

## Лікування посттравматичного стресового розладу: сучасний огляд

Ліза Бербак 1,\*, Сюзетт Бремо-Філліпс 2, Мір'ям Дж. Нійдам 3,4, Александер Макфарлейн 5 та Ерік Верметтен 6,7

*1 Департамент психіатрії, Університет Альберти, Едмонтон, Канада; 2 Департамент ерготерапії, Університет Альберти, Едмонтон, Канада; 3 ARQ Національний центр психотравми, Дімен, Нідерланди; 4 Департамент психіатрії, Медичні центри Амстердамського університету, Амстердам, Нідерланди; 5 Школа медицини, Університет Аделаїди, Аделаїда, Австралія; 6 Департамент психіатрії, Медичний центр Лейденського університету, Лейден, Нідерланди; 7 Департамент психіатрії, Медична школа Гроссмана Нью-Йоркського університету, США*

© 2023 Автор(и). Опубліковано Bentham Science Publisher. Це стаття у відкритому доступі, опублікована під CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>

### ІСТОРІЯ СТАТТІ

Надійшла: 02.11.2022

Переглянуто: 19 лютого 2023 р.

Прийнято: 23 лютого 2023 р.

DOI: 10.2174/1570159X21666230428091433

**Анотація:** Цей описовий оглядовий документ описує прогрес у розумінні та лікуванні посттравматичного стресового розладу (ПТСР). За останні чотири десятиліття науковий ландшафт дозрів, зробивши багато міждисциплінарних внесків у розуміння цього діагнозу, етіології та епідеміології. Досягнення в генетиці, нейробиології, патофізіології стресу та візуалізації мозку зробили очевидним, що хронічний ПТСР є системним розладом з високим аллостатичним навантаженням. Сучасний стан лікування ПТСР включає широкий спектр фармакологічних та психотерапевтичних підходів, багато з яких ґрунтуються на доказах. Однак безліч проблем, властивих розладу, таких як індивідуальні та системні бар'єри для хорошого результату лікування, коморбідність, емоційна дисрегуляція, суїцидальність, дисоціація, вживання психоактивних речовин, а також пов'язане з травмою почуття провини та сорому, часто роблять реакцію на лікування неоптимальною. Ці проблеми обговорюються як рушії нових підходів до лікування, включаючи ранні втручання в "золоті години", фармакологічні та психотерапевтичні інтервенції, медикаментозні втручання, використання психоделіків, а також втручання, що впливають на мозок та нервову систему. Все це спрямовано на поліпшення полегшення симптомів та клінічних результатів. Нарешті, фазова орієнтація на лікування визнається інструментом для розробки стратегії лікування розладу та позиціонування втручань відповідно до прогресування патофізіології. Перегляди настанов та систем догляду будуть необхідні для включення інноваційних методів лікування в якості доказів, що виникають, і вони стають основними. Це покоління має хороші можливості для вирішення руйнівних та десяти хронічних інвалідуючих наслідків травматичних стресових подій за допомогою цілісних, передових клінічних зусиль та міждисциплінарних досліджень.

**Ключові слова:** Посттравматичний стресовий розлад, моральна травма, психотерапія, втручання, психотропні препарати, кетамін, психоделік, нейромодуляція

\*Адреса листування з цим автором на кафедрі психіатрії, Університет Альберти, Альберта, Канада; Тел: 780-342-5635; Факс: 780-342- 5230; Електронна пошта: [burback@ualberta.ca](mailto:burback@ualberta.ca)

1570-159X/XX

## 1. ВСТУП

### 1.1. Огляд

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) був включений до DSM III в 1980 році і визнав специфічний психопатологічний вплив екстремальних життєвих подій, які включають протистояння зі смертю, серйозною загрозою або сексуальним насильством, в порівнянні з іншими життєвими стресами [1]. Понад 40 років досліджень продемонстрували всепроникний вплив травми, включаючи докази того, що ПТСР є системним захворюванням з нейробіологічними підставами, які призводять до ряду фізичних проявів [2]. Історія ПТСР висвітлює важливу роль культурного та політичного контексту, коли такі групи, як ветерани В'єтнаму, жіночий рух та жертви злочину, зосереджують увагу на попередньому неадекватному визнанні психологічних страждань таких груп [3]. Оскільки епідеміологічні дослідження визначили, що травматичні події зустрічаються набагато частіше, ніж спочатку, повторюваним викликом у переглядах DSM була межа визначення критерію стресу та категоріальний характер діагнозу.

Довгострокові витрати на ПТСР залишаються значними на соціальному рівні, незважаючи на успіхи в застосуванні доказового лікування, і, як стверджується, схожі на великий депресивний розлад (ВДР) з точки зору тягаря захворювання [4]. Тому покращення неоптимальних клінічних результатів, особливо у таких групах, як ветерани [5] та постраждалі від жорстокого поводження з дітьми, має вирішальне значення і залишатиметься таким, оскільки ми стикаємося з наслідками пандемії COVID-19 та війни в Україні [6]. В цьому контексті, цей сучасний огляд спочатку узагальнить сучасні уявлення про лікування ПТСР, перш ніж досліджувати джерела проблем лікування, частково пов'язані з обмеженнями клінічних та дослідницьких концептуалізацій. Потім будуть викладені нові підходи та потенційні інновації для вирішення цих проблем, а потім буде запропоновано майбутню структуру для каталізації прогресу.

У цьому описовому огляді використовувався напівструктурований підхід. Після створення попереднього конспекту на основі попередніх переглядів статей, 22 червня 2022 року був проведений пошук MEDLINE англійських статей, пов'язаних з посттравматичними стресовими розладами, обмеженими клінічними дослідженнями на людях, настановами, систематичними оглядами та мета-аналізами з 2012 по 2022 рік. Отримані 3700 цитат були експортовані в програмне забезпечення Covidence (Veritas Health Innovation), щоб полегшити відбір тез для відповідних статей, який відбувався до тих пір, поки не виникло жодного нового матеріалу. Це було доповнено знаковими статтями, запропонованими співавторами з їхніх областей знань, та подальшим цільовим ітеративним пошуком літератури в MED-Line (платформа Ovid), Embase (платформа OVID), APA PsycINFO (платформа OVID), Google Scholar та Clinical-trials.gov, за необхідності, для забезпечення широкого охоплення останніх подій.

Ця сукупність знань буде представлена в контексті обговорення того, як домінуючі концептуальні рамки ПТСР можуть мінімізувати важливість висновків, які кидають виклик цим парадигмам. Однією з найважливіших проблем, яка буде висвітлена, є важливість розробки на місцях системного підходу до відсутності відповіді на лікування. Це починається з діагностики самого ПТСР та відповідних знань про етіологічні фактори та епідеміологію, які будуть розглянуті в наступних розділах.

### 1.2. Діагностика

Постійні суперечки в області ПТСР включають межі самого діагнозу. Це стосується того, як класифікувати субсиндромальний ПТСР та відокремлення тих, хто має значні симптоми, від повного ПТСР. Друга гранична дискусія стосується конкретних стресових факторів, які можуть призвести до порушення порядку, що відіграє ключову роль у застосуванні діагнозу, наприклад, виключаючи знущання [7]. ПТСР є гетерогенним розладом, а травма є фактором ризику для різних психічних захворювань, починаючи від тривоги, настрою, особистості та психотичних розладів [8, 9], для яких існує значне перекриття та супутні захворювання. ПТСР, як правило, пов'язаний з високими показниками коморбідних ВДР, тривожних розладів та розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (SUD) [10, 11]. Протягом більшої частини історії ПТСР звучали заклики до визнання спектру пов'язаних з травмою станів, які включатимуть не тільки травми та розлади, пов'язані зі стресом, розлади настрою та тривожні розлади, але також травматичне горе, соматизацію, дисоціативні розлади

та розлади особистості [12]. Поточні діагностичні категорії ПТСР, включаючи нові категорії комплексного ПТСР, будуть описані нижче, включаючи критику, що стосується досліджень та лікування ПТСР.

### *1.2.1. Класичний ПТСР*

Два основних сучасних діагностичних визначення включають Діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів 5-го видання (DSM-5) та Міжнародну класифікацію розладів (МКХ-11) ПТСР, обидва з яких вимагають розвитку симптомів після травматичного досвіду. DSM-5 ПТСР вимагає принаймні одного місяця симптомів після впливу фактичної або засвідченої травматичної події, в якій була фактична або загроза смерті, серйозних травм або сексуального насильства (тобто ПТСР "Критерій А") [13]. Це також може включати в себе невідповідний сексуальний досвід без загрози або фактичного насильства. Необхідно представити чотири групи симптомів: а) симптоми вторгнення (рецидивуючі, мимовільні, нав'язливі спогади або сни, дисоціативні реакції, такі як спогади, або тривожні психологічні або фізіологічні реакції при впливі травматичних нагадувань), б) уникнення внутрішніх або зовнішніх травматичних нагадувань, в) негативні зміни настрою та пізнання (амнезія щодо аспекту травми, перебільшені негативні переконання, стійкі негативні емоційні стани, зменшення інтересу до діяльності, почуття відчуженості або відстороненості від інших, або нездатність відчувати позитивні емоції), і г) зміна збудливості (дратівливість, сердиті спалахи, безрозсудна або саморуйнівна поведінка, гіперспостережливість, перебільшена реакція на стрес, або порушена концентрація або сон). Діагноз ПТСР за ICD-11 схожий на діагноз DSM-5, але більш вузький, зосереджуючись на традиційних симптомах страху, таких як повторне переживання, уникнення та гіперспостереження [14]. На відміну від ICD-11, критерії DSM-5 також включають більш широкий спектр стійких емоційних реакцій, таких як провинна, сором та нездатність відчувати позитивні емоції, «зміни» збудження та реактивності, а також додавання саморуйнівної та ризикованої поведінки.

Критика діагностичних критеріїв множинна. По-перше, критерії DSM-5 розглядаються як занадто широкі щодо версії DSM-IV, що ускладнює порівняння та інтерпретацію результатів досліджень з включенням DSM-IV проти DSM-5 [7]. Однак Heeke et al. відзначили хорошу узгодженість діагностики ПТСР між критеріями DSM-5 та ICD-11 у групі травмованих біженців у Німеччині, причому лише 9% відповідають критеріям лише за однією діагностичною системою, і не перетинаються з тривогою та депресією в обох системах [15]. По-друге, бінарний, поперечний характер діагнозу є проблематичним. ПТСР має багато облич та потенційних підтипів на основі відмінностей у симптомах, відповіді на лікування та нейробіологічних профілях, які не відображаються в діагностичних критеріях. Критерії також не розрізняють тяжкість та тривалість захворювання або не розрізняють хворобу та її наслідки, що може бути важливим для реакції на лікування [16]. Оскільки ця сфера була сформована аналітичними моделями ПТСР на основі експозиції та когнітивними моделями психотерапії, пам'ять на основі страху та когнітивні елементи ПТСР стали помітними в діагностичних критеріях та очолили дослідницький запит та клінічні настанови.

Фізичні симптоми розглядалися як основний компонент ПТСР у його оригінальному формулюванні, фізіоневрози, але тепер вони включаються лише як "фізіологічні реакції на внутрішні або зовнішні (травматичні) сигнали". Чого поточні критерії не враховують, так це майже повсюдної присутності фізичних симптомів, таких як головні болі, шлунково-кишкові розлади та втома, які часто є симптомами, які змушують людей з ПТСР звертатися за лікуванням [17]. Дослідження показують, що для багатьох ПТСР починається з неспецифічних субсиндромальних симптомів, які слідує різним траєкторіям і можуть викликати стільки ж функціональних порушень, як і повний ПТСР [18]. Ці симптоми є основним фактором ризику повного ПТСР, особливо при впливі подальшого стресу [19]. Крім того, існує незначна диференціація психофізіологічної реактивності, що передують розвитку ПТСР, від тієї, що спостерігається після того, як нарешті будуть виконані повні критерії. Нарешті, зрозуміло, що травма є необхідною, але недостатньою для ПТСР, оскільки значна частина тих, хто пережив травму, не розвиває розлад. На відміну від тваринних моделей, індивідуальні людські відмінності у виконавчому функціонуванні, стилі подолання та формуванні сенсу, що базуються на особистості, міжособистісному, соціальному, культурному та особистому досвіді, відіграють роль як у захворюванні, так і в стійкості. Ці факти суперечать уявленню про гостре захворювання, що починається після однієї травми як первинний причинний фактор, довільні діагностичні відсічки та тенденцію до нормалізації або мінімізації ранніх посттравматичних симптомів дистресу на відміну від розладу [19].

### 1.2.2. ПТСР дисоціативного підтипу і складний ПТСР

Дисоціативний підтип ПТСР (PTSD-DT) та комплексний ПТСР (CPTSD), додані до DSM-5 та ICD-11 відповідно, є новими діагностичними категоріями, що визнають існування підмножин ПТСР зі значною складністю. Обидва пов'язані з хронічними дисоціативними симптомами, пов'язаними з травмою, дитячою травмою та нехтуванням, більшим тягарем травми, більш важким та хронічним перебігом, а також більшою суїцидальною ідеєю, тривогою, депресією та коморбідністю межового розладу особистості [20-27]. Це узгоджується з аналізом латентних класів, що вказує на існування окремої групи осіб як з високими симптомами ПТСР, так і з високими порушеннями самоорганізації, а також групи з високими симптомами ПТСР без цих порушень [20, 22, 24, 26-28]. Важливо зазначити, що в цій статті термін "дисоціація" стосуватиметься пов'язаної з травмою дисоціації, якщо не вказано інше [29]. Ця відмінність необхідна, оскільки цей термін використовується для опису декількох різних психічних процесів і станів, починаючи від звичайної відсутності свідомості, гіпнотичних станів, пов'язаної з травмою дисоціації, дисоціативного розладу ідентичності, медичних станів, таких як парціальні складні судоми, і станів, викликаних ліками, такими як кетамін.

ПТСР-ДТ характеризується ПТСР на додаток до деперсоналізації, дереалізації та дисоціативної амнезії [30]. Цей підтип, що складається з 12-44% зразків ПТСР [22], був встановлений на основі епідеміологічних, клінічних та нейробіологічних доказів підмножини пацієнтів з ПТСР з помітною дисоціацією та надмодуляцією, а не підмодуляцією афекту [30]. Залишаються суперечки щодо того, чи а) деперсоналізація та дереалізація адекватно інкапсулюють дисоціативні симптоми, попередньо відносяться до цієї популяції пацієнтів, б) ПТСР-ДТ є окремим і його можна відрізнити від дисоціативних розладів, розладів особистості та комплексного ПТСР, і в) підтип прогнозує результат лікування [22]. Дослідження показали, що, здавалося б, різні категорії дисоціативних симптомів сильно пов'язані один з одним, спростовуючи уявлення про те, що специфічні симптоми (дисоціативна амнезія, fuga, деперсоналізація) цілком розділені [31, 32]. Однак ця нова категорія може дозволити провести необхідні дослідження в цій галузі та допомогти визначити, чи можуть поточні методи лікування, засновані на страху та когнітивних парадигмах, адекватно орієнтуватися на цю популяцію.

КПТСР, на додаток до відповідності основним критеріям ПТСР, включає додаткові функції. До них відносяться важка та постійна емоційна дисрегуляція, така як саморуйнівна та імпульсивна поведінка, змінені негативні уявлення про себе, з помітним соромом або провинною, пов'язаними з травматичною подією, та труднощі підтримки відносин. Виходячи з роботи Джудіт Герман «Травма та відновлення» [33], діагноз КПТСР був доданий до ICD-11 у 2019 році на тій підставі, що ця група може потребувати іншого лікування, такого як стабілізація перед роботою, орієнтованою на травму, та для полегшення досліджень у цій галузі [34]. Вважається, що КПТСР розвивається після тривалих або екстремальних стресових факторів, від яких втеча була складною або неможливою, таких як рабство, тортури, тривале насильство в сім'ї або неодноразове жорстоке поводження з дітьми. Література показала широкі та стійкі наслідки міжособистісної травми в дитинстві, що часто призводить до характерологічних проблем, хронічної дисоціації та сорому, реляційних проблем, суїцидальності та вразливості до подальших травм та фізичних станів здоров'я [35-37]. Хоча це прямо не зазначено, ширші критерії ПТСР DSM-5 враховують тих, у кого буде діагностовано КПТСР за ICD, що представляє важку форму того ж захворювання. Враховуючи перекриття та супутні захворювання, не дивно, що дослідження популяцій КПТСР були зосереджені на визначенні діагностичних меж та наслідків лікування [38].

