвульсивных препаратов. До сих пор габапентин применялся только в комбинации с другими препаратами для лечения ПТСР-пациентов и, похоже, особенно эффективен при инсомниях; он снижает частоту кошмарных сновидений (Hamner, Brodrick, & Labbate, 2001).

*Литий* является стабилизатором эмоционального состояния и особенно эффективен при лечении аффективных нарушений. Механизм действия лития сложен, он вызывает изменение транспорта серотонина через мембраны. Относительно ПТСР существуют два небольших открытых исследования. В обоих исследованиях отмечалось положительное влияние на симптомокомплекс состояния возбуждения (Kitchner & Greenstein, 1983; van der Kolk, 1991). Другие случайные и клинические исследования показали, что дополнительное назначение лития может положительно влиять на раздражительность и гнев.

**2.6 Антипсихотические препараты**

До сих пор как обычные, так и атипичные антипсихотические препараты широко не использовались для лечения пациентов с ПТСР. По-видимому, их применяли при присоединении симптомов психоза. Их можно также назначать для лечения тяжелых случаев ПТСР, при которых наблюдается дезорганизованное поведение и тяжелейшие диссоциативные симптомы. В данном случае к стандартной терапии добавляют низкие дозы антипсихотических препаратов.

*Рисперидон*, по всей видимости, эффективен в отношении «стоп-кадров» и кошмарных сновидений (Krashin & Oates, 1999; Leyba & Wampler, 1998). При военном PTSD рисперидон, по-видимому, также уменьшает раздражительность и интрузивные мысли (Monnelly, Ciraulo, Knapp, & Keane, 2003). Кроме того, доказана его эффективность в отношении ПТСР с психотическими симптомами (Hamner, Faldowski et al., 2003).

*Оланзапин,* другой атипичный антипсихотический препарат с серотонинэргическим действием, эффективен в отношении снижения выраженности всех трех ПТСР-симптомокомплексов (Butterfield et al., 2001; Petty et al., 2001). Однако необходимо отметить, что при данных исследованиях отмечался высокий плацебо-эффект. При другом «двойном слепом» исследовании оланзапин значительно снижал выраженность ПТСР -симптомов (показатель выраженности эффекта d=1,07), если он назначался в комбинации с другими препаратами при ПТСР с ассоциированной депрессией и нарушениями сна (Stein, Kline, & Matloff, 2002). Оланзапин значительно снижает выраженность тяжелых депрессивных симптомов и устраняет прежде резистентные к терапии нарушения сна.

*Кветиапин* оказывает положительное влияние на повторные переживания, избегание, оглушение, возбуждения, нарушениях сна, а также снижает частоту кошмарных сновидений (Hamner, Deitsch, Brodrick, Ulmer, & Lorberbaum, 2003; Sokolski, Denson, Lee, & Reist, 2003).

Имеющиеся клинические исследования атипичных антипсихотических препаратов доказывают, что эта группа медикаментов наиболее предназначена для лечения тяжелых и резистентных к терапии случаев ПТСР. Тем не менее, необходимо проводить более широкие исследования, чтобы оценить действительную эффективность атипичных антипсихотических препаратов при лечении этих тяжелых заболеваний.

### 3.Медикаментозное лечение ПТСР с другими сопутствующими нарушениями психики

Как мы уже говорили, ПТСР очень часто сопутствуют другие нарушения психики. Подобное сочетание ПТСР с многими другими психиатрическими нарушениями вызывает развитие специфической манеры поведения (Kulka, Schlenger, & Fairbank, 1990; "The expert consensus guideline series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. The Expert Consensus Panels for PTSD," 1999). При постановке диагноза и выборе метода лечения необходимо учитывать то, что на симптомы ПТСР могут наслаиваться симптомы других нарушений психики. Это особенно важно при наличии у больного депрессии или состояния страха. Эти нарушения могут встречаться и независимо от ПТСР и представлять собой независимую реакцию на переживание травмы (Shalev et al., 1998).