### 1.3. Етіологія

Питання про те, які травматичні події є достатньо значними, щоб викликати ПТСР, продовжує обговорюватися. Соціальний дискурс про "травму" був надмірно узагальнений у сучасному суспільстві, що ризикує розбавити значення травматичних стресів, як визначено в DSM-5. Важливо уникати передозування та тривіалізації розладу через його невід'ємну роль у правових умовах та умовах компенсації за інвалідність. Однак надмірно жорстке застосування діагностичних граничних значень може призвести до припинення лікування тих, хто може не відповідати критеріям, але по суті має однакову хворобу. Прогресивні перегляди DSM відобразили зростаюче розуміння складності типів травм, які призводять до ПТСР, таких як опосередкована травматизація

або свідчення загрозованих подій, що відбуваються з близькими контактами, сім'єю або друзями. Хоча спочатку він був включений до DSM-III як тривожний розлад, подальші дослідження спонукали до включення його в новий розділ "Травми та стресові розлади". [13].

Крім того, ризик розвитку ПТСР варіюється між класами травматичних подій, що свідчить про фактори, що виходять за межі нейромережі страху в етіології ПТСР. Міжособистісне спілкування, особливо сексуальне насильство, передбачає більший ризик розвитку ПТСР, ніж стихійні лиха [11, 39-42]. Кумулятивна травма є важливою проблемою, оскільки ризик ПТСР збільшується при повторному впливі через сенсibilізацію [43]. Тривала травма є більш високим ризиком, ніж короткий досвід [44], як і травми з суб'єктивними реакціями, що характеризуються гострою дисоціацією [45] або катастрофічними когнітивними оцінками [46]. Травма після черепно-мозкової травми (ЧМТ) є надзвичайно складною і пов'язана з більш ніж удвічі більшим ризиком ПТСР порівняно з групами, що зазнали травми, без травми голови, з більшим впливом у військових групах порівняно з цивільними особами (4,18 проти 1,26 рази більше), де ЧМТ більше поширені [47]. Для чоловіків травми, пов'язані з ПТСР, частіше пов'язані з бойовими діями або з фізичним насильством, тоді як ПТСР у жінок частіше асоціюється зі згвалтуванням або сексуальним розбещенням [11]. Наступні розділи стосуються конкретних етіологічних факторів, важливих для ПТСР та його гетерогенності, таких як дитяча травма, міжособистісна травма та травма, пов'язана з професійним, військовим або стихійним лихом [11].

### ***1.3.1. Дитяча травма***

Починаючи з Дослідження несприятливого дитячого досвіду (Aces), є чіткі докази того, що проблеми раннього дитинства є фактором ризику психологічних та медичних розладів у подальшому житті [48], включаючи ПТСР, ймовірно, опосередкованим через епігенетичні зміни, переплетені з психологічним та мозковим розвитком [49], а також через фактори між поколіннями [50]. Чотири дитячі негаразди (фізичне та сексуальне насильство, нехтування та батьківська психопатологія) пов'язані з 80% збільшенням шансів розвитку ПТСР [51]. Однак дитячий травматичний стрес не виникає у вакуумі, але, як правило, супроводжується кількома типами несприятливих переживань [35, 52, 53], при цьому люди часто мають обмежену соціальну підтримку для зменшення впливу [54]. Hughes et al. (2005) опитали 1699 дітей, які отримували лікування, орієнтоване на травму, і повідомили, що 78% зазнали багаторазових та/або тривалих міжособистісних травм. Хоча менше половини з них відповідали критеріям ПТСР, більшість демонстрували інші посттравматичні симптоми, причому половина демонструвала емоційну дисрегуляцію, неухважність, погану концентрацію уваги, негативну самооцінку, поганий імпульсний контроль, агресію та ризиковану поведінку [48, 54]. Це може закласти основу для пізніших, часто нетипових або складних форм ПТСР та інших психопатологій у дорослому віці [25, 37, 55, 56], які часто є менш чутливими до лікування [56].

### ***1.3.2. Міжособистісна травма***

Міжособистісна травма, яка зараз визнана поширеною [57] і призводить до високої ймовірності ПТСР порівняно з іншими травмами [11, 39-41], відрізняється тим, що вона передбачає навмисну шкоду. Відомо, що фізичне та сексуальне насильство передбачає тяжкість та хронічність ПТСР [39, 58] та погану реакцію на лікування [59]. Це може бути пов'язано з ускладнюючими ефектами коморбідної дитячої травми або більшою роллю сорому, провини, гніву, огиди та специфічних для травми румінацій [60-64], що сприяє відсутності довіри, емоційному онімінню та хронічності розладу [61, 65]. Міжособистісна травма може як призвести до проблем у відносинах, так і загострити їх, що може сприяти хронічності ПТСР [66]. Жорстоке поводження в дитинстві підвищує ризик як небезпечної прихильності, так і емоційної дисрегуляції, а також подальшої реляційної дисфункції, що може збільшити ризик травми зради у дорослому віці [67]. Перетин між дитячою травмою, КПТСР, ПТСР-ДТ та поширеними супутніми захворюваннями, такими як великий депресивний епізод, вживання психоактивних речовин та межовий розлад особистості (BPD), є складними та перекриваються [55, 62, 68-72]. Діагностичні, дослідницькі та лікувальні наслідки є безлічно, особливо з огляду на договір про довіру та терапевтичні відносини [73]. Травма зради, спричинена близьким і часто довіреним іншим, має особливо згубний вплив на фізичне здоров'я та психопатологію, включаючи ПТСР, дисоціацію та сором [71, 74-76], що може бути частково опосередковано труднощами регуляції емоцій [77]. Військова сексуальна травма (МСТ) в результаті

сексуального насильства з боку військового колеги, за роллю схожого на члена сім'ї, останнім часом описується як глибока форма зради [78]. Серед канадських збройних сил, які активно служать у регулярних військах, 70% у 2018 році повідомили, що стали свідками або зазнали принаймні однієї форми сексуальних проступків протягом попередніх 12 місяців військової служби, причому 15,4% респондентів (28,1% жінок, 13% чоловіків) заявили, що вони були особистими цілями [78]. Це включає недоречну вербальну або невербальну комунікацію, матеріали сексуального характеру, фізичний контакт або запропоновані сексуальні стосунки, або дискримінацію за ознакою статі, сексуальної орієнтації або гендерної ідентичності [79]. Сексуальна неправильна поведінка пов'язана з несприятливими наслідками для здоров'я, такими як підвищені показники депресії, вживання психоактивних речовин, проблеми з сексуальним здоров'ям, проблеми з фізичним здоров'ям та ПТСР у Військового населення США [80-82]. Міжособистісна травма може докорінно зламати самосприйняття людини, впливаючи на повсякденну функцію та здатність вступати у стосунки.

### ***1.3.3. Травма на виробництві***

Професійний ПТСР також змінюється в залежності від впливу травми та різних внутрішньоособистісних, міжособистісних та системних факторів. Наприклад, медичні працівники, включаючи медсестер, лікарів та інших медичних працівників, що реагують, можуть мати підвищений ризик ПТСР та депресії, причому ризик збільшується з роками служби, старшим віком, попереднім впливом насильства, історією психічних розладів та статусом не випускника [83, 84]. Професійний ПТСР має особливе значення для персоналу служби екстреної допомоги, який має подвійний ризик розвитку ПТСР протягом своєї робочої кар'єри, порівняно з загальним населенням; працівники швидкої допомоги піддаються найбільшому ризику [85, 86]. Це включає в себе вплив цілого ряду травматичних переживань, включаючи катастрофи, події з масовими жертвами та пандемії, а також ризик міжособистісного насильства [83-85, 87]. Значно більша частка персоналу служби екстреної допомоги має субсиндромний ПТСР і представляє групу, де раннє втручання має потенціал для суттєвої користі. Наприклад, Pietrzak et al. (2012) вивчали поліцію, що брала участь у розпаді Всесвітнього торгового центру, і виявили, що через чотири роки 5,4% мали ПТСР, тоді як 15,4% мали субсиндромний ПТСР [88]. Існували значні асоціації зі зловживанням алкоголем та соматичними симптомами в обох групах. Вони дійшли висновку, що важливо мати вимірну перспективу посттравматичного стресового розладу "... особливо в таких професіях, як поліція, оскільки визначення операцій та звичайні точки скринінгу можуть недооцінювати психологічний тягар для цієї популяції".

Кумулятивний вплив травми на населення служби екстреної допомоги також є задокументованим фактором ризику для збільшення початку ПТСР, а картографування кумулятивного впливу має корисність для управління ризиком ПТСР у персоналу служби екстреної допомоги [89]. Зокрема, було ідентифіковано сукупний ризик для персоналу аварійно-рятувальних служб, пов'язаний з тим, що він зазнає смерті [90]. Дослідження поліції Сполученого Королівства стверджує, що «... слід приділяти особливу увагу оцінці довго працюючих службовців, які не були підвищені за сукупним рівнем впливу травми та симптомів ПТСР, а також контролювати співробітників, які відчували себе приниженими або сексуально переслідуваними» [91].

Сукупний, далекосяжний та тривалий вплив пандемії COVID-19 на фахівців у галузі психічного здоров'я також все більше беруть до уваги [92]. Під час пандемії фахівці охорони здоров'я не тільки піддавалися більш високому ризику ПТСР, який оцінювався в 17-29% поширеності [93- 95], та його супутніх захворювань, але також вигорання та моральної травми (див. розділ 4.6 Моральна травма) [96-98], через поєднання кумулятивних травматичних впливів, високого ризику інфекції та пов'язаних з роботою стресових факторів, таких як нестача персоналу, відсутність засобів індивідуального захисту та моральні дилеми, які визначають ефективні організаційні відповіді [98, 99]. ПТСР також може підвищити і без того вищий базовий ризик самогубства у деяких медичних працівників, особливо лікарів та медсестер, які володіють знаннями та засобами для повного самогубства [92, 100]. Вищезазначений розділ чітко підкреслює необхідність моніторингу та втручання для управління специфічними та незвичайними ризиками, пов'язаними з цими конкретними формами зайнятості.

### ***1.3.4. Військова травма***

Також було чітко продемонстровано вплив кумулятивного травматичного стресового впливу серед військових ветеранів. Дослідження з ветеранами виявили, що довічна травма є важливим предиктором як ПТСР, так і депресії у військових популяціях [101, 102], крім наслідків бойового досвіду. Це не просто вплив однієї травматичної події, а скоріше повторні травматичні впливи, які в кінцевому підсумку призводять до подальшої сенсibilізації та нейробіологічної дисрегуляції, що в кінцевому підсумку призводить до виникнення клінічного розладу [103].

Військовий бойовий вплив, однак, є особливо сильним фактором ризику розвитку ПТСР. Тривалість впливу, бачення інших поранених або вбитих, участь у звірствах, що призводять до зловживань, та паратравматична дисоціація є важливими факторами ризику [104, 105]. Спостерігалася крива доза-відповідь, з плато від 25% до 30% розвитку ПТСР, що свідчить про стійкість у більшості [106, 107]. Численні дослідження військовослужбовців описують агресивні показники провідних розладів психічного здоров'я у ветеранів, таких як ПТСР, ЧМТ, депресивні розлади, тривога та залежність (алкоголь або наркотики). Фактори ризику для наслідків психічного здоров'я від впливу на бойові дії, починаючи від військової служби до пост-військового життя, і, таким чином, охоплюють як військовослужбовців збройних сил, так і ветеранів. Наслідки такого впливу для психічного здоров'я можуть бути віддаленими та першими після військової служби. Показники ПТСР також дуже високі серед персоналу громадської безпеки, пожежників та військовослужбовців, причому від однієї третини до більш ніж половини піддаються потенційно травматичним подіям [108]. Поширеність ПТСР у ветеранів бойових дій оцінюється в межах від 10% до 15%, з оцінками поширеності протягом усього життя від 12% до 30% [109]. Демографічні фактори, фактори зайнятості, соціальна підтримка, травми, фізичні та психологічні фактори та індивідуальні риси можуть бути важливими предикторами ПТСР у цій популяції [110].

### ***1.3.5. Травма, пов'язана зі стихійним лихом***

Людські та природні катастрофи є важливою частиною дослідження травм, оскільки вони можуть мати великомасштабний вплив на населення. Стихійні лиха перевіряють здатність цивільних адміністрацій та служб охорони здоров'я діяти гнучко, але добре скоординовано, оскільки кожне стихійне лихо є унікальним і створює унікальні проблеми. Необхідні медичні послуги помітно відрізняються залежно від характеру стихійного лиха та географічного поширення постраждалих. За стихійними лихами слідує підвищені показники психологічного стресу та психічних розладів. Інтервенції зі здоров'я повинні враховувати оцінку того, що щонайменше 20% населення, що піддається впливу, піддаватимуться ризику виникнення раніше існуючих психічних розладів, які також є факторами ризику розвитку ПТСР [19, 111, 112]. Буде ще одна група, у якій розвинеться ПТСР за відсутності будь-яких попередніх психіатричних симптомів. Важливо передбачити тривалий період виникнення розладу через поширеність відстроченого ПТСР. Це вимагатиме, щоб медична служба для постраждалих від стихійного лиха працювала щонайменше 5 років. Однак наслідки травми на дитину можуть мати довгостроковий вплив на тривогу розлуки, що стає травматичним нагадуванням про катастрофу для пацієнтів [112]. Змінена експресія генів та ефекти між поколіннями після травми, пов'язаної зі стихійним лихом, також викликають занепокоєння та вивчаються [50, 113, 114]. Крім того, високий рівень гетерогенності між дослідженнями свідчить про те, що змінні стихійного лиха та реагування після стихійного лиха можуть пом'якшити несприятливі наслідки [115]. Послідовні предиктори несприятливих результатів у дослідженнях стихійних лих включають жіночу стать, соціально-економічну дезадаптацію, високий вплив стихійних лих та низькі психосоціальні джерела [116].

### ***1.3.6. Травма, пов'язана з COVID-19***

Глобальна катастрофа, COVID-19 та його необхідні заходи стримування призвели до суворих та взаємодіючих фізичних, психологічних, медичних, економічних, соціальних та культурних наслідків, включаючи підвищений ризик ПТСР [98, 117, 118], який буде формувати суспільство протягом десятиліть [117, 119-121]. Були виявлені важливі фактори ризику ПТСР під час COVID-19, включаючи страх зараження, соціальну дискримінацію, самотність, поганий стан здоров'я, погану якість сну, отримання занадто багато інформації про COVID-19, фінансові стреси або нестабільність, симптоми депресії та тривоги, історію травматичних подій та

психіатричний анамнез [117, 122]. Крім того, важливу роль відіграють унікальні нейропатологічні характеристики вірусу.

ПТСР та COVID-19 мають складну двонаправлений взаємозв'язок, який не є повністю зрозумілим. Розвиток ПТСР передбачає запалення (див. частину 2, Прогрес при ПТСР, що розвивається), а ПТСР також змінює імунну систему, знижуючи стійкість до інфекції [123]. Було показано, що психічний розлад в анамнезі, хоча і не конкретно ПТСР, підвищує ризик інфікування COVID-19, тяжкості, госпіталізації та смертності [120]. Показано, що COVID-19 активує вісь НРА, і це пов'язано з недостатньою реакцією кортизолу [119, 124]. Порівняно з попередніми коронарними вірусами, COVID-19 частіше вторгається в центральну нервову систему та порушує гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи запалення мозку та проникнення молекул стресової реакції, які можуть дисфункціонально активувати медіальну префронтальну кору (mPFC), гіпокамп та мигдалину. Ці фактори можуть закласти основу для гострих, пізніх та стійких нервово-психічних симптомів [117, 120, 121, 124]. Мітохондріальна дисфункція та подальше накопичення лактату в головному мозку, які можуть викликати панічні атаки та спогади у пацієнтів з ПТСР, також можуть відігравати певну роль (див. Sfega et al., 2021 [124] для огляду молекулярного впливу COVID-19 на мітохондрії, гематоенцефалічний бар'єр, стресові розлади та нейротрофічний фактор (BDNF)). Гостро може виникнути марення, безсоння та психоз, які також пов'язані з розвитком ПТСР [125-127], а постійна втома, біль та когнітивна дисфункція можуть перешкоджати одужанню [117, 120]. Гостре пошкодження, що виникає внаслідок запалення головного мозку, також може бути посилене певними практиками відділення інтенсивної терапії, погіршене політикою ізоляції та ШВЛ (див. Sankar et al., 2022 [119] для огляду).

COVID-19 також «праймує» мікроглію мозку, відповідальну за регулювання імунних реакцій на патогени, пошкодження тканин та стрес, додаючи до ефектів праймінгу від преморбідних впливів, таких як вплив негараздів або депривації під час розвитку, травми головного мозку, важкі психічні захворювання, похилий вік, ожиріння, алергії, аутоімунні захворювання та попередні важкі інфекції. Таким чином, було запропоновано ефект "взаємної подвійної вразливості та послідовного запуску", при якому попередні схильні до прозапальних станів створюють вразливість для COVID-19, щоб викликати хронічний нервово-психічний стан. Крім того, інфекція COVID-19 також викликає додаткову вразливість, так що субсеквентні легкі імунні, психологічні або травматичні стресові фактори діють як майбутні стійкі тригери та продовжувачі пов'язаного з COVID нервово-психічного стану (див. Tizenberg et al. 2021 [120] для огляду цієї теми). Це відповідає моделі аллостатичного навантаження при захворюванні, пов'язаному зі стресом (див. розділ 2.6 Модель аллостатичного навантаження при ПТСР). Постійні стресові фактори та невизначеність, а також поведінкові наслідки ПТСР, такі як здоров'я, подолання та ризикована поведінка, дисфункція відносин та уникнення, також можуть впливати на початок та перебіг обох захворювань [98, 120, 123]. Як і необхідність адаптації медичних послуг до пандемії [121, 123], включаючи розширення використання телемедицини, зараз існує необхідність моніторингу та втручання для мінімізації довгострокових нервово-психічних наслідків COVID-19 [121].

#### 1.4. Епідеміологія

Далекі від того, щоб бути «поза межами звичайного людського досвіду», більшість людей зазнають серйозної травми, з загрозою життю або коханій людині, в якийсь момент життя [128]. Хоча більшість реагуватиме стійко [129], ПТСР є дуже поширеним. У ході епідеміологічних досліджень поширеність ПТСР протягом усього життя коливається від 10% до 20% для жінок та від 6% до 8% для чоловіків [11], з варіаціями, пов'язаними з розподілом типу та тяжкості травми, економічними, культурними та соціальними факторами та методологією дослідження. Нещодавній системний огляд американських досліджень з 2013 року показав рівень поширеності за один рік від 2,3% до 9,1% серед цивільного населення та від 6,7% до 50,2% серед військових. Поширеність серед цивільного населення становила від 3,4% до 26,9%, а серед військовослужбовців - від 7,7% до 17,0%, що вказує на варіабельність зразків та методів [130]. Частота ПТСР також значно варіюється залежно від типу індексної травми та історії травми [11, 128, 130]. Поширеність ПТСР під час пандемії COVID-19 варіювалася залежно від населення та періоду часу, від 12 до 27% для загального населення, 30% для груп високого ризику (тобто вагітних жінок та хворих на рак, ВІЛ та інші хронічні захворювання), від 17 до 29% для медичних працівників та від 6,5% до 61%

для інфікованих вірусом [93-95, 117, 122].

#### **1.4.1. Фактори ризику**

Ризик ПТСР після травматичної події оцінюється в 9%, але може залежати від багатьох факторів, пов'язаних з генетичною схильністю, типом і кількістю травм, а також захисних факторів, таких як соціальний контекст [44, 102, 131, 132]. Фактори ризику перетинаються з іншими психічними розладами: жіноча стать (удвічі більша ймовірність розвитку ПТСР), молодший вік, низький соціально-економічний фон, попередній психічний розлад, сімейний анамнез психічних розладів та дитяча травма [44, 108, 130]. Хоча гострий стресовий розлад вказує на більш високий ризик ПТСР, принаймні половина тих, у кого розвивається ПТСР, спочатку не мають гострого стресового розладу [133]. Стиль прихильності та фактори особистості, включаючи невротизм та інтроверсію, також можуть визначати вразливість [103, 134-136]. І навпаки, позитивні результати послідовно асоціюються з захистом від розвитку ПТСР, з більш сильним впливом на подолання - специфічною самоефективністю та надією, порівняно із загальною самоефективністю та оптимізмом. Постійні стресові фактори та відсутність соціальної підтримки після травми також важливі, що може бути обумовлено стигмою [137] та генетичними ознаками [132].

#### **1.4.2. Перебіг**

ПТСР може проявлятися гостро після травматичної події, мати спадаючий перебіг або проявлятися гостро після відстроченого настання через місяці або роки. Відстрочений початок, який частіше зустрічається у військових популяціях, є діагностованим специфікатором DSM-5 «із затримкою експресії» та діагностується, якщо початок захворювання становить щонайменше 6 місяців після травматичної події [13]. Недавні дослідження показують, що у переважній більшості пацієнтів з відстроченим початком може спостерігатися прогресуюче накопичення симптомів ПТСР протягом першого року після травматичного інциденту [138], але також може спостерігатися значно більша затримка появи симптомів [139, 140]. У великій вибірці голландських ветеранів спостерігалось довгострокове збільшення симптомів через 5 років після розгортання [140]. Симптоми ПТСР є динамічними, і підгрупи включають стійкий клас з невеликою кількістю симптомів ПТСР, групу з відновленням, що втілюється поступовою ремісією, типову групу з відстроченим початком та групу з хронічними, стабільно високими симптомами ПТСР [11, 139, 141-143]. Нещодавній мета-аналіз 78 досліджень перебігу ПТСР протягом року після травми виявив, що 27% осіб мали ПТСР через один місяць після травми, який знизився до 18% через 3 місяці з мінімальним зниженням після цього [108]. Однак відносно короткострокові дослідження, подібні до цих, не враховують частку випадків з відстроченим початком через десятиліття після індексної травми. Мета-аналіз ПТСР в умовах громади [144] виявив, що приблизно 56% осіб з ПТСР мають хронічний результат, незважаючи на отримання лікування, зі стійкою дезабілітацією, що компрометує функцію в подальшому житті. Однак точна частка цієї інвалідності через неадекватне або погано підібране лікування, особливо на пізніх стадіях хвороби, невідома [19, 145].

#### **1.4.3. Вплив на суспільство**

Окрім особистих страждань, ПТСР шкодить суспільству з точки зору наслідків для фізичного та психічного здоров'я, а також тягаря хронічної інвалідності. У 2018 році загальний надлишковий економічний тягар ПТСР у США оцінювався у 232,2 мільярда доларів США (19 630 доларів США на особу з ПТСР), що було за рахунок прямих витрат на охорону здоров'я, безробіття та інвалідності [146]. ПТСР, як розлад, пов'язаний зі стресом, пов'язаний з імунною дисрегуляцією та багатьма проблемами фізичного здоров'я, включаючи серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, порушення сну, хронічний біль, синдром подразненого кишечника та деменцію [8, 19, 147-153]. ПТСР є важливим джерелом фізичної інвалідності та потенційної смертності, хоча це може бути ускладнено впливом супутньої великої депресії, особливо після критичного захворювання [154]. ПТСР в значній мірі асоціюється з серцево-судинними захворюваннями [153], а також факторами ризику, такими як хронічне підвищене збудження, куріння, метаболічний синдром, гіперглікемія та ожиріння [2, 155]. ПТСР пов'язаний з більшим ризиком подальшого інфаркту міокарда та шемічної хвороби серця, навіть після коригування на депресію [156-158], та більш високим ризиком смертності від усіх причин у пацієнтів з серцевою недостатністю [159]. Існує також більший ризик аутоімунних захворювань, раку, передчасної

смертності та показників старіння [2, 160, 161]. У сукупності ПТСР можна розглядати як системний розлад, який не розглядається в клінічних рекомендаціях. Загальний тягар захворювань від ПТСР, що охоплює фізичне, психічне здоров'я та економічні наслідки, є незрозумілим, враховуючи, що ПТСР поширений міжнародно, причому половина всіх глобальних випадків є стійкими [128]. Лише половина осіб з тяжким ПТСР повідомляють про отримання будь-якого лікування, і лише меншість отримує спеціалізовану психіатричну допомогу. Вражаючі відмінності в лікуванні ПТСР існують за рівнем доходу країни. Збільшення доступу до ефективного лікування, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, залишається критично важливим для зменшення навантаження ПТСР на населення [128].

## **2. ПРОГРЕС У РОЗУМІННІ ПТСР**

У той час як звичайні моделі ПТСР зосереджувалися на нейромережі абераційного страху, сенсibiliзації стресу та змінених нейрогормональних реакціях, нещодавні дослідження висвітлили складну взаємодію між генетикою та досвідом раннього життя, контекстуальними аспектами травми, а також підтримкою та загостренням факторів. Дослідження мозкових ланцюгів та зв'язків, включаючи вплив розладу на навчання, регуляцію емоцій та виконавчу функцію, проливають світло на те, як хвороба впливає на численні аспекти функції мозку. Висновки в нейробіології, нейроімітації, ендокринології, імунології та фізіології стресу демонструють, що ПТСР є складним і гетерогенним системним розладом. У наступних розділах будуть розглянуті аспекти біології ПТСР, включаючи генетичні фактори, стрес та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГНВ), циркутрію страху та її вплив на пам'ять, дослідження візуалізації мозку, зв'язок та схеми мозку, а також модель аллостатичного навантаження ПТСР.

### **2.1. Генетичні фактори**

Генетичні та епігенетичні зміни можуть спричинити індивідуальну схильність до ПТСР. Тридцять років генетичних досліджень показують, що полігенетичні фактори можуть пояснювати вразливість до розвитку ПТСР; оцінки спадковості варіюються від менш ніж 20% до 70% для жіночих зразків [49, 132]. Гени, пов'язані з ПТСР, значно перекриваються з генами, пов'язаними з іншими поширеними психічними розладами, такими як великий депресивний розлад, розлад вживання алкоголю, біполярний розлад та шизофренія [132, 162, 163], включаючи гени, що беруть участь у вісі НРА, норадренергічній, дофамінергічній та серотонінергічній системи, а також нейротрофіні [164, 165], такі як BDNF.

Генетична вразливість до ПТСР сильно стримується раннім життєвим стресом, дитячою травмою та іншими факторами навколишнього середовища, які регулюють експресію генів [165, 166]. Епігенетичні дослідження експресії генів після травми показали зміни метилювання ДНК та експресії генів у вісі НРА, включаючи глюкокортикоїдні рецептори (GR), елементи відповіді GR [167] та запальні гени [168, 169]. Небагато досліджень у цій галузі вивчали моделі стійкості. Однак є деякі докази того, що низька стійкість пов'язана з паттернами експресії генів в імунних і дофамінних генах, а висока стійкість - з притупленою запальною реакцією [169]. Жорстоке поводження з дітьми може відбуватися під час критичних періодів розвитку, під час яких розвивається лімбічна система та вісь НРА, а також нейронні схеми, важливі для емоційної регуляції, на які сильно впливає якість прихильностей дитини. Тому в процесі переплітаються і природа, і виховання. Генетичні дослідження ПТСР включають вивчення продуктів транскрипції генів та взаємодій між продуктами генів та іншими клітинними молекулами, що є важливим кроком для пошуку біомаркерів хвороби та стійкості після травми, а також для диференціації тих, що пов'язані з розвитком ПТСР від MDD [49, 170].

### **2.2. Стрес, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь та запалення**

Гормональні та імунологічні наслідки ПТСР пов'язані з цілим рядом фізичних наслідків [171]. Класично, ґрунтуючись на ранніх [172] та пізніших [50] роботах Єгуда, ПТСР пов'язаний з парадоксально низьким базальним кортизолом та високим рівнем катехоламіну, хоча взаємозв'язок між віссю НРА та глюкокортикоїдами є нюансованим і може впливати на стрес у ранньому житті, епігенетичні впливи та

коморбідну депресію [173, 174]. Для детального огляду шляхів між регуляцією генів, пов'язаною з кортизолом, та терапією ПТСР див. Castro-Vale and Carvalho (2020) [175]. Генетичні варіанти GR та його зв'язуючого білка, який регулює кількість глюкокортикоїдів, доступних для GR, можуть призвести до зниження передачі сигналів глюкокортикоїдів. Нижчі рівні кортизолу можуть недостатньо зв'язуватися з GR, щоб забезпечити гомеостаз стресу, що призводить до хронічно підвищених катехоламінів, сприяючи надмірній консолідації та надмірній генералізації пам'яті про травму, які будуть описані в розділі 2.3. Однак інші дослідження показують, що, хоча існують докази порушення регуляції НРА та кортизолу, взаємозв'язки є складними. Може спостерігатися тенденція до «гіперрегуляції» системи кортизолу, що призводить до гіпер- або гіпокортизолемії, залежно від таких факторів, як стресові фактори від моменту до моменту, рівень емоційного переживання, експресія та чутливість GR, а також супутні захворювання, такі як ВДР [1]. Статеві гормони також можуть бути залучені, оскільки жінки мають більшу норадренергічну реакцію, активацію мигдалини та реакцію на сильно збуджуючу негативну емоційну стимуляцію [176-179]. Менструальний цикл впливає на явища ПТСР, включаючи більші спогади та гірше утримання згасання в середині лютеїнової фази для жінок з ПТСР [180, 181]. Це може бути пов'язано зі зниженням конверсії прогестерону в ГАМКергічні метаболіти алопрегнанолон та прегнанолон, а також впливом на GR [182]. Результатом цієї дисфункції ОСі НРА є хронічне підвищене збудження, яке є важливим предиктором хронічності ПТСР [183], дефіциту пам'яті та уваги [184, 185] та гніву, які можуть бути пов'язані з катастрофічними когнітивними оцінками, які ще більше посилюють сприйняття загрози та поведінки уникнення, які підтримують ПТСР [186].

Як показали численні дослідження, хронічний стрес та запалення мають багато інших наслідків, включаючи зниження дофамінергічної функції [187], що призводить до дисфорії та ангедонії, а також серотонінергічної дисфункції, яка може бути пов'язана з імпульсивністю, суїцидальністю та агресією [188]. ПТСР в цілому асоціюється з більш високими рівнями проінфламаторних цитокінів та медіаторів запалення, таких як інтерферон-гамма (IFN), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), С-реактивний білок, лейкоцити та інтерлейкін (IL)-1бета (IL-1 $\beta$ ) [189, 190]. Було висловлено припущення, що вплив MDD повинен бути відокремлений від ПТСР, однак, оскільки обидва вони пов'язані з підвищеним вмістом прозапальних цитокінів, зниженням нейрогенезу, мітохондріальною дисфункцією та дисфункцією осі НРА, а також окислювальним стресом [171, 187]. Депресивні епізоди також можуть призвести до сенсibiliзації імунозапальних шляхів [191]. Однак, як ПТСР, так і ВДР, можливо, є частиною одного і того ж спектру фізіологічної та імунної дисрегуляції, що виникає після травми та хронічного стресу. Ендоканнабіноїди також пов'язані з регуляцією глюкокортикоїдної та стресової реакцій, а каннабіноїдні рецептори типу 1 (CB1) опосередковують глюкокортикоїдну дію для консолідації аверсивних спогадів [192-194]. Інші нейростероїди, такі як алопрегнанолон, також можуть брати участь у зниженні передачі сигналів норадреналіну та глюкокортикоїдів [195]. Вони будуть обговорені у відповідних розділах Частини 5 цього огляду.

### 2.3. Схема страху та пам'ять

Окрім аномальних реакцій на стрес, аберрантне обумовлення страху та вимирання страху, а також їх вплив на травматичну пам'ять є одними з найбільш досліджених парадигм ПТСР. Під час загрозового досвіду сенсорний вхід порівнюється з попереднім досвідом і згодом активує дві паралельні системи загрози: 1) підкіркову, сенсомоторну реакцію та 2) кортикальну усвідомленість та когнітивну оцінку [196]. Ці два процеси пов'язані з психофізіологічними, емоційними та поведінковими реакціями, які часто є сумішшю автоматичних захисних реакцій (таких як орієнтація, боротьба, втеча та заморожування) та тих, що модифікуються обробкою зверху вниз (наприклад, скасування реакції на втечу та нерухомість, якщо втеча буде шкідливою, як у випадку, якщо грабіжник погрожує стріляти, якщо жертва рухається) [197, 198]. Травма переважає над цими природними реакціями на загрозу, що призводить до змін у виконавчій функції, лімбічній активації, а також як явних, так і неявних системах пам'яті; отже, традиційна фронтолімбічна модель включає в себе гіпокамп, мигдалину та префронтальну кору. Гіпокамп частково опосередковує емоційні реакції на контекст стресора та інтегрує елементи згаданої декларативної пам'яті в єдине ціле, включаючи простір і час. Тому вважається, що гіпокамп може бути залучений до дезорганізованої, фрагментованої і часто сенсорної природи травматичних спогадів [1]. Гіпокамп чутливий до стресу, і дослідження структурної магнітно-резонансної томографії показали менший об'єм гіпокампу у пацієнтів з ПТСР [137, 199], що змушує деяких розглядати ПТСР як розлад на основі гіпокампу. Однак більшість цих досліджень були перехресними і не розглядали, чи був менший об'єм

вторинним пошкодженням, викликаним стресом, або раніше існуючими факторами, такими як дитячі негаразди [200].