### 3.1 Аффективные нарушения

Число случаев в течение жизни тяжелых депрессивных нарушений у лиц с ПТСР составляет 48% у мужчин и 49% у женщин. Сопутствующая депрессия появляется в 78% случаев после развития ПТСР-симптомов. При сочетании ПТСР с тяжелыми депрессивными состояниями существует возможность того, что нарушения будут труднее поддаваться лечению, нежели каждое их них по отдельности (Shalev et al., 1998). Для того чтобы свести к минимуму количество назначаемых препаратов, применяемое психотропное средство должно влиять на наибольшее количество симптомов. Антидепрессивные препараты чрезвычайно эффективны в отношении как ПТСР, так и депрессий. Из них препаратами первого ряда следует считать ИОЗС ("The expert consensus guideline series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. The Expert Consensus Panels for PTSD," 1999). Необходимо отметить, что и ПТСР, и депрессии независимо друг от друга хорошо поддаются лечению антидепрессивными средствами (Southwick, Yehuda, & Giller, 1994). Исследования показывают, что при сочетании ПТСР с депрессией эффективность лечения ниже, чем при отдельно взятых ПТСР -нарушениях (Marshall, Beebe, Oldham, & Zaninelli, 2001; Shalev et al., 1998). Если ИОЗС не действуют на симптомы заболевания, необходимо подумать о применении альтернативных антидепрессивных препаратов. При частичном ответе на терапию мало поддающиеся влиянию симптомы можно улучшить путем назначения второго антидепрессивного средства. Например, тразодон для лечения бессонницы и бета-блокатор – состояний возбуждения, или дополнительный антидепрессивный препарат – для улучшения депрессивного аффективного состояния.

У лиц с ПТСР вероятность развития биполярных расстройств выше, чем у лиц без ПТСР: в 10,4 раза у мужчин и в 4,5 раза у женщин (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995). Вследствие этого, основные силы должны быть направлены на лечение сопутствующих биполярных расстройств. В первую очередь, необходимо назначать стабилизаторы эмоционального состояния. С точки зрения европейских врачей, наиболее подходящими в данном случае являются карбамазепин, вальпроат и литий. И хотя препараты эффективны в отношении как ПТСР, так и биполярных расстройств, не существует исследований пациентов, страдающих одновременно обоими расстройствами. Если сочетание этих состояний или каждое отдельно взятое частично или вовсе не поддается лечению стабилизаторами эмоционального состояния, больному необходимо назначить дополнительно новый антидепрессивный препарат. Если у пациента под действием антидепрессивных средств очень быстро развиваются маниакальные симптомы, необходимо подумать о назначении бета-блокатора или атипичного антипсихотического препарата.

### 3.2 Нарушения, связанные со страхом

У лиц с ПТСР высокая превалентность других нарушений, связанных со страхом, такие как тяжелые генерализированные нарушения страха, нарушения, связанные с паникой, специфический страх, социальный страх (агорафобия) (Breslau, Davis, Peterson, & Schultz, 1997; Kulka et al., 1990). С другой стороны, наличие у пациента или в его семейном анамнезе нарушения, связанного со страхом

является риском формирования ПТСР под действием травмирующих событий (Brewin, Dalgleish, & Joseph, 1996; McFarlane, 2000). При ПТСР возможно развитие частых приступов паники и специфических страхов (фобий), которые вызывают дисфункциональное поведение и резистентность к терапии. Так при ПТСР с начальными приступами паники часто наблюдаются агорафобия (Michelson, June, Vives, Testa, & Marchione, 1998). Эксперты считают, что лечение, в первую очередь, должно состоять из комбинации психотерапии с медикаментозным лечением ("The expert consensus guideline series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. The Expert Consensus Panels for PTSD," 1999). В данном случае препаратами первого ряда также являются ИОЗС, так как у этих средств относительно небольшое количество тяжелых побочных эффектов, и они просты в применении (Sheehan, 1999). В особенности, приступы паники могут относительно упорно прогрессировать, для этого необходимо заменить антидепрессивные средства на бензодиазепины пролонгированного действия, например, клоназепам. Если состояния возбуждения тяжело поддаются лечению, следует подумать о назначении бета-блокатора. Вместе с ПТСР часто наблюдается также социальный страх (Kessler et al., 1995; Orsillo, Heimberg, Juster, & Garrett, 1996). Препаратами первого ряда в данном случае также являются ИОЗС (van der Linden, Stein, & van Balkom, 2000), в качестве монотерапии или в комбинации с другими срествами возможно также применение МАОН и бета-блокаторов.

### 3.3 Навязчивые состояния (обсессивно-компульсивные расстройства)

Сочетание ПТСР с навязчивыми состояниями изучено меньше. Однако статистически навязчивые состояния часто встречаются у военных ветеранов, а также у лиц, находившихся в зоне природных катаклизмов (Vetter, Endrass, Schweizer, & Rossler, 2005). В особенности, навязчивости, связанные с попытками контроля, встречаются чаще, так как они происходят вследствие потребности в безопасности после ужасного события. Для лечения сочетания ПТСР с навязчивыми состояниями рекомендуются ИОЗС или кломипрамин, с учетом наличия неприятных побочных эффектов последнего (Pigott & Seay, 1999).