Асоційоване зі страхом вивільнення гормонів стресу сприяє лімбічно-опосередкованому асоціативному навчанню між сигналами, присутніми під час травми та реакції на страх. Реактивація цих спогадів, часто незначними нагадуваннями, викликає повторне переживання сенсорного та емоційного компонентів досвіду, а також психофізіологічне збудження. Бути причиною поганої інтеграції в автобіографічні системи пам'яті, може відчуватися, що це відбувається знову в сьогодні. Отримані негативні емоції також можуть ще більше посилити упередженість уваги до загрози [201]. Це може спричинити небезпечний цикл страху та збудження, який зміцнює спогади про травму та асоціативне навчання сигналам травми та призводить до хронічної стресової реакції зі збільшенням аллостатичного навантаження. Крім того, реакції на заморожування, які, як вважається, включають змінені стани свідомості та вивільнення опіоїдів як відповідь на неминучу загрозу, можуть погіршити або ще більше змінити пам'ять або погіршити суб'єктивні переживання контролю або недієздатність [197]. Все це сприяє дисфункції виконавчої функції та дисрегуляції емоцій.

Однак, незважаючи на важливість, модель схеми страху не враховує той факт, що деякі травматичні переживання, що спричиняють ПТСР, в першу чергу не включають страх, а скоріше каскад емоцій, включаючи жах, огиду та відразу. Багато подій, які викликають страх, також можуть включати ці емоційні аспекти, а також гнів, провину та сором. Проведено мало досліджень щодо цих типів подій та того, як їх можна відрізнити від подій, які пов'язані з інтенсивним страхом. Як і страх, ці "моральні емоції" пов'язані з активацією мигдалини, префронтальної кори (ПФК) та острівця [202], а також з відчуттям впливу на себе, маючи на увазі роль прекунеусу, що буде обговорюватися нижче. Знання про ці емоції та ефект кумулятивного стресу через сенсibiliзацію [203, 204] ще належить повністю зрозуміти. Тому результати досліджень на тваринах та доклінічних досліджень можуть не відповідати клінічній допомозі.

Однак дослідження пам'яті за останні 25 років призводять до кращого розуміння того, як на реконсолідацію пам'яті впливає контекст, що впливає на терапію. Теорія реконсолідації пам'яті стверджує, що запам'ятовування події може спричинити перехід сліду пам'яті від стабільного до нестабільного стану. Після дестабілізації він може бути змінений або фармакологічно, або через новий досвід, перш ніж він буде рестабілізований через процеси реконсолідації, що залежать від синтезу білка [205]. Це дозволяє організму оновлювати довгострокові спогади за необхідності на основі подальшого досвіду. Одного відкликання недостатньо для зміни старих приміток; нова інформація повинна бути присутня під час відкликання, щоб відбулася ця лабілізація. Останні дані свідчать про те, що має бути невідповідність (помилка прогнозування) між очікуваннями та тим, що насправді відбувається під час відкликання травматичного спогаду [206, 207]. Це може вплинути на терміни фармакологічних втручань та на те, як здійснюються конкретні психотерапевтичні втручання. Процеси реконсолідації є складними, з внеском N-метил-D-аспаратного (NMDA) глутаматного рецептора (NMDAR), метаботропного глутаматного рецептора (mGluR), бета-адренергічного рецептора, мітоген-активованої протеїнкінази кінази (активованої NMDAR), мішені рапаміцину ссавців (активованої mGluR), GR, рецептор g-аміноасляної кислоти (GABA), каннабіноїдний рецептор типу 1 (CB1) та серотонінові рецептори, з подальшим впливом на синтез білка, необхідний для синаптичного ремоделювання. Для огляду див. Raut et al. 205]. Вони будуть додатково викладені в розділі 5.3 "Нові фармакологічні методи лікування".

## 2.4. Дослідження візуалізації головного мозку

ПТСР було піднято розвитком досліджень візуалізації головного мозку, від структурної до функціональної візуалізації, з яких функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ) та позитронно-емісійна томографія дали багато нових висновків. Два десятиліття тому розлад здебільшого розглядався як розлад на основі тазостегнового мішура, заснований на дослідженнях структурної візуалізації. Завдяки новим методам фМРТ та позитронно-емісійної томографії, включаючи парадигми, керовані сценаріями, ПТСР можна розглядати як розлад емоційної регуляції [1]. В даний час визнано, що в ПТСР беруть участь найрізноманітніші взаємопов'язані ділянки мозку, на додаток до традиційної лобно-бічної моделі, що підкреслює ділянки лімбічної системи, включаючи гіпокамп, мигдалину та парагіпокампальну звивину, а також ПФК. Гіперактивація мигдалини та спинної передньої або поясної кори (dACC), гіпоактивація вентромідиальної префронтальної кори (vmPFC) та атрофія гіпокампа є найнадійнішими результатами при ПТСР [208]. Порівняно з ВДР, який також пов'язаний зі

зменшенням об'єму гіпокампу, ПТСР пов'язаний зі зменшенням загального об'єму мозку [208-210]. Гіперактивні островці та зменшені об'єми острівця, мПФК та передньої поясної кістки, пов'язані з ослабленням та регуляцією емоцій, є іншими результатами [209, 210]. Дослідження кондиціонування страху та вимирання фМРТ повідомляють про посилену активацію в а) передньому гіпокампі (що поширюється на мигдалину) та мПФК під час кондиціонування, б) передніх областях гіпокампу та мигдалини під час навчання вимиранню та в) передніх областях гіпокампу та мигдалини та мПФК під час відкликання вимирання, а також зниження активації в таламусі [211]. Зниження здатності до контекстуальної обробки, що призводить до порушення диференціації між безпекою та загрозою, може включати vmPFC, гіпокамп та таламус. Це свідчить про те, що ПТСР характеризується підвищеною активацією в областях, пов'язаних з виразністю та загрозою, нижчою активацією в таламусі (ключовий ретрансляційний вузол між підкірковими ділянками) та vmPFC [211], а також невдачею інгібування умовних реакцій страху.

Передклінна ділянка півкуль головного мозку та острівці є важливими областями для розуміння того, як мозок інтегрує інформацію, включаючи інформацію, пов'язану з самосприйняттям та загрозою. Вважається, що передклінна ділянка півкуль головного мозку бере участь у пошуку пам'яті, творчості, відчутті себе та пов'язаних з цим процесах, таких як взяття перспективи, відчуття агентності та свідомості [212-216]. Тісно пов'язаний з передклінною ділянкою, острівці є нейронним центром інтеграції, пов'язаним з виявленням виразності, фізичним та емоційним болем, інтероцепцією, вегетативною регуляцією, емпатією, емоційною та самосвідомістю, а також емоційною валентністю [202, 217-219]. Острівці об'єднують інформацію, необхідну для моніторингу внутрішнього та зовнішнього середовища, відіграючи певну роль у навчанні підсилення, емоційному контролі та прийнятті рішень [202, 220]. Нещодавно було показано, що острівці запам'ятовує розташування та характер периферійних імунних відповідей і, при реактивації, викликає відродження хвороби [221], демонструючи зв'язок з системною імунною системою.

Інша сфера інтересу включає диференційну активність мозку при ПТСР-ДТ, на відміну від класичного ПТСР. Як зазначено, при класичному ПТСР спостерігається помітна недостатня активація vmPFC та надмірна активація мигдалини, острівця та dACC під час завдань провокації страху, що відповідає гіперактивним симптомам. Однак пацієнти з ПТСР-ДТ демонструють протилежне під час впливу сигналів: гіперактивність vmPFC зі зниженням активності мигдалини та острівця, що узгоджується з підвищеним інгібуванням лімбічної області [208, 222]. ПТСР-ДТ також пов'язаний з більшою функціональною зв'язністю між мигдалиною та ПФК, а також з тім'яними областями, що беруть участь у свідомості, усвідомленні та пропріоцепції, порівняно з класичним ПТСР [208, 223]. Це підтверджує ідею про те, що класичний ПТСР передбачає надмірну активацію та недостатню регуляцію емоційних реакцій, тоді як варіант може бути вірним для дисоціативного підтипу, що може пояснити симптоми дисоціації та оніміння [222].

Як правило, більшість людей з ПТСР певною мірою відчувають обидві ситуації. Були запропоновані моделі для виявлення таких коливань, включаючи зміни зміщення уваги, з взаємним інгібуванням між мигдалиною та vmPFC, які передбачають поведінку та симптоми [224]. Модель взаємного інгібування передбачає, що коли мигдалина є домінуючою, пацієнти переходять в емоційний підривний стан, в якому вони демонструють упередженість уваги до загрози та проявляють симптоми повторного переживання. На відміну від цього, коли vmPFC є домінуючим, пацієнти, за прогнозами, вступають в емоційний надмодулюючий стан, в якому вони демонструють зміщення уваги від симптомів загрози та уникнення, пов'язаних зі зниженням активності мигдалини. Роль периактивного сірого кольору також брала участь у регулюванні активних та пасивних реакцій на загрозу, включаючи дисоціацію [197]. Враховуючи потенційний вплив на показники симптомів, роль дисоціативних станів слід враховувати в майбутніх дослідженнях лікування ПТСР.

Вплив типу, часу, тяжкості та хронічності несприятливого досвіду дитинства (СДД) для індукції специфічних ефектів на чутливі до стресу структури мозку, що схильні до ПТСР, також був зосереджений на цьому питанні. Мигдалина та обсяг гіпоталамуса пов'язані з тяжкістю АПФ протягом періоду, що охоплює передпідлітковий та ранній підлітковий вік, що може бути обумовлено тяжкістю зневаги [225, 226]. ПТСР також пов'язаний з порушенням білої речовини в мозолистому тілі [227, 228], структурі, що з'єднує тазостегнові суглоби двосторонньо. Однак цей зв'язок зберігається навіть після врахування впливу дитячої травми, коморбідної депресії, черепно-мозкової травми в анамнезі, поточного зловживання алкоголем або залежності від нього та поточного використання психотропних препаратів [227]. Аналіз, який враховував контекст травми та вік, припустив, що ці зміни білої речовини варіюються залежно від типу травматичного досвіду і пов'язані зі змінами в мозкових ланцюгах, пов'язаними з емоційною та когнітивною обробкою контекстів [229]. Мета-

аналіз дитячого ПТСР, пов'язаного з поганим поведінням, повідомив про відмінності в мозолистому тілі, загальному об'ємі мозку, церебральному мозку, гіпокампі та мигдаліні, які виявилися значно меншими у учасників ПТСР, пов'язаних з поганим поведінням [228]. Змінена центральність мережі поясної кістки, прекунеуса та острівця також була виявлена у тих, хто мав в анамнезі погане поведіння з дітьми [230]. Відмічені обмеження включають відсутність поздовжніх досліджень, що ускладнює психіатричні коморбідні зв'язки та жорстоке поведіння, а також недостатній контроль [228]. Ці дані, однак, вказують на те, що патофізіологічний розвиток ПТСР може передувати індексній травматичній події, а не походити з неї.

Подальший обсяг досліджень також нещодавно продемонстрував роль стовбура мозку в диференціальних моделях кортикальної активації при дисоціативному та недисоціативному ПТСР [231]. Вестибулярна та периакведуктально-сіра активація є важливими чинниками закономірностей кортикальної активності, що підкреслює роль збудження стовбура головного мозку у залученні кортикальних мереж [232]. Це відображає змінені закономірності внутрішнього та зовнішнього сприйняття та обробки інформації як основних елементів ПТСР [233].

## 2.5. Зв'язки мозку, синаптична пластичність та схеми

Найновішим підходом до візуалізації мозку є дослідження зв'язків мозку. Фронтолімбічна модель ПТСР поступила місцем моделі потрійної мережі, заснованої на моделі потрійної мережі Менона, яка припустила, що три основні основні нейрокогнітивні мережі, Мережа режиму за замовчуванням (DMN), Центральна виконавча мережа (CEN) та Мережа салієнсу (SN), причетні до ряду психічних розладів [208, 234]. Основні структури, результати візуалізації мозку та наслідки для ПТСР у цих мережах наведені в Таблиці 1 [235-240].

Зміна станів мозку при ПТСР може пояснюватися варіаціями активності в цих ланцюгах. ПТСР зазвичай асоціюється з надактивацією SN та гіпоактивацією DMN та CEN [208, 235]. SN бере участь у виявленні стимулів, як загрозливих, так і стимулів, пов'язаних з гомеостатичною регуляцією, інтероцепцією, вегетативною функцією та обробкою винагороди, з широким підкірковим та лімбічним зв'язком. Вважається, що SN через острівць модулює перемикання між CEN та DMN, залежно від завдань. Острівць та dACC є гіперактивними при ПТСР, що означає, що SN бере участь у підвищеному виявленні загрози та вегетативній дисфункції при ПТСР; порушення опосередкованої SN регуляції DMN та CEN також може призвести до поганої регуляції лімбічної системи. Крім того, надмірна активація сенсорної кори через активацію спогадів сенсорної травми може переважити ПФК та ще більше порушити CEN [235]. DMN бере участь у самореферентних думках та самоаналізі [236]. Було виявлено, що пацієнти з ПТСР мають змінену самореферентну обробку, змінені структури DMN та менший зв'язок між ними. Зміни DMN при ПТСР були пов'язані з хронічною травмою та як гіпераризаційними, так і дисоціативними симптомами [235, 241]. Хоча мигдалина зазвичай не пов'язана зі станом, у станах ПТСР з підвищеним збудженням та підвищеною пильністю DMN демонструє змінену функціональний зв'язок DMN з мигдалиною [235]. Аналогічним чином, зниження зв'язку в CEN було пов'язано з ПТСР, і вважається, що це може призвести до зміни робочої пам'яті та поганого емоційного контролю [235]. Порушення регуляції емоцій, включаючи імпульсивність, дратівливість, емоційну дисрегуляцію та визначення концентрації, можуть бути наслідком декількох факторів, включаючи інтенсивні емоції, викликані реактивацією пам'яті, зміною уваги та виконавчих функцій, а також активністю в області самореферентної обробки.

Однак ця модель, ймовірно, неповна. Хоча часто вважається, що DMN має антикореляційний зв'язок з мережами дорсальної уваги, це може бути не так, і можуть існувати більш тонкі відносини, які дозволяють баланс між рефлексивною поведінкою та обмеженнями соціального та фізичного середовища. [236].

Деякі автори відзначили перекриття між роботою мереж, на які впливає ПТСР, та соціальним пізнанням, яке в широкому сенсі включає а) DMN, пов'язаний з розумовою здатністю, емпатією, мораллю та інтроспекцією, та б) систему дзеркальних нейронів, пов'язану з ідентифікацією дій, кодуванням міміки та мови тіла, а також перекриття з мережами уваги та лобно-тім'яного контролю [239]. Крім того, vmPFC та орбітофронтальна кора інвестуються в мережі, що передають сенсорну та внутрішньомоторну інформацію до підкіркових областей, і можуть пов'язувати цю інформацію з областями, що беруть участь у соціальній поведінці, контролі настрою та мотивуванні [236]. Крім того, було запропоновано, що DMN тісно пов'язана з повторенням спогадів під час психічного моделювання, планування та оцінки, що має важливі наслідки для консолідації пам'яті, навчання, а

також передбачення та прогнозування майбутнього [236, 238]. Тому розуміння наслідків ПТСР, ймовірно, продовжуватиме розвиватися.

Важливо, що на ці мозкові мережі впливають хронічний стрес, чутливість до стресу та запалення, які пов'язані з ексайтотоксичністю, змінами в нейротрансмісії глутамату, а також NMDA та  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіоновими кислотними рецепторами (AMPA), нижчими рівнями BDNF та синаптичною втратою в ПФК та гіпокампі [242]. Література припускає можливість нейропрогресування ПТСР, паралельно з клінічним погіршенням, у підмножині пацієнтів, пов'язаних з нейрозапаленням, окислювальним стресом та структурними змінами мозку. Нейродегенерація може бути частково пов'язана з підмножиною пацієнтів, симптоми яких погіршуються або підтримуються з високою інтенсивністю з плином часу, з прогресуючими змінами лобової частки (зменшенням розміру) та погіршенням як нейрокогнітивних, так і фізичних, психологічних, соціальних та екологічних функцій [243]. У наступному розділі розглядається концепція аллостатичного навантаження.

## 2.6. Модель аллостатичного навантаження ПТСР

Щоб краще зрозуміти зв'язок між впливом стресу та наслідками для здоров'я, модель аллостази була визнана корисною. Аллостаза, розпалювання та сенсibilізація - це структури, які допомагають концептуалізувати прогресуючу дисрегуляцію та симптоматичний дистрес після впливу травми, які призводять до початку та перебігу ПТСР [244]. Чутливість стосується того, як тригери навколишнього середовища поступово провокують більшу амплітуду відповіді з плином часу, що призводить до тривалого збільшення амплітуди відповіді [245]. Сенсibilізація може виникати в ряді біологічних систем, які лежать в основі ПТСР, і проявляється у вигляді збільшення амплітуди відповіді на виклик фізіологічної системи. Розпалювання є спорідненою конструкцією [245], яка була використана для характеристики основних патофізіологічних механізмів під час виникнення прогресуючих лімбічних аномалій при ПТСР. Крім того, сенсibilізація та розпалювання також використовуються для визначення вторинного процесу після першого епізоду ПТСР та прогнозування підвищеного ризику наступних епізодів. По суті, взаємодіючі ролі сенсibilізації стресу, обумовлення страху та невдачі вмирання при ПТСР є визначальними для його виникнення та підтримки [246, 247]. Аллостатичне навантаження є мірою кумулятивного біологічного навантаження; кумулятивна вартість повторних стресових впливів, які ставлять під сумнів здатність людини досягти стабільності після виклику [248]. Це вимагає підтримки біологічного гомеостазу системами, які активуються, а потім знижуються в умовах екстремального стресу, що лежить в основі успіху або невдачі адаптації. По суті, аллостатичне навантаження є наслідком повторних циклів аллостази (тобто адаптації до загрози). Модель аллостатичного навантаження була використана для переорієнтації літератури про стресові захворювання, підкреслюючи, що їх численні біологічні системи вразливі до часового каскаду дисрегуляції через вплив повторного стресу та тригерів у навколишньому середовищі [204]. У свою чергу, ці прогресивні дисрегуляції призводять до виникнення цілого ряду можливих траєкторій розвитку симптомів та хронічності. Суть моделі аллостатичного навантаження полягає в тому, що тіло піддається зносу з повторною активацією під час стресових ситуацій [249]. Вона включає фізіологічні послідовності поведінки, що завдає шкоди здоров'ю, такі як поганий сон та порушення циркадних ритмів, відсутність фізичних вправ, куріння, споживання алкоголю та нездорове харчування. Коли екологічні перевантаження перевищують індивідуальну здатність справлятися, виникає аллостатичне перевантаження [250] як перехід до екстремального стану, коли системи реагування на стрес неодноразово активуються, а фактори буферизації не є адекватними. Ці стреси та загрози дисрегулюють гомеостаз, ініціюючи активацію декількох нейрогормональних, запальних та нервових систем.

Таблиця 1. Мережі мозку, що беруть участь у ПТСР.

•	Мережа режиму за замовчуванням (DMN)	Центральна виконавча мережа (CEN)	Салієнта система (SN)
Основні структури	mPFC, PCC, preuneus (1), медіальна скронева частка (включаючи гіпокамп)	dIPFC, передклінна ділянка півкуль головного мозку, передня нижня тім'яна частка та частина премоторної кори	dACC, мигдалина, острівець

Основні функції	Самореферентна та емоційна обробка, спогади про попередній досвід (2), дефолтні або звичні реакції, менталізація та абстрактна обробка психічного стану (3)	Гальмівний контроль, регуляція емоцій, регуляція уваги	Регулювання уваги, визначення впливу стимулів, регулювання інших мереж
Пов'язані симптоми ПТСР	Нав'язливі симптоми (зниження здатності підтримувати спокійний внутрішній стан), зміна почуття себе або реальності (дисоціація), уникнення (узагальнення страху)	Когнітивний дефіцит, втрата регуляції СН. Зниження робочої пам'яті та контролю емоцій	Виявлення гіперчутливих загроз
При ПТСР виявлено зміну ланцюга	Зниження активності та внутрішнього зв'язку	Зниження активності та внутрішнього зв'язку. PTSD-DS демонструє підвищену коннективність в межах CEN	Підвищена активність та внутрішній зв'язок; Гіперзв'язок між SN та DMN (4); порушення модуляції DMN та CEN за допомогою SN

**Примітка:** (На основі Kamiya et al. (2020) [208], Akiki et al. (2017) [235] та Raichle (2015) [236]).  
1 [236, 237], 2 [236, 238], 3 [239], 4 [240].

**Скорочення:** CEN, центральна виконавча мережа; dACC, дорсальна передня поясна кора; dlPFC, дорсолатеральна префронтальна кора; DMN, мережа за замовчуванням; mPFC, медіальна префронтальна кора; ПТСР, посттравматичний стресовий розлад; ПТСР-DS, дисоціативний підтип ПТСР; PCC, задня поясна кора, SN - салієнта система.

Кілька досліджень намагалися ідентифікувати аллостатичне навантаження за допомогою біологічних маркерів. Деякі підходи визначають модель акумуляторної батареї з аллостатичним навантаженням. Наприклад, Seeman et al. ідентифікували первинні, вторинні та третинні біомаркери, а також додаткові біомаркери в реакції аллостатичного навантаження [251] (Таблиця 2). Існують

нейроендокринна та імунна системи, які реагують на внутрішні або зовнішні виклики та сприяють адаптації до загроз або негараздів: а) гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відіграє ключову роль у патофізіології аллостатичного навантаження, б) на архітектуру мозку та нейрохімічні функції впливають як геномні, так і негеномні механізми, в) відбуваються коригування в імунній системі (наприклад, лейкоцити, цитокіни, запалення) з імуносупресивними ефектами в довгостроковій перспективі, і d) можуть виникати зміни функцій організму, пов'язані з серцево-судинними та шлунково-кишковими системами, ендокринно-метаболічними балансами та сном [250].

Підсумовуючи, аллостатичне навантаження є явним наслідком кумулятивного впливу травматичних подій на стресові системи та їх зростаючої дисрегуляції [252]. Він впливає з визначення аллостазу як здатності організму досягати стабільності шляхом змін, а також з думки про те, що здорове функціонування вимагає постійних коригувань внутрішнього фізіологічного середовища. Отже, один підхід до концептуалізації різних форм ПТСР та їх психологічних та фізичних супутніх захворювань використовує модель аллостатичного навантаження для визначення впливу стресу з плином часу на адаптацію та дисрегуляцію індивіда. Модель аллостатичного навантаження висвітлює ризик посилення тяжкості симптомів та гіршого результату лікування, якщо постійні впливи відбуваються після того, як ПТСР почав з'являтися [253].

### 3. СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ ПТСР

#### 3.1. Огляд

Лікування ПТСР, як і нейробіологічні дослідження, історично зосереджувалося на лікуванні аномальної схеми страху та його наслідків, таких як пов'язані з травмою пізнання. Психотерапія на основі експозиції та ліки, спрямовані на тривогу та гіперарусальність, були основою лікування ПТСР. У всьому світі існує кілька настанов щодо лікування, і з оглядами настанов можна ознайомитися для порівняння рекомендацій між ними [254, 255].

Таблиця 2. Ідентифікація аллостатичного навантаження за допомогою біологічних маркерів.

Первинні медіатори аллостатичного навантаження (негайна кореляція з функцією надниркових залоз)	Вторинні посередники	Третинні медіатори (внаслідок стану аллостатичного навантаження)	Додаткові біомаркери (додаткова роль у реакції на аллостатичне навантаження)
Кортизол, дегідроепіандростерон, епінефрин, норадреналін	Холестерин, глікозильований гемоглобін, систолічний та діастолічний артеріальний тиск у стані спокою, індекс маси тіла та співвідношення талії та стегон	Когнітивне та фізичне функціонування	Рівень глюкози, ліпідний профіль, інтерлейкін-6, варіабельність серцевого ритму
«Акумулятор аллостатичного навантаження»			

Примітка: (на основі Seeman et al., 2001 [251]).

Нещодавно було переглянуто якість міжнародних настанов з лікування ПТСР та оцінено відмінності між рекомендаціями настанов. Було визначено чотирнадцять настанов, опублікованих з 2004 по 2020 рік [255]. Рекомендації щодо основних симптомів ПТСР не сильно відрізняються між настановами, які зазвичай розглядають як психологічну, так і фармакологічну терапію як лікування першої лінії. Всі, крім однієї настанови, рекомендували когнітивно-поведінкову терапію (КПТ) як психологічне лікування першої лінії та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) як фармакологічне лікування першої лінії. Празозин обговорюється в декількох настановах з лікування нічних кошмарів, але рекомендації різняться в широких межах. Більшість настанов щодо ПТСР були визнані якісними; однак багато з них можна вважати застарілими. Нещодавно оновлені австралійські настанови тепер також включають рекомендації щодо комплексного ПТСР [256]. Рекомендації щодо медикаментозного лікування ПТСР значно відрізняються в різних настановах, з різними рекомендаціями за або проти фармакотерапії як терапії першої лінії у світлі визнання обмежень медикаментозного лікування [254, 255], більших розмірів ефекту для психотерапії, орієнтованої на травму (ТФП), особистих переваг та відсутності доступу до доказової психотерапії [257].

Однією з важливих дискусій при розробці настанов щодо лікування є питання законного контролю або плацебо-втручання [258]. Були дебати щодо того, чи переоцінили керівні принципи лікування ефективність певних методів лікування за винятком інших, дозволивши включити контрольні дослідження списку очікування до мета-аналізів, які вивчають розмір ефектів лікування [259]. Інші стверджували, що перевага лікування повинна бути визначена лише тоді, коли існують прямі випробування активного лікування [259]. Такі дослідження дали несподівані результати, такі як еквівалентність сертраліну з посиленням медикаментозним лікуванням та тривалим впливом, коли стверджувалося, що у ветеранів психологічна терапія є кращою [260]. Ці дебати призвели до певної міри невдоволення у деяких клініцистів, які стали розглядати настанови з лікування як метод обмеження використання методів терапії, які є однаково ефективними. У наступних розділах розглядається сучасний стан доказового фармакологічного та психотерапевтичного лікування ПТСР.

### 3.2. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Специфічних фармакологічних методів лікування ПТСР не розроблено, і за всю історію ПТСР залишилося лише два схвалені FDA препарати для його лікування -сертралін та пароксетин. Обидва були зареєстровані для лікування ПТСР у 2001 році. Фармакологічне лікування ПТСР, як правило, є лише незначно ефективним [254, 255, 261]. Клінічні настанови загалом визнають, що, крім сертраліну, пароксетину, флуоксетину та венлафаксину, лише деякі з призначених в даний час методів лікування ПТСР належним чином підтримуються

якісними рандомізованими контрольованими дослідженнями [254, 256]. Позитивні результати для СИЗС, які спочатку виявилися корисними для лікування тривоги та депресії, спонукали до випробувань трициклічних антидепресантів, інгібіторів моноаміноксидази та інших серотонергічних препаратів для лікування ПТСР, які часто використовуються в якості селективних препаратів через підвищені побічні ефекти та низьку якість доказів.

Празозин, альфа1-адренергічний антагоніст, який часто використовується в клінічній практиці, був предметом обговорення та деяких суперечок [254, 255]. Празозин був визнаний ефективним у невеликих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), особливо для лікування нічних кошмарів, які тісно пов'язані з суїцидальністю [262]. Однак пізніші результати великих РКД ставлять під сумнів та спонукають до інтенсивного вивчення наявних доказів [254, 255, 263]. Недавні мета-аналізи вказують на те, що празозин, ймовірно, ефективний, особливо у пацієнтів з більш важкою адренергічною дисфункцією, які, можливо, були виключені з негативних досліджень [255, 264]. Крім того, висока частота реакції на плацебо в деяких дослідженнях могла призвести до недооцінки ефективності. Розмір ефекту для загальних покращених показників симптомів ПТСР невеликий, але середній для нічних кошмарів та якості сну, що свідчить про клінічну корисність, особливо для гіперактивних та нічних випадків [264].

Препарати другої лінії, підтримувані переважно відкритими дослідженнями або невеликими РКД, включають імипрамін та фенелзін, а також додаткові антипсихотичні препарати, такі як рисперидон [261], кветіапін, оланзапін та арипіпразол [265], рекомендовані у випадках, резистентних до лікування, або коли є симптоми інвалідності [254]. Останні дані вказують на те, що монотерапія кветіапіном може бути корисною [261]. Кілька інших лікарських засобів, які зазвичай використовуються в клінічній практиці для лікування симптомів ПТСР, включаючи міртазапін, інші антипсихотичні засоби, стабілізатори настрою, буспірон, клонідин, гуанфацин, пропранолол та тразодон, мають обмежену доказову базу для їх підтримки [254, 266]. Тразодон, наприклад, призначається при безсонні та нічних кошмарах, пов'язаних з ПТСР, у 21% ветеранів та військовослужбовців, які перебувають на дійсній службі в Сполучених Штатах [267, 268]. Однак РКД для тразодону при ПТСР у дорослого населення відсутні. Його використання є емпіричним; його доказова база для ПТСР включає одне опитування ветеранів, звіти про випадки захворювання, невелике відкрите дослідження та випробування тразодону як доповнення до флуоксетину у підлітків з приводу безсоння [269-272]. Бензодіазепіни часто призначаються в контексті ПТСР для придушення тривоги, але вони, як правило, не рекомендуються через: а) докази збільшення ризику розвитку ПТСР на 150% після травми [273], б) відсутність ефективності для ПТСР та в) підвищений ризик зловживання бензодіазепінами. Незважаючи на невеликі розміри ефекту, обмежену доказову базу, значний рецидив після припинення лікування та потенціал побічних ефектів від фармакотерапії ПТСР, що призначається в даний час, визнається, що багато з цих методів лікування можуть бути корисними для лікування супутніх захворювань ПТСР або окремих симптомів ПТСР, таких як депресія, тривога, гіперактивність та безсоння. Таким чином, багато з цих лікарських засобів залишаються в клінічному арсеналі (Таблиця 3) (Див. Holder et al. [267] та Loeffler et al. [268]). Однак існує обмежена інформація для інформування про відповідні комбінації лікарських засобів та психотерапії.

### 3.3. Психотерапевтичне лікування

Психотерапія, орієнтована на травму (ТФП), є одним з найбільш доказових методів лікування ПТСР, з більшими розмірами ефекту, ніж прийняті в даний час фармакотерапії, і хорошими доказами довгострокового впливу [274, 275]. Однак вони, як правило, недостатньо використовуються [276, 277]. Психотерапія - це, по суті, експериментальні методи лікування, які намагаються викликати корективні стани звикання, безпеки, подолання, самоефективності, співчуття, прийняття та емоційного досвіду. Як психотерапія, орієнтована на травму, так і психотерапія, не орієнтована на травму, були використані для лікування ПТСР. На додаток до неспецифічних терапевтичних засобів, таких як терапевтичний альянс та вселення надії,

ТФП зосереджуються на десенсибілізації травматичних спогадів та поліпшенні наслідків травми відповідно до сучасних моделей ПТСР. Доказові ТФП, як правило, включають багато з наступних елементів: психоeduкація травми, встановлення почуття безпеки, вплив і усунення сигналів, пов'язаних з травмою, розвиток навичок, когнітивна реструктуризація та побудова послідовної розповіді про травму. Втручання на основі впливу та когнітивні втручання ґрунтуються на ідеї про те, що сприяння регуляції емоцій під час впливу на людину пам

'яті про травму або її розповіді призведе до навчання вимирання, змін у пов'язаній з травмою провіні та вирішення поведінки уникнення. Зосередження уваги на травматичних спогадах дозволяє їм увійти в робочу пам'ять. Потім вони стають лабільними та вразливими до модифікації, дозволяючи новій контекстній інформації, включаючи нові середні значення, змінюючи пам'ять під час реконсолідації [278] після сеансу терапії. Терапія, не орієнтована на травму, спеціально не зосереджується на травмі або травматичних спогадах, але може вирішувати їх наслідки, симптоми та поточні життєві проблеми. Вони можуть зосередитися на набутті навичок подолання, вирішенні проблем, створенні сенсу та прийнятті, вирішенні функціональних проблем та відносин, наданні підтримки та зменшенні сорому [279].

Як правило, для дорослих рекомендується тривалий вплив (PE), когнітивна терапія (CPT), травма-орієнтована когнітивно-поведінкова терапія (TF-CBT) та десенсибілізація та повторна обробка руху очей (EMDR), а для дітей та підлітків - TF-CBT або EMDR [254, 255, 266, 280-282].

Таблиця 3. Поширені фармакотерапії, що застосовуються в клінічній практиці при ПТСР\*.