### 3.4 Лекарственная зависимость

У ПТСР-пациентов вероятность развития лекарственной зависимости выше, чем у других пациентов: 51,9% мужчин и 27,9% женщин с ПТСР впоследствии становятся зависимыми от лекарственных средств (Kessler et al., 1995). Возможно, это связано с тем, что для преодоления стрессового состояния многие люди употребляют возбуждающие пищевые продукты, наркотики и медикаменты. Если это состояние переходит в ПТСР, у больных возникают трудности с уменьшением потребления этих веществ, высок риск того, что после излечения пациенты вновь начнут их применять (Brown, Stout, & Mueller, 1996). То же самое касается и пациентов метадон-программы. Данные этого исследования указывают на то, что в первую очередь нужно лечить ПТСР, а уже позже, если это необходимо, проводить мероприятия по дезинтоксикации и отвыканию от веществ. Важно заметить, что у пациентов, злоупотребляющих какими-либо веществами, возникают трудности с экспозиционной терапией. В этом случае, применяют когнитивные и медикаментозные методы лечения. Необходимо отказаться от бензодиазепинов. Тразодон, по-видимому, предназначен для регулирования нарушений сна. Бета-блокаторы в данном случае служат для уменьшения выраженности симптомов возбуждения, таких как кошмарные сновидения. Бушпирон помогает уменьшить нарушения, связанные со страхом. Нальтрексон назначают при лечении алкогольной зависимости, он не оказывает влияния на течение ПТСР. Сертралин и, возможно, другие ИОЗС положительно влияют на течение ПТСР, уменьшают потребление алкоголя и выраженность коморбидной депрессивной симптоматики (Brady, Sonne, & Roberts, 1995). Необходимо также отметить, что данное исследование охватывало небольшой контингент пациентов.

### 3.5 Психозы

У пациентов с психотическими нарушениями высок риск развития ПТСР (Rosenberg et al., 2001). Несмотря на высокую превалентность, ПТСР редко диагностируют в данной группе пациентов (Mueser et al., 1998). Не существует исследований касательно лечения этих пациентов. С другой стороны, отмечена эффективность поведенческой терапии (Harris, 1996). У ПТСР-пациентов чаще, чем у других, наблюдаются отдельные психотические симптомы, особенно это касается ветеранов войны (David, Kutcher, Jackson, & Mellman, 1999). Важно обратить внимание на то, что у больных с психо-

тическими симптомами часто развивается более тяжелая форма ПТСР и коморбидная депрессия (Hamner, Frueh, Ulmer, & Arana, 1999). Появляются специфические слуховые галлюцинации, на которые зачастую не влияют антипсихотические препараты (Mueser & Butler, 1987). С другой стороны, оланзапин и рисперидон несколько улучшали общую психотическую симптоматику (Hamner et al., 2003; Petty et al., 2001). В последние годы широко ввели в практику дополнительное назначение к основному лечению атипичного антипсихотического препарата. В данном случае также необходимы рандомизированные контролируемые исследования, для обоснования этой практики с научной точки зрения.

### 3.6 Страх, гнев и агрессия

У ПТСР-пациентов часто наблюдаются страх и агрессия (Yehuda, 1999). Эти манеры поведения были исследованы у ветеранов войны мужского пола. Оба симптома оказывают значительное влияние на социальную жизнь посредством ухудшения отношений с окружающими, потери работы и юридических трудностей. Пациенты начинают избегать социальных ситуаций и во многом себя ограничивают. Для лечения этих расстройств предназначен метод контроля над гневом с преобладанием когнитивно-поведенческой терапии (Reilly & Shopshire, 2000). Из психофармакологических препаратов для лечения раздражительности и агрессивного поведения эффективны ИОЗС (Coccaro, Astill, Herbert, & Schut, 1990). Стабилизаторы эмоционального состояния, такие как литий (Shader, Jackson, & Dodes, 1974), карбамазепин (Mattes, Rosenberg, & Mays, 1984) и вальпроат (Donovan et al., 2000), уменьшают аффектативную лабильность и агрессивное поведение (Fesler, 1991; Forster, Schoenfeld, Marmar, & Lang, 1995; Wolf, Alavi, & Mosnaim, 1988). Стабилизаторы эмоционального состояния назначают в случае недостаточной эффективности ИОЗС. Если агрессивное поведение взаимосвязано с состоянием возбуждения, можно применить блокаторы адренергических рецепторов, которые одновременно положительно влияют на оба симптома (Mattes et al., 1984). К антипсихотическим препаратам прибегают в последнюю очередь.