Клас	Запропонований механізм	Приклади
Антидепресанти	СІЗЗС (SSRI)	Сертралін, есциталопрам, флувоксамін
	СІЗЗСiН (SNRI)	Венлафаксин, дулоксетин
	TCA	Іміпрамін, дезіпрамін, амітриптилін, нортриптилін
	NaSSA	Міртазапін
	ВГРІ	Тразодон
	MAOI	Фенелзін, моклобемід
	NDRI	Бупропіон (Bupropion)
Анксиолітичні засоби	5-HT1a-агоніст	Буспірон
Антиадренергічні засоби	$\alpha$ 1-антагоніст	Празозин, доксазозин, альфузозин
	$\alpha$ 2-агоніст	Гуанфацин, клонідин
	Бета-антагоніст	Пропранолол
Антипсихотики	Антагоністи серотоніну дофаміну	Кветіапін, рисперидон, оланзапін, арипіпразол, зіпразідон
Протисудомні засоби	Механізми, пов'язані з ГАМК та глутаматом, можливо, впливають на лімбічне розпалювання	Лемазепін, фенітоїн, етодрин, лоразепам, тіагіпін
Бензодіазепіни	Модулятор алостеричних ГАМК-рецепторів	Клонамід, хлордіазепам, алпразолам, діазепам, лоразепам, тіагіпін, темазепам, триазолам
Небензодіазепінові снодійні засоби	Зв'язати з рецептором ГАМКА	Езопіклон, зопіклон, залеплон, золпідем
Снодійні засоби	Агоніст рецепторів мелатоніну	Рамельтеон

**Скорочення:** ГАМК, гамма-аміномасляна кислота; IMAO, інгібітор моноаміноксидаз; NaSSA, норадренергічний та специфічний серотонінергічний антидепресант; NDRI, норадреналін та інгібітор зворотного захоплення дофаміну; SARI, антагоніст серотоніну та інгібітор

зворотного захоплення; SNRI, інгібітор зворотного захоплення серотоніну норадреналіну; SSRI, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; TCA, трициклічний антидепресант; 5-HT<sub>1A</sub>, рецептор серотоніну 1A.  
**Примітка:** \*[267, 268].

Деякі настанови також рекомендують нарративну експозиційну терапію (NET), групову TF-CBT, коротку еклектичну психотерапію та керовану інтернет-терапію TF-CBT, а також наступні терапії, не орієнтовані на травму: міжособистісна психотерапія (IPT), сучасна центрована терапія та навчання з інкуляції стресу [254-256], з деякими розбіжностями між настановами. У Таблиці 4 наведено рекомендації щодо психотерапії, які містяться принаймні в одній клінічній настанові щодо ПТСР. Терапія, орієнтована на травму, як правило, більш ефективна для зменшення симптомів ПТСР, ніж терапія, орієнтована не на травму [283]. Однак терапія, не орієнтована на травму, також може зменшити симптоми ПТСР, кидаючи виклик уявленню про те, що експозиція є завжди необхідною. Ефективність чотирьох основних доказових методів лікування травм (PE, CPT, TF-CBT та EMDR) вважається порівнянною, хоча існують деякі суперечки щодо того, чи може один з них бути більш ефективним, дієвим або економічно ефективним, ніж інший [274, 275, 284-287]. Наративна терапія (NET) та коротка еклектична психотерапія ПТСР (BEP), обидва новіші методи лікування, в даний час підтримуються кількома дослідженнями з помірним та великим ефектом [280, 288- 290]. Як правило, терапія має на меті проводитися щотижня за 8-16 сеансів (Таблиця 4) [291].

#### **Фактори, пов'язані з результатом лікування**

Успішне психотерапевтичне лікування ПТСР пов'язане з поліпшенням біологічних та психологічних симптомів ПТСР. Симптоми гіперзбудження, як правило, спочатку змінюються і передбачають зміни як в уникненні [292], так і в маркерах симпатичної вегетативної дисрегуляції, таких як гальванічна шкірна реакція, частота серцевих скорочень у стані спокою та реактивність на частоту серцевих скорочень [293, 294]. Повідомлялося про функціональні зміни активності мигдалини, таламуса, хвостатого ядра, прекунеуса та вентромедіальної та дорсолатеральної префронтальної кори [295] після терапії. Успішна TFP може покращити вербальну пам'ять, швидкість обробки інформації та виконавчу функцію, пов'язану зі зменшенням симптомів ПТСР, особливо у пацієнтів з коморбідним ВДР [296]. Також повідомлялося про поліпшення біомаркерів, таких як зміни метилювання ДНК [175].

Результати зменшення психологічних симптомів, пов'язані з TFP, є численними. «Раптові прирісти», визначені як велике, швидке та стабільне зменшення симптомів при односесійному інтервалі, пов'язані з більшою експресією негативних емоцій [297] та посиленням залученням до терапії [298]. Деформації в негативних посттравматичних пізнаннях були перенесені після успішної терапії і можуть бути фактором, що впливає на результати диференціальної терапії у військових та цивільних популяціях [299]. TFP також можуть зменшити симптоми депресії та тривоги та покращити якість життя [275, 300], а вторинні аналізи вказують на те, що ПТСР та зменшення депресивних симптомів є взаємними [301, 302]. Лікування депресії може зменшити симптоми коморбідного ПТСР, і навпаки [303], навіть якщо лікування конкретно не зосереджується на травматичній пам'яті або усуває депресивні симптоми [302], як у випадку терапії ПТСР, не орієнтованої на травму, та чисто експозиційної терапії, відповідно. Крім того, TFP, такі як EMDR, були використані спеціально для лікування великої депресії та інших розладів [304-306], і пов'язані з підвищеними показниками посттравматичного росту, навіть якщо посттравматичний ріст спеціально не розглядається терапією [307].

## **4. ВИКЛИКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПТСР**

### **4.1. Індивідуальні та системні перешкоди для хороших результатів**

Незважаючи на неймовірний прогрес у розумінні та лікуванні ПТСР, залишаються величезні проблеми. ПТСР у клінічній практиці часто є складним, неоднорідним та складним для лікування. Навіть TFP, які мають

найнадійніші розміри ефекту з усіх прийнятих в даний час методів лікування ПТСР, є невідповідними для більшості [308], з гіршими результатами у військових зразках [309], де дві третини зберігають свій діагноз після лікування [5]. Навіть після успішного лікування можуть спостерігатися значні залишкові симптоми, особливо труднощі зі сном, підвищена пильність, проблеми з концентрацією уваги та нічні кошмари [310-312]. За оцінками, від чверті до третини пацієнтів, які отримують TFP, випадають з терапії, а в деяких дослідженнях показники ще вищі [313]. Психофармакологічні методи лікування є ще гіршими, оскільки небагато науково обґрунтованих методів лікування пропонують більш ніж скромну користь, яка часто не виправдовує побічні ефекти, вартість та довгострокове лікування.

Терапевтичні проблеми можуть впливати з безлічі внутрішньоособистісних та міжособистісних, пов'язаних з травмою, соціальних та системних факторів [314-316], часто не пов'язаних безпосередньо з обумовленням страху або вмиранням, і існують навіть у межах цивільних та військових систем догляду, що фінансуються державою [317]. Поганий доступ до психіатричної допомоги, яка часто надається частково та не має систематичної оцінки симптомів та моніторингу, упускає можливість сприяти ранньому відповідному лікуванню, коли хвороба є більш чутливою [19, 145]. Це може ускладнюватися тенденцією до мінімізації продромальних симптомів, стигматизації, проблем конфіденційності, поганої соціальної підтримки, впливу нагород за інвалідність або вторинної вигоди, уявної неефективності лікування та практичних бар'єрів для лікування, таких як страхування, фінанси, графіки роботи, догляд за дітьми, конкуруючі пріоритети та транспорт [5, 318, 319]. Цінності, переконання, минулий досвід лікування, дискомфорт від терапевта, потреби в медичній допомозі та тягар хвороби також можуть вплинути на поведінку, пов'язану з пошуком допомоги [320].

Складність пацієнта може спричинити інші проблеми. Стилі особистості, прихильності та психологічного захисту можуть вплинути на терапевтичну активність, яка може взаємодіяти з перенапруженими системами та клініцистами, погано оснащеними для надання допомоги, орієнтованої на травму. Сором і провина, пов'язані з травмою, особливо в контексті реляційної травми, динамічно пов'язані з більшими симптомами ПТСР [321, 322]. Психіатричні або медичні супутні захворювання, особливо ВДР, МРО, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, та черепно-мозкові травми часто ускладнюють лікування ПТСР. Депресія, сором, провина, тривога та хронічне гіперзбудження були пов'язані з гіршими наслідками. Такі супутні захворювання можуть погіршити виконавчу дисфункцію [323], емоційну дисрегуляцію та дисфункціональну комбінацію, такі як поведінкове уникнення, соціальна ізоляція, вживання психоактивних речовин або суїцидальність, і призвести як до поганого залучення, так і до зниження реакції на лікування. [324-327]. Для деяких людей, наприклад, тих, хто має труднощі з пригадуванням та вербалізацією травматичних спогадів, деякі методи лікування першої лінії можуть бути особливо складними [328]. Більш обширна дитяча травма може передбачити більш високі вихідні симптоми ПТСР та дещо менший вплив ручних, обмежених у часі TFP [329]. У міру прогресування хвороби професійне, міждисциплінарне та соціальне функціонування порушується, і страждаючі часто втрачають соціальні та економічні ресурси, такі як робочі місця та взаємовідносини. Це включає складні двонаправлені відносини між ПТСР та соціальною фрагментацією [330], включаючи вплив дратівливості та емоційного заціпеніння, які можуть порушити емпатію та сприяти соціальній відміні. Ці проблеми часто розглядаються як "коморбідні", а не як частина посттравматичного спектру хвороби, що прогресує з плином часу, частково через фрагментарні системи догляду, гостру концептуалізацію ПТСР з однією подією та його неоднорідний, коливальний перебіг хвороби. На жаль, лікування часто пропонується або доступне лише на хронічній стадії, коли уникнення, хронічне запалення, мультиморбідність та емоційна дисрегуляція закріплені, а результати лікування є неоптимальними. Це може додати деморалізації до жорстких систем негативних переконань, які тримають страждаючих у постійному стані негативних емоцій та хронічного стресу. Не дивно, що багато людей відчувають себе зламаними і впадають в депресію, почуваються безнадійно і навіть мають суїцидальні думки.

Фактори клініцистів відіграють певну роль, включаючи недостатню діагностику ПТСР, проблеми створення терапевтичного альянсу [331], а також наявність навичок та підготовки для забезпечення якісних TFP. ПТСР особливо недостатньо діагностується в таких станах, як МРО або психоз, де інші аспекти захворювання є пріоритетними, а лікування ПТСР пропонується рідко, незважаючи на докази безпеки та ефективності в цих популяціях [306, 332, 333]. Це взаємодіє з факторами пацієнта, такими як фізична та психіатрична коморбідність, заперечення, компенсація, сором та самолікування [333]. Уникнення та симптоми оніміння також можуть призвести до того, що клініцисти недооцінюють тяжкість. Прояви з помітними фізичними симптомами, а не психологічними розладами, часто не розпізнаються і погано лікуються. Це вірно, незважаючи на їх центральну роль як при ПТСР, так і при ВДР, що представляє фізіологічну дисрегуляцію, яка призводить

до таких розладів [17]. Крім того, навіть коли клініцисти мають підготовку, багато хто не використовує свої навички на практиці, що впливає на доступ [334]. Може виникнути дрейф протоколу терапії, який може представляти собою форму уникнення з боку пацієнта. Відсутність стандартизованого моніторингу симптомів у звичайній практиці ускладнює виявлення мінімального зменшення симптомів на 20% протягом перших 8 тижнів, що є прогнозом подальших змін [335]. Навіть якщо б стандартизований моніторинг був, клініцисти часто мають мало варіантів направлення. При наданні TFP клініцисти можуть відчувати себе не навченими належним чином або некомфортно, особливо коли робоче навантаження високе, TFP сприймаються як негнучкі, існує страх перед дистресом клієнта або суїцидальними думками [336], або відсутня підтримка [337-339]. Клініцисти можуть побоюватися, що TFP може негативно вплинути на терапевтичний альянс та утримання. Однак це не підтверджено літературою [340].

Таблиця 4. Поширені методи психотерапії, рекомендовані в клінічних настановах щодо ПТСР\*.

Психотерапія	Опис
<b>Рекомендована психотерапія, орієнтована на травму</b>	
Тривалий вплив (ТВ)	Мануальна терапія, включаючи психоосвіту травми, тренування дихання, експозицію <i>in vivo</i> , імагінативну експозицію (повторну розповідь про травматичні спогади під час сеансів та прослуховування аудіозаписів цих спогадів) та обговорення думок та почуттів, пов'язаних з цими вправами. Використовує принципи навчання вимирання, звикання та десенсибілізації, щоб в кінцевому підсумку кинути виклик катастрофічним очікуванням.
но-процесуальна терапія	Ручна адаптація КПТ, яка зосереджена на обговоренні та когнітивній обробці ключових посттравматичних когнітивних тем, таких як безпека, довіра, влада, контроль, самооцінка та близькість. Також стосується сорому, провини та недовіри.
Травмо-орієнтована когнітивно-поведінкова терапія (TF-CBT) та когнітивна терапія (СТ) при ПТСР	Включає принципи КПТ в поєднанні з обробкою травми, яка зазвичай включає імагінативну або градуйовану експозицію <i>in vivo</i> . У деяких дослідженнях цей термін включає когнітивну терапію, орієнтовану на травму, яка зосереджена на вирішенні надмірно негативних оцінок травми, її наслідків або власних реакцій на травму.
Десенсибілізація та повторна обробка рухом очей (EMDR)	Включає встановлення контакту зі спогадами під час виконання завдання подвійної уваги, наприклад, чергування рухів очей або <i>bilateral body tapping</i> . Вважається, що завдання подвійної уваги виснажують робочу пам'ять і тим самим зменшують яскравість та емоційність пам'яті. Це полегшує обробку та реконсолідацію нової інформації в пам'ять. EMDR включає фазу десенсибілізації, фазу когнітивної реструктуризації та фазу, яка зосереджена на зменшенні тілесних відчуттів, пов'язаних з травматичними спогадами.
вна експозиційна терапія (NET)	Грунтуючись на модифікаціях PE та TF-CBT, NET фокусується на життєвому наративі людини, включаючи те, що пов'язано з травмою та позитивними подіями, покращуючи узгодженість та контекстуалізацію травматичних переживань протягом усього життя людини та загальної ідентичності. Також включає елементи впливу травми, включаючи переживання когнітивних, емоційних та сенсорних елементів реакцій на травму в даний момент.
еклектична психотерапія (BEP)	Мануалізований підхід, що поєднує елементи КПТ, імагінативного впливу, психодинамічної психотерапії та терапії горя. У ньому наголошується на вираженні горя, пов'язаного з травмою, а також на вирішенні проблем гніву, сорому та провини, включаючи зміст травматичних переживань. Це також включає ритуал закриття ( <i>наприклад</i> , написання уявного листа злочинцю у випадку сексуальної травми та спалювання його наприкінці лікування).
<b>Рекомендована психотерапія, не орієнтована на травму</b>	
бистісна психотерапія (IPT)	Обмежене за часом лікування, розроблене для великої депресії та адаптоване для ПТСР, зосереджене на реляційних аспектах, що сприяють захворюванню, таких як ускладнена втрата після смерті, рольова суперечка (конфлікт з важливою людиною в житті пацієнта), зміна ролі (основні зміни в житті) та міжособистісний дефіцит.
Сучасна центрована терапія (PCT)	Обмежене за часом лікування зосереджується на посиленні адаптивних реакцій на поточні життєві стресові фактори та труднощі, які прямо чи опосередковано пов'язані з симптомами травми. Включає загальні неспецифічні методи психотерапії, такі як психоосвіта, сприяння безпеці та надії, валідація та підтримка, вираження почуттів та вирішення проблем. Для запису проблем, що викликають занепокоєння протягом тижня, використовуються щоденники.
г зі стресової інокуляції (SIT)	Базуючись на КПТ, SIT передбачає надання допомоги людям у виявленні та відстеженні їхнього стресу та вивченні навичок подолання симптомів, таких як

	глибоке розслаблення м'язів, когнітивна реструктуризація, дихальні вправи, навички асертивності, зупинка думок та рольова гра.
--	--

Клінічні настанови та клінічна практика також можуть перешкоджати оптимальному лікуванню. При використанні настанови можуть переоцінювати певні доказові TFP, які були в значній мірі розроблені на основі експозиції та когнітивних моделей і можуть не враховувати весь спектр наслідків ПТСР. Деякі методи лікування, що використовуються на практиці, недостатньо вивчені через академічний інтерес або практичні бар'єри. Крім того, клінічні випробування втручань, заснованих на доклінічних дослідженнях, часто проводяться в хронічних популяціях, без уваги до підтипів [19], а також з контролем списків очікування, які можуть завищувати ефективність і не дозволяють адекватно порівнювати втручання [259]. Рекомендації щодо посттравматичного стресового розладу (ПТСР) також по суті є однаковими для ПТСР з новим початком та для хронічного ПТСР, ігноруючи дані про те, як хронічність та складність впливають на результати лікування. Аналогічним чином, настанови з лікування не стосуються того, чи впливає на відповідь на лікування одноразовий або багатоповторний вплив травми. Настанови також не розрізняють різні прояви ПТСР та не дають адекватних вказівок щодо того, як вибирати лікування, коли відмовлятися від втручань або як вирішувати проблему резистентності до лікування [19]. Ще однією критичною проблемою, яка не була досліджена, є роль запалення як критерію визначення реакції на лікування. При ВДР фонове запалення є предиктором відповіді на антидепресанти, де більш високі рівні запалення, виміряні за допомогою С-реактивного білка, передбачали відсутність відповіді на лікування антидепресантами [341]. Не було проведено жодного такого дослідження щодо ПТСР, незважаючи на продемонстровану роль запалення, особливо в міру прогресування хвороби [342].

У наступному розділі висвітлюються конкретні проблеми, що ускладнюють лікування ПТСР, які були в центрі уваги повторного пошуку та можуть вплинути на відповідь на лікування. До них відносяться: а) вплив емоційної дисрегуляції, б) суїцидальні думки, в) дисоціація, г) розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, д) сором, провини та моральна травма, пов'язані з травмою, і е) проблеми, пов'язані з військовою травмою.

#### 4.2. Емоційна дисрегуляція

Як описано в розділах 2.4 і 2.5, ПТСР пов'язаний з емоційною дисрегуляцією, часто коливаючись між емоційною надмірною і підпороговою, що може бути фактором підтримки ПТСР [343]. Ймовірно, існує двостороннє відношення, при якому емоційна дисрегуляція як стишує, так і підтримує симптоми ПТСР, особливо для людей з дитячим травмами [63, 344, 345]. Дефіцит регуляції емоцій при ПТСР включає порушення толерантності до дистресу [345], погане розпізнавання емоцій [344] та спотворені зв'язки, пов'язані з травмою [346]; взаємозв'язок між толерантністю до дистресу та симптомами ПТСР може бути пом'якшений кількістю пережитих типів травматичних подій (тобто травматичним навантаженням) [345]. З часом самі емоції починають ігноруватися, що від'єднує людей від себе та своїх близьких. Нервова дисрегуляція системи від сигналів травми також кидає виклик когнітивним та соціальним функціям, особливо для тих, хто має зміни в свідомості, такі як дисоціація. Сором, пов'язаний з травмою або її наслідками, може ще більше посилити емоційну дисрегуляцію, особливо коли є збудження, агресія або невиконання ролі (див. підрозділ 4.6), і може призвести до почуття зламаності, безнадії або виснаження та, потенційно, суїцидальності. Не дивно, що важкий, складний ПТСР часто супроводжується іншими діагнозами, які також викликають емоційну дисрегуляцію: розлади настрою, тривожність, дисоціативність, вживання психоактивних речовин та розлади особистості.

Враховуючи ці проблеми, були проведені дослідження щодо безпеки та ефективності TFP в популяціях з тяжким ПТСР та високими показниками емоційної дисрегуляції, такими як комплексний ПТСР, ПТСР ДС, МРО та сексуальне насильство в дитинстві. Було висловлено припущення, що ті, у кого низький ступінь емоційної регуляції, можуть мати труднощі з толерантністю до TFP, що може призвести до посилення симптомів та розладу ПТСР на початкових етапах лікування. Однак навіть з МРО, станом з високими показниками суїцидальності та проблемами терапевтичного залучення [347], дослідження з використанням TFP є обнадійливими, демонструючи великі розміри ефекту та відсутність значно вищого ризику вибуття [348]. В одному дослідженні, в якому порівнювали діалектичну поведінкову терапію (ДПТ) для ПТСР (ДПТ-ПТСР) та КПТ, повідомлялося, що обидва втручання значно зменшили симптоми ПТСР та МРО, а дисоціативні симптоми

покращилися після лікування [349]. Це збігається з іншими повідомленнями про те, що симптоми МРО зменшуються при лікуванні, орієнтованому на травму, як у популяціях з [306], так і без супутнього ПТСР [350, 351]. Zeifman et al. надають огляд цієї області [347]. Багато обговорюється, чи багатокомпонентні, мультимодальні терапії, порівняно з унімодальними підходами, орієнтованими на травму, є більш ефективними для людей зі складним ПТСР. Хоча в даний час досліджуються прямі порівняння, певна обережність є виправданою, оскільки ці дві, часто поляризовані характеристики лікування травм можуть бути більш теоретичними, ніж реальними, враховуючи, що деякі унімодальні підходи в реальному житті включають різноманітні втручання, а, з іншого боку, багатокомпонентні терапії рідко виходять з роботи, орієнтованої на травму [21].

#### **4.3. Суїцидальні думки**

Добре відомо, що 90% тих, хто помирає в результаті самогубства, страждають від діагностованого психічного розладу, особливо від ВДР та розладу вживання психоактивних речовин [352]. Те, що ПТСР пов'язаний зі значним ризиком суїциду, оцінюється менш широко [336]. Суїцидальні думки, що виникають на етапі включення або після початку лікування, можуть вплинути на доступ до лікування травми та залученість до нього, враховуючи пов'язані з цим дистрес та переконання, пов'язані з самогубством, такі як непривабливість, нестерпність або нерозв'язність проблеми [353]. Симптоми оніміння, ризику та гніву ПТСР теоретично можуть збільшити перетворення уявлень на дії [354, 355]. Крім того, історична відсутність консенсусу щодо того, включати чи виключати учасників з суїцидальними думками з клінічних випробувань психотерапії та, до недавнього часу, як найкраще повідомляти про несприятливі події, пов'язані з ризиком суїциду [356], мало сприяла підтримці клініцистів. Оскільки ТФР можуть тимчасово збільшувати симптоми ПТСР та емоційну інтенсивність, клініцисти можуть вагатися у використанні терапії травми у осіб з суїцидальними думками, що може сприяти медико-правовим проблемам, клінічній підготовці та настановам, які заохочують стратегії стабілізації щодо роботи, орієнтованої на травму, у цій популяції.

За винятком активної суїцидальності, література, як видається, надає перевагу лікуванню ПТСР у осіб з суїцидальними думками, принаймні для популяцій, включених до клінічних випробувань. Мета-аналіз, що порівнював результати 48 рандомізованих контрольованих досліджень психотерапії ПТСР, стратифікованих на основі критеріїв виключення суїциду, не показав суттєвої різниці в результатах ПТСР між дослідженнями, які виключали, і тими, які не виключали суїцидальні думки. Це свідчить про те, що на ефекти, отримані в клінічних випробуваннях, суттєво не впливають критерії виключення, пов'язані з суїцидальним мисленням, і ТФР, ймовірно, ефективні незалежно від їх наявності [356]. Крім того, ТФР для ПТСР пов'язані зі зменшенням суїцидальних думок [353, 357-360]. Нещодавній систематичний огляд впливу методів лікування, спеціально розроблених для лікування ПТСР, суїцидальності або обох, повідомляв, що лікування ПТСР було пов'язане зі скороченням як ПТСР, так і результатів, пов'язаних із суїцидом, причому більшість досліджень зосереджувалися на СРТ або РЕ [336]. Лікування, орієнтоване на суїцид, також зменшувало результати, пов'язані з суїцидом, але висновки щодо їх впливу на результати, пов'язані з ПТСР, були змішаними. Замість того, щоб повністю уникати ТФР, необхідна підготовка клініцистів щодо оцінки та управління суїцидальними думками та того, як інтегрувати втручання в комплексну допомогу, яка також стосується здатності справлятися, психосоціальних факторів та супутніх станів, таких як клінічна депресія. Однак залишається нестача досліджень для інформування про індивідуальний підбір лікування [336].

#### **4.4. Дисоціація та результат лікування**

Дисоціація вважається маркером клінічних складнощів та проблем лікування. Ця дисоціація може передбачати погану реакцію на психотерапію, включаючи ТФР на основі впливу, ґрунтується на ідеї, що вплив травматичних сигналів спровокує емоційну надмодуляцію, емоційне оніміння, порушення емоційного навчання та поганий доступ до мережі травматичної пам'яті [361, 362]. ПТСР ДС пов'язаний з більшою психопатологією [363, 364], але не з повторними переживаннями симптомів [365], які є домінуючим фокусом для багатьох ТФР та фармакотерапії. Тому для складних груп населення, особливо з дисоціацією, традиційно пропонується поетапний підхід до лікування травм, при якому пацієнтів стабілізують, надають психоосвіту та навчають

регулюванню емоцій та навичкам подолання, перш ніж проводити роботу з пам'яттю, орієнтовану на травму [366, 367]. Інші стверджують, що поетапна модель лише затримує ефективну TFP [368, 369].

Однак література про дисоціацію та її вплив на результати лікування неоднозначна. Деякі дослідження демонструють гірші результати психотерапії у пацієнтів з ПТСР ДС або високим рівнем дисоціації [363, 370], а інші вказують на відсутність різниці, у тому числі у військових зразках [365]. У ряді досліджень повідомлялося, що дисоціативні симптоми, включаючи деперсоналізацію та дереалізацію, не пом'якшують ефекти лікування NET [371], EMDR [364, 372] або посилення лікування ПТСР [364, 372]. Нещодавній систематичний огляд [373] повідомив, що пацієнти з ПТСР з дисоціативними симптомами отримали користь від лікування травми, і що як симптоми ПТСР, так і симптоми дисоціації зменшувалися з лікуванням. Це має сенс, якщо дисоціація розглядається як захист від усвідомлення болючих емоційних або сенсорних подразників; успішне вирішення загрози повинно зменшити потребу в дисоціації для зниження усвідомлення. Крім того, незважаючи на побоювання щодо протилежного, лікування впливом не було виявлено шкідливим для осіб з більшими дисоціативними симптомами, а також не було значно більшого вибуття [373]. Однак узагальнення цих висновків є важким; ті, хто має найвищий рівень дисоціації, та ті, хто ризикує брати участь у поведінці, що завдає собі шкоди, можуть не бути представлені в дослідженнях [373].

Загалом, поточні дослідження показують, що популяції складних травм не обов'язково повинні бути виключені з лікування ПТСР, особливо TF-CBT, EMDR, NET та модифіковані втручання, спеціально розроблені для складних груп населення [363]. Пацієнти з комплексним ПТСР та ПТСР толерантності дистресу часто мають вищі вихідні симптоми, але TFP часто принаймні настільки ж ефективний, дисрегуляція емоцій не обов'язково перешкоджає користі TFP [374], а емоційна та саморегуляція часто проявляється після прийому TFP [364, 375]. Однак необхідний додатковий пошук щодо того, як найкраще оптимізувати або модифікувати лікування відповідно до цих популяцій, які часто важко піддаються лікуванню [376, 377], з урахуванням конкретних біологічних, психосоціальних та лікувальних факторів.

#### **4.5. Розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин**

Коморбідний ПТСР та розлад вживання психоактивних речовин асоціюється з серйозними проблемами лікування, включаючи підвищену ймовірність вибуття та резистентність до лікування [325, 378]. Повідомлялося про більші порушення [325, 378] та нейрокогнітивні дефіцити вербальної та робочої пам'яті, а також про гірше подолання [379]. Незважаючи на визнання того, що коморбідність є високою та погіршує результати для обох розладів, ранні дослідження TFP для ПТСР виключали пацієнтів з розладами вживання психоактивних речовин, обмежуючи доказову базу в цій популяції. Емоційна дисрегуляція сприяє підтримці як розладів вживання психоактивних речовин, так і супутнього ПТСР, і може передбачати відповідь на TFP [380]. Характеристики підпозиції також можуть відігравати певну роль, якщо порушується увага, емоційне залучення або пізнання.

Дослідження TFP в популяціях з розладами вживання психоактивних речовин включають дослідження зі стандартними TFP, модифікованими TFP [381] та терапією, яка включає методи лікування, орієнтовані на травму, з одночасним лікуванням зловживання психоактивними речовинами або емоційної дисрегуляції [382]. Деякі з цих досліджень демонструють хороші результати як для ПТСР, так і для розладу вживання психоактивних речовин, навіть у сильно симптоматичних популяціях [381, 382]. Однак нещодавній мета-аналіз показав, що результати психотерапії ПТСР, як правило, гірші в популяціях з коморбідним розладом вживання психоактивних речовин, де показники вибуття можуть бути вищими, і можуть бути виправдані додаткові втручання, щоб також зосередитися на розладі вживання психоактивних речовин [378]. Однак низька якість доказів, вибуття та погане залучення до лікування є основними причинами [378]. Зростаюча кількість доказів підтримує «інтегровану модель» над «послідовною моделлю», так що пацієнтам можна попередньо призначити одночасне лікування ПТСР та розладу вживання психоактивних речовин, а не утримуватися до початку лікування ПТСР [383]. Не існує фармакологічного лікування, орієнтованого як на ПТСР, так і на розлад вживання психоактивних речовин, і нові ліки дуже потрібні. Особи з більш ранньою травмою, емоційною дисрегуляцією або іншими характеристиками можуть потребувати додаткової або унікальної клінічної уваги для поліпшення результатів SUD [384].

#### 4.6. Моральна травма

Моральна травма (МТ) [385] виникла як один з внесків цього покоління в розуміння та вирішення психічних травм [386, 387]. Еволюціонуюча концепція, яка в даний час не включена до DSM або ICD, МТ може бути описана як синдром, що характеризується пов'язаною з травмою провинною та соромом, нав'язливими думками, гнівом та самозасудженням [388], що виникає внаслідок порушення глибоко укоріненої моралі, етики або цінностей [389]. МТ може виникнути внаслідок впливу потенційно морально травматичного досвіду (РМІЕ), включаючи вчинення, свідчення або нездатність запобігти дії(ям), які порушують основні переконання [389-391]; дії (тобто те, що людина зробила); дії бездіяльності (тобто те, що людина не змогла зробити); та/або зрада з боку довіреного авторитету [385, 392, 393]. Динамічно пов'язана з сильнішими симптомами ПТСР [321, 322, 394], МТ пов'язана з інтенсивними емоційними, когнітивними та фізичними реакціями [389, 395-399] і може призвести до ступеня стійкого психологічного, соціального та духовного порушення та шкоди, яка є значною до екстремальної [388, 389, 392, 400-405]. Розвиток МТ може бути паралельним розвитку ПТСР [392] і призводити до руйнування особистої моралі, переконань, цінностей, характеру та відносин [385].

Було обговорено зв'язок між ПТСР та МТ, що включає діагностичні межі, особливо коли травма також є морально шкідливою. Особливості ПТСР та МТ, що пересікаються, включають гнів, депресію, тривогу, безсоння, кошмари, самолікування [405-407], важкі суїцидальні думки та зростаючі спроби самогубства [406-411]. Вryan et al. розділили профіль симптомів ПТСР, який включав повторне переживання симптомів, гіперактивність, безсоння та втрату пам'яті від МТ, які включали провинну, сором, гнів, ангедонію та соціальне відчуження [407]. Переважно перехресні та військові дослідження виявили, що МТ на основі насильства у військовослужбовців з ПТСР пов'язаний з більш високим рівнем симптомів ПТСР, порівняно з тими, хто страждає від травм, пов'язаних з загрозою для життя. Для РМІЕ, пов'язаних з роботою, було підраховано, що РМІЕ становили 9,4% дисперсії ПТСР, 5,2% дисперсії депресії та 2,0% дисперсії суїцидальності [412, 413]. Для ветеранів та військовослужбовців, які перебувають на дійсній службі, МТ сильно корелює з ризиком самогубства, втратою довіри та самоосудженням [386]. Однак все ще необхідні високоякісні дослідження, щоб чіткіше зрозуміти взаємозв'язок між МТ, моральним дистресом та ПТСР.

Популяції, з якими пов'язана МТ, продовжують розширюватися. Значна частина літератури була зосереджена на військовому населенні, а деякі літературні джерела досліджували концептуалізацію та втручання в охорону здоров'я, служби громадської безпеки, освіти, соціальні установи та лідерство [392, 393, 405, 405, 412, 414-423]. Під час пандемії COVID-19 МТ та моральний дистрес все частіше пов'язуються з медичними послугами. Див. Griffin et al. (2019) для огляду МТ у медичних працівників та його відмінності від морального дистресу [414].

Допомога при МТ цілком може мати вирішальне значення для полегшення відновлення після травми та хронічного або резистентного до лікування ПТСР. Можуть знадобитися різні підходи до лікування, засновані на концептуалізаціях та презентаціях МТ серед населення, що піддається впливу різноманітних РМІЕ. Крім того, втручання повинні бути поінформовані посередниками та модераторами, а також факторами, пов'язаними з МТ. Посередники включають відсутність соціальної підтримки, негативні пізнання та створення сенсу. Самоспівчуття та прощення, психічне здоров'я перед мобілізацією, освіта та усвідомленість є зазначеними модераторами [412, 424]. Необхідно також враховувати організаційні, екологічні, культурні, індивідуальні та реляційні фактори. Засоби боротьби з МТ в організаціях та клінічній практиці піднімають етичні та клінічні проблеми у світлі культурних норм та відсутності спеціальної підготовки з питань МТ серед багатьох допоміжних професій [414]. Потенційні методи лікування МТ будуть обговорюватися в розділі 5.4.2.5 (Духовні та моральні травми).