### 3.7 Резистентная к терапии ПТСР

При развитии резистентной к терапии ПТСР, т.е. неподдающейся либо слабо поддающейся лечению, нередко возникают настолько выраженные функциональные потери, что дальнейшие мероприятия становятся невозможными. Очень часто это имеет финансовые и правовые последствия, и как результат – претензии. Поэтому претензии на компенсацию могут оказывать влияние на процесс лечения (Fontana & Rosenheck, 2005). Клиницисты должны принимать во внимание происходящие из заболевания возможные вторичные преимущества, соответственно оценивать их, если эффективны многие хорошо проведенные методы лечения (Frueh, Hamner, Cahill, Gold, & Hamlin, 2000). Это должно стать важной темой, наряду с психотерапевтическим сопровождением. Когнитивные методы могут оказывать положительное влияние на желание пациента измениться.

## 4.Специфическая фармакотерапия ПТСР (PTSD) у детей и подростков

### 4.1 Общие принципы

Фармакотерапия при PTSD у детей будет приведена ниже в соответствии с оценкой и лечением. Несомненно первым шагом в терапии PTSD является психовоспитание ребенка, родителей и взрослых из его окружения. Эти исходные дидактические понятия имеют большое значение, хотя, к сожалению, часто забываются. Они охватывают модель PTSD, объяснение PTSD-симптомов, понимание естественного процесса заболевания, если его не лечить, специфические методы и ожидаемые цели терапии. Все это входит в понятие психовоспитания. Как для детей и подростков, так и для взрослых терапия не должна представлять собой мистический процесс. Психовоспитание позволяет обсудить с ребенком и его родителями различные компоненты лечения, специфические и достижимые цели лечения, а также рациональность всех видов вмешательств. Дети и подростки должны осознать природу данного расстройства и понять, какой эффект оказывает лечение на интерпретацию и переработку этих ужасных событий, которые с ними произошли. Родители должны особенно хорошо понять рациональность и основополагающие принципы действия когнитивной поведенческой терапии, т.к. в основе этой формы терапии лежит ее связь с неприятными ощущениями в течение лечения. Родители и дети должны также уяснить роль медикаментозных препаратов в лечении, направ-

ленное действие медикаментов на определенные симптомы в сравнении с психотерапией и реальные цели терапии, к которым будут стремиться. Без ясного понимания всех этих факторов часто происходит преждевременное прерывание лечения (Donnelly, 2003).

Был произведен поиск эмпирических проверенных опытом данных о применении психофармакологических методов терапии у детей и подростков с ПТСР как в литературе (Donnelly & Amaya-Jackson, 2002; Donnelly, Amaya-Jackson, & March, 1999), так и в учебниках по педиатрической психофармакологии (Cohen, 1998; Cohen, Mannarino, & Rogal, 2001; Kutcher, 2002; Pfefferbaum, 1997). В результате этого выяснилось, что данный вопрос в педиатрии изучен менее, чем у взрослых. Так, не существует рандомизированных «двойных слепых» исследований или контролируемых клинических исследований с применением плацебо. Клиницисты, которые решаются на применение фармакотерапии у детей, не должны приступать к этому вмешательству без достаточной научной обоснованности и обязаны руководствоваться пониманием медикаментозных воздействий на нейробиологическую стрессовую систему. В этом могут помочь данные литературы по ПТСР взрослых. Тем не менее, нельзя забывать о том, что с фармакологической точки зрения дети и подростки - не просто маленькие взрослые (Riddle, Kastelic, & Frosch, 2001). Существует значительная разница в эффективности, дозировке и толерантности. В качестве основного принципа можно предложить актуальный совет: «Начинай с низких доз и медленно их повышай!». Таблица ххх содержит список возможных медикаментов и рекомендации по дозированию при ПТСР и сходных симптомов у детей и подростков.

Так как существует недостаток эмпирических исследований ПТСР у детей, в настоящее время трудно предложить конкретную иерархию лечения. Когнитивная поведенческая терапия является первым шагом при лечении детей школьного, более старшего возраста и подростков, практически не имеет побочных эффектов, и, в отличие от медикаментозного лечения, базируется на ряде положительных исследований (King, Mandansky, King, Fletcher, & Brewer, 2001; March, Amaya-Jackson, Murray, & Schulte, 1998). Дополнительное назначение психофармакологических препаратов целесообразно на стартовой стадии когнитивной поведенческой терапии (Cohen, 1998; Cohen et al., 2001). Многие эксперты предпочитают комбинацию из когнитивной, поведенческой и динамической семейной терапии при лечении ПТСР у детей. В особенности, степень тяжести и усиление симптомов, а также небольшой эффект или его отсутствие от психотерапевтического лечения, - это важные факторы, доказывающие целесообразность психофармакологического лечения. Фармакотерапия играет 2 основных роли в лечении педиатрической ПТСР. В первую очередь, она действует на мешающие симптомы таким образом, что травмированный ребенок может далее нормально развиваться. Во вторых, она помогает травмированным детям выдерживать эмоциональный стрессовый материал и стресс во время психотерапии. Вследствие сложности патофизиолигии ПТСР, добиться эффективной психотерапии можно посредством мультисистемной стратегии лечения. Различные медикаменты действуют на различные ПТСР-симптомокомлексы или на сопутствующие коморбидные заболевания. Принимая во внимание тяжелую ажитацию, агрессивность, членовредительство, тяжелые симптомы, такие как нарушения сна, депрессия или страх, особенно вначале фармакотерапия представляет собой центральное звено лечения. Если наблюдается достаточный ответ на терапию, можно последовательно переходить к чистой психотерапии. Вопрос о том, насколько долго необходимо поддерживать медикаментозное лечение, неясен. Существующие данные говорят в пользу длительного применения медикаментов для снижения возможности рецидивов различных психиатрических заболеваний (Davidson et al., 2001).

### 4.2 Основные стратегии медикаментозной терапии

Использование медикаментов при лечении детей и подростков с ПТСР должно осуществляться постепенно с применением широкого спектра препаратов и влиять на существующие коморбидные психиатрические заболевания. Существуют многочисленные описания алгоритмов подобного постепенного медикаментозного лечения взрослых и детей (Donnelly & Amaya-Jackson, 2002; Friedman, 1998, 2000; "The expert consensus guideline series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. The Expert Consensus Panels for PTSD," 1999). В идеале медикаментозная терапия должна уменьшать выраженность инрузивных мыслей, действовать на избегающее поведение, возбуждение при состояниях страха, импульсивность и нарушения сна. В то же время она должна лечить коморбидные состояния и облегчать подготовку к проведению когнитивной поведенческой терапии. Основной целью является улучшение дневного функционального уровня ребенка. Нельзя не учитывать тот факт, что

лечение одного единственного симптома, например, нарушения сна, может иметь проявления на функциональном уровне в различных доменах. Ввиду высокой вероятности наличия других психиатрических состояний (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson, 1995), коморбидные нарушения и их симптомы очень часто определяют выбор препаратов.

### 4.3 Специфическая медикаментозная терапия ПТСР в детском возрасте

#### 4.3.1 Блокаторы адренергических рецепторов

*Клонидин* снижает выраженность рефлексов испуга и вегетативного возбуждения (Ornitz & Pynoos, 1989). При использовании относительно низких доз клонидина наблюдается значительное улучшение концентрации, настроения, уменьшение выраженности поведенческой импульсивности и возбуждения при состояниях страха (Perry, 1994). Имеются данные об эффективности трансдермального использования клонидина посредством пластыря (Harmon & Riggs, 1996).

*Гуанфацин* уменьшает количество связанных с ПТСР кошмарных сновидений у детей (Horrigan, 1996). Существуют данные о том, что в случае прекращении действия антиадренергических препаратов замена другим медикаментом может привести к возобновлению терапевтического эффекта (Horrigan & Barnhill, 1996).

*Пропранолол* уменьшает выраженность симптомов возбуждения (Famularo, Kinscherff, & Fenton, 1988). Данный медикамент наиболее эффективен в отношении интрузий и симптомов возбуждения. Благодаря снижению адренергического тонуса в центральной нервной системе, уменьшается гипервозбуждение и повторные переживания, в связи с этим назначение антиадренергических препаратов является рациональной терапевтической стратегией в лечении ПТСР. Блокаторы альфа2-рецепторов оказывают высокий психостимулирующий эффект, который влияет на ADHD-симптомы при коморбидной педиатрической ПТСР (de Bellis, Chrousos, & Dorn, 1994; de Bellis, Lefter, & Trickett, 1994).