#### 4.7. Військовий ПТСР

Відомо, що військові популяції ПТСР мають гірші результати лікування ПТСР [5, 398, 425-427] і часто попередньо відправляються з нестрашними емоційними реакціями [428]. Це призвело до визнання того, що традиційна парадигма ПТСР, «заснована на страху», не може повністю пояснити поведінку та страждання ветеранів [385, 429]. Внутрішній конфлікт, почуття провини та триваючі стреси, що виникають внаслідок військових дій [430], моральні переконання [401, 404, 431] та дезінтеграція особистості [400, 432], є потенційними чинниками посттравматичного стресу та ризику самогубства [407, 410, 431]. З огляду на те, що кількість смертей від самогубств перевищує кількість загиблих у бою серед військовослужбовців, які

повертаються в США та інші країни НАТО [433], необхідне більш глибоке розуміння досвіду військової служби щодо ПТСР та МТ. Це може однаково добре застосовуватися до інших популяцій.

Після отримання найкращого доказового лікування ПТСР близько двох третин ветеранів все ще відповідають критеріям ПТСР [5]. Австралійське дослідження моделювання прихованої ростової суміші військових та ветеранів ПТСР в 14 лікарнях показало п'ять результатів ПТСР: а) одна третина має найбільш виражений ПТСР при прийомі та повідомляє про мінімальні зміни з плином часу, б) невелика група (3%) повідомляє про важкий ПТСР, але про значні клінічні зміни з плином часу, в) близько половини мають трохи менш важкий ПТСР, але від великих до відмінних клінічних змін, г) а невелика група (6,7%) має найменш важкий ПТСР при прийомі та великий ефект лікування. Було встановлено, що депресія та почуття провини передбачають відмінності у траєкторіях реакції, що вказує на їх важливість для лікування [324, 434]. Інший аналіз гетерогенності реакції на лікування ПТСР за латентними класами для 960 ветеранів Великої Британії після інтернатного лікування, орієнтованого на травму, аналогічним чином виявив, що: а) 71,3% показали позитивні відповіді на лікування, б) 1,2% показали початкове поліпшення, але пізніше рецидив, і с) 27,5% мали резистентне до лікування захворювання. Ця остання група мала більш високі симптоми ПТСР перед лікуванням (повторний досвід, уникнення та гіперактивність), депресію та тривогу [435].

Потенційні причини гірших результатів у військових популяціях є численними. Вони можуть включати більшу поширеність преморбідних ранніх дитячих травм, дефіцит регуляції емоцій, більшу кількість пережитих травм, вплив МТ, ступінь впливу смерті та страждань, коморбідне ускладнене горе [436] та особливості військової культури та організаційних структур [437]. Повідомляється, що ветерани з ПТСР протягом усього життя демонструють порушення розпізнавання всіх емоцій порівняно з ветеранами, які зазнали травми, без ПТСР, навіть після коригування на такі фактори, як депресивні симптоми. Їх нащадки також можуть виявляти порушення розпізнавання емоцій, особливо щастя та огиди, що підвищує можливість передачі емоційної дисрегуляції між поколіннями [344]. Дисоціація також є поширеним явищем серед ветеранів з ПТСР, яке може перешкоджати ефективності лікування [365]. Як гіперактивна дисоціація, так і дисоціація до розгортання можуть бути предиктором тяжкості захворювання, а повторний досвід може бути предиктором суїцидальності у ветеранів з ПТСР, пов'язаним з бойовими діями [434]. Військові групи також пов'язані з когнітивним уникненням [438], почуттям провини, пов'язаним з травмою, та компартменталізацією [439], що може дозволити військовослужбовцям та ветеранам уникати емоційної обробки травматичного матеріалу, необхідного для відновлення [440].

Вплив конкретних типів травм, що зустрічаються під час військової служби, може бути опосередкованим або помірним ступенем тяжкості ПТСР. Травми в зоні бойових дій є неоднорідними і можуть посилюватися "травмами, що не загрожують життю", такими як МТ або втрата товаришів. Моральна травма, як описано раніше, сильно пов'язана з почуттям провини, сорому, самозвинуваченням та більшими перитравматичними симптомами зради та приниження [441], порівняно з травмами, що пов'язані із загрозою життю. Травматична втрата корелює з більшим уникненням, провинною або почуттям відповідальності, а також великим перитравматичним сумом. Складне горе також пов'язане з нижчою реакцією на лікування ПТСР та ймовірністю ремісії, більшою тяжкістю ПТСР, підвищеною провинною, пов'язаною з травмою, та втричі більшим ризиком суїцидальних думок [436]. Військова сексуальна травма (ВСТ) є ще одним типом травми високого ризику, що впливає щонайменше на 13% [148]. ВСТ пов'язана з семикратним збільшенням ПТСР, більш ніж удвічі підвищеним ризиком депресії та суїцидальних думок, а також з численними медичними станами, включаючи розлади сну, такі як безсоння та апное сну, а також хронічний біль [148, 353].

Виникли питання щодо того, наскільки слід адаптувати терапію для цих груп населення. Наприклад, чи слід розглядати ПТСР, пов'язаний з військовою діяльністю, як 1) розлад, який можна надійно контролювати за допомогою коротких (приблизно 12 сеансів) монотерапії, або 2) надзвичайно складний і різноманітний стан, що вимагає більш індивідуалізованої та всеосяжної інтервенції? Як було висловлено і буде розглянуто в наступних розділах цієї статті, інновації в лікуванні в цій популяції включають вдосконалення існуючих методів лікування, нові втручання, не орієнтовані на травму, нову фармакотерапію, підходи до персоналізованої медицини, просування функціональних результатів, втручання та підтримку сім'ї, а також увагу до фізичного здоров'я [442].

## 5. НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПТСР

У наступному розділі описано сучасні нові підходи до лікування ПТСР. Вони будуть описані з точки зору їх модальності, термінів та окремих компонентів. Докази цих інтервенцій відрізняються по всьому спектру. Вони були включені на основі їх потенціалу та обґрунтування до поточної бази знань про ПТСР. Також будуть обговорені сильні та слабкі сторони.

### 5.1. Зміна ландшафту втручань ПТСР

Оптимізація, поєднання та розробка нових методів лікування мають вирішальне значення для усунення поганих результатів лікування ПТСР. Це вимагає ширшої концептуалізації ПТСР, уваги до його життєвого циклу та потенційних підтипів, а також визнання різної патофізіології. Покращені моделі оцінки та прогнозування [443], включаючи розробку біо

маркерів, також є обов'язковими для виявлення осіб, що піддаються ризику, та забезпечення раннього втручання з використанням оптимізованих підходів. Доклінічні дослідження для подальшого з'ясування підтипів та механізмів поза схемою страху будуть важливими для пошуку нових біологічних мішеней. У наступних розділах розглядаються нові та нові підходи до лікування ПТСР, включаючи стратегії раннього втручання та вторинної профілактики, нові психофармакологічні, психотерапевтичні та поведінкові підходи, а також медикаментозна психотерапія та психоделічна психотерапія, нейромодуляція та зоряна ганглієва блокада. У Таблиці 5 наведено короткий опис цих методів.

### 5.2. Раннє втручання та золоті години

Рання робота з вторинної профілактики ПТСР зосереджена на лікуванні гострого стресового розладу або тих, хто має високий ризик ПТСР, з скороченими інтервенціями TFP, такими як EMDR, PE або TF-CBT. Це ефективно для зменшення розвитку симптомів ПТСР, депресії та тривоги після травми [256, 444]. Пропозиція підтримки, безпеки, інформації та практичної допомоги (психологічна перша допомога) також, як правило, підтримується. Однак, психологічне опитування не рекомендується проводити протягом перших 3 місяців після травми, ґрунтуючись на доказах того, що воно може бути неефективним або потенційно шкідливим [256]. Робота з профілактики ПТСР на популяційному рівні включає в себе підготовку до впливу травми та втручання, спрямовані на зменшення передачі травми між поколіннями, такі як зменшення несприятливих дитячих переживань. Однак ця сфера є складною, оскільки несприятливі дитячі переживання, як правило, співпадають, і батьківська психопатологія також потребує вирішення, що є як дорогим, так і практично складним завданням.

Очікується, що машинне навчання [445] та інші прогностичні моделі підвищать точність. Машинне навчання може допомогти виявити тих, хто знаходиться в групі ризику, чіткіше зрозуміти різні клінічні та біологічні аспекти захворювання та розробити підходи точної медицини до лікування ПТСР. Ведеться робота з включення тонкої лінгвістичної та просодичної інформації з аудіокасети або зразків письмової мови, щоб знайти значущі маркери ПТСР та інших психічних захворювань [446]. Машинне навчання, об'єднуючи нині заплутаний масив біологічних, генетичних, візуальних та історичних даних в алгоритми машинного навчання, ймовірно, буде використовуватися для встановлення клінічно корисних підтипів, більш чітко відрізнити ПТСР від інших захворювань, прогнозувати вихід для конкретних методів лікування та дозволяти індивідуалізоване лікування [445].

Таблиця 5. Нові втручання при ПТСР та запропоновані механізми.

Втручання	Опис та запропонований механізм при ПТСР
<b>Профілактика ПТСР («Золоті години»)</b>	
Пропранолол	Бета-адренергічний антагоніст; блокує реконсолідацію пам'яті про страх, керовану HE.

Морфін	Опіоїдний агоністичний знеболюючий засіб; інгібує HE через locus coeruleus; погіршує кондиціонування пам'яті страху.
Гідрокортизон	Потенційний зв'язок пригнічує реакцію на адренергічний стрес; зменшує утворення пам'яті про травму та полегшує згасання страху.
Окситоцин	Може збільшити або зменшити формування та консолідацію пам'яті, пов'язаної з травмою.
Закис азоту (NO)	Анальгетик та антагоніст NMDAR; може погіршити консолідацію пам'яті.
Когнітивна вакцина	Змінює дисфункціональні оцінки за допомогою модифікації когнітивних упереджень.
<b>Психофармакологічні втручання при ПТСР</b>	
<b>Модулятори ендоканнабіноїдної системи</b>	
Агоністи рецепторів CB1 (канабіс, канабіноїди, такі як ТГК, КБД, набілон)	Рецептор CB1 бере участь у регуляції настрою, сприйняття болю, апетиту, навчання, пам'яті та запалення. ТГК знижує реакційну здатність мигдалини та збільшує активацію mPFC та функціональне зчеплення mPFC-амігдали під час загрози. Може полегшити порушення сну та реконсолідацію пам'яті.
<b>Нейропептиди, гормони та споріднені сполуки</b>	
Гідрокортизон, міфепристон	Гормони зворотного зв'язку осі НРА через ГР. Міфепристон є селективним антагоністом ГР.
Антагоністи рецепторів ІРК типу 1	Блокує ІРК-опосередковану реакцію на стрес і може посилити інгібування страху.
Алопрегнанолон (ганаксолон, AC-5216/XBD 173, етифоксин та YL-IPA08)	Модулятор зв'язку між осі ГР та осі ГД. Знижує негативний вплив ГР на осі ГД.
Окситоцин	Сприяє довірі та соціальній взаємодії, покращує робочу пам'ять та виконавчу функцію. Може збільшити або зменшити формування та консолідацію пам'яті, пов'язаної з травмою. Підвищення зв'язку в межах дЛПФК, а також між дЛПФК та АСС.
<b>Глутаматергічні модулятори</b>	
Антагоністи NMDA-рецепторів (кетамін, іфенпродил, ланісемін, ксенон)	Блокує опосередковане NMDA-рецептором утворення нав'язливих спогадів. Кетамін також має швидку антидепресантну та антисуїцидну дію, а також підвищує рівень нейротрофічного фактору мозку та дендритний ріст хребта. Нижче описано ефекти, що посилюють психотерапію.
Глутаматергічна модуляція (рилузол, зонісамід, фенітоїн, тіанептин)	Рилузол зменшує ексайтотоксичність глутамату, збільшуючи нейронне та гліальне поглинання, зменшуючи вивільнення та інгібуючи натрієві канали, керовані напруженою. Зонісамід опосередковано зменшує нейромедіацію глутамату.
Модулятори D-серину	Потенціал для полегшення згасання страху шляхом збільшення передачі NMDA-рецепторів, опосередкованих D-серіном.
<b>Протизапальні, знеболюючі та споріднені сполуки</b>	
Опіоїди (бупренорфін, морфін, налмефен) та закис азоту	Погіршують кондиціонування пам'яті страху. Опіоїди інгібують норадреналін через locus coeruleus; оксид азоту також є антагоністом NMDA.
Опіоїдні антагоністи (налмефен, налтрексон)	Блокують опіоїдні рецептори, які можуть бути залучені до дисоціативних симптомів.
Нейропептид Y	Регулятор нейромедіатора, що впливає на біль, циркадні ритми, навчання, пам'ять, нейрогенез, нейропротекцію та нервово-психічні стани, такі як депресія, тривога та залежність. Має анксиолітичну дію та протидіє дії ІРК.
N-ацетилцистеїн	Антиоксидантний, протизапальний та глутаматний модулятор.
Інші протизапальні сполуки	Інші кандидати включають АСК, НПЗЗ та доксициклін.
<b>Інші фармакологічні втручання</b>	
Мемантин	Антагоніст NMDA досліджувався на предмет когнітивних порушень при ПТСР.
Азенапін, брекспіпрозол	Антипсихотичні засоби з властивостями 5-HT2A та альфа-адренергічних антагоністів.

Антагоністи рецепторів орексину (суворексант)	сприяти сну, посилити консолідацію спогадів про вмирання та покращити звикання через антагонізм системи орексину.
Непікастат	інгібує дофамін-β-гідроксилазу, блокуючи перетворення дофаміну в норадреналін, тим самим знижуючи рівень катехоламіну. Може порушувати формування та закріплення травматичних спогадів.

(Таблиця 5) Продовження

Втручання	Опис та запропонований механізм при ПТСР
<b>Оптимізація існуючих доказових методів психотерапії</b>	
Зниження ефективності, коефіцієнтів доступу та вибуття	Скорочення лікування шляхом усунення непотрібних компонентів або підвищення ефективності компонентів. Формати групової терапії або непрофесійних терапевтів для підвищення економічної ефективності. Включення самопомоги або цифрових компонентів.
Тривалість довшини експозиційного елемента	Звичайна мудрість полягає в тому, що необхідні тривалі впливи на пам'ять про травму ( <i>наприклад</i> , PE). Однак були розроблені нові інтервенції з мікроекспозиціями ( <i>наприклад</i> , техніка спалаху), короткочасними експозиціями ( <i>наприклад</i> , модифікована експозиція), маятниковою експозицією ( <i>наприклад</i> , соматичний досвід) або коливальною експозицією ( <i>наприклад</i> , EMDR).
Комбінування компонентів TFP	Комбінування когнітивних стратегій з PE, <i>наприклад</i> , або EMDR з PE.
EMDR 2.0	Включає три основні елементи: а) мотивація пацієнта зосередитися на болючому спогаді, б) оптимізація активності мережі пам'яті та тіла та в) використання множинних та часто мультимодальних завдань, що виснажують робочу пам'ять. Може включати такі прийоми, як зміна постави, додавання музики, руху та уявних переплетень (подібних до рескрипції), а також методи титрування експозиції.
Додавання елементів, не орієнтованих на травму	Ліній з інюкаляції стресу PE), навичок регулювання емоцій ( <i>наприклад</i> , DBT-PE, STAIR-PE) або лікування SUD (Створення змін, COPE).
Інтенсивне планування	що включає кілька сеансів на тиждень, з метою прискорення одужання та зменшення вибуття.
<b>Нові психотерапії та поведінкові методи лікування</b>	
<b>Нові психотерапії, орієнтовані на травму</b>	
Терапія з прискороною роздільною здатністю (АРТ)	є в собі особливості EMDR з образним рескриптуванням травматичних подій, візуальними образами, використанням метафор та гештальт-техніками.
Імагінативна репетиційна терапія (IRT)	КПТ та втручання на основі експозиції для нічних кошмарів, пов'язаних з травмою. Людину просять згадати, а потім повторити нічні кошмари, включаючи більш адаптивні інтерпретації, активні відповіді та позитивні або прийнятні результати. Це відпрацьовується, щоб витіснити небажаний