#### 4.3.2 Антипсихотические препараты

Исследовалось применение рисперидона у детей с ПТСР (Horrigan & Barnhill, 1999). У большинства мальчиков наблюдалась ремиссия ПТСР-симптомов. Необходимо отметить, что у 83% присутствовала коморбидно ADHD, а у 35% - биполярные расстройства. Антипсихотические препараты должны оставаться в резерве как у взрослых, так и у детей с резистентной к терапии ПТСР, параноидальным поведением, парагаллюцинаторным феноменом, наличием чрезмерно выраженных «стоп-кадров», саморазрушительным поведением, тяжелыми приступами страха и психотическими симптомами.

#### 4.3.3 Серотонинэргические вещества

ИОЗС необходимы при лечении детей с ПТСР, воздействуют на широкий спектр симптомов, связаных с серотонинэргической дисрегуляцией, например, страх, депрессия, навязчивые мысли, навязчивые действия, аффективная импульсивность, приступы ярости и злоупотребление алкоголем или другими веществами. К тому же эти препараты в общем безопасны и хорошо переносятся. *Нефазодон*, серотонинэргический антагонист, по-видимому, снижает раздражительность и выраженные особенности поведения у подростков (Domon & Andersen, 2000). *Миртазапин*, антидепрессант, активирующий серотонин и норадреналин, также эффективен при лечении ПТСР (Connor, Davidson, Weisler, & Ahearn, 1999; Good & Petersen, 2001).

#### 4.3.4 Трициклические и другие антидепрессанты

Исследовалось применение *имипрамина* у детей с острым стрессовым расстройством после ожогов. Низкая дозировка в 1 мг/кг веса/сутки в половине случаев вызвала полную ремиссию (Robert, Blakeney, Villarreal, Rosenberg, & Meyer, 1999). Тем не менее, трициклические антидепрессанты, вследствие профиля их побочных действий и безопасности, а также очевидной неэффективно-

сти при педиатрической депрессии, не являются препаратами первого выбора при лечении ПТСР, и должны рассматриваться в качестве медикаментов второго или третьего ряда.

Не существует исследований применения *венлафаксина* у детей. Несмотря на это, его можно использовать в педиатрической психофармакологии, на основании его хорошей переносимости, небольшого количества побочных реакций и хорошей эффективности у взрослых (Donnelly, 2003).

### 4.3.5 Бензодиазепины

Касательно бензодиазепинов немного или вовсе нет данных об их эффективности в отношении основных симптомов ПТСР (Friedman, 1998). Однако, в особенности, бензодиазепины пролонгированного действия, такие как клоназепам и лоразепам, могут играть большую роль в лечении симптомов страха и ажитации, например, в рамках экспозиционной терапии. Необходимо отметить, что у детей и подростков бензодиазепины могут вызывать зависимость и парадоксальную дизингибицию реакций.

### 4.3.6 Антагонисты опиоидных рецепторов

Были получены различные результаты при применении опиоидных антагонистов у взрослых с ПТСР. Не существует данных об их использовании при лечении детей и подростков. Опиодные антагонисты, такие как *налтрексон,* могут назначаться в ограниченных случаях при лечении детей с тяжелым саморазрушительным поведением или в качестве дополнительного препарата при коморбидном злоупотреблении опиатами.

### 4.3.7 Антиэпилептические препараты (стабилизаторы настроения)

Из антиконвульсивных препаратов у детей исследован *карбамазепин*, который в большинстве случаев вызывал полную ремиссию (Looff, Grimley, Kuller, Martin, & Shonfield, 1995). Для пациентов, не переносивших карбамазепин, альтернативой являлся *вальпроат,* однако не существует его исследований в отношении педиатрической ПТСР. Препарат широко применяется при лечении детей и подростков с эпилептическими припадками и может быть использован, согласно взглядам на интервенцию, при тяжелом избегающем поведении, состоянии возбуждения, нарушениях сна и состояниях оглушения.

### 4.3.8 Психостимуляторы

Многие травмированные дети положительно реагируют на лечение психостимуляторами, такими как метилфенидат или декстроамфетамин, уменьшением гиперактивности, дефицита внимания и исчезновением импульсов. *Бупропион* часто рассматривается в качестве препарата второго ряда при лечении ADHD-симптомов, и может оказаться полезным при сочетании аффективной дисрегуляции и депрессии с ADHD-симптомами (Daviss, 1999).

В заключение, еще раз необходимо обратить внимание на то, что лечение детей и подростков должно по возможности проводиться с акцентом на психотерапию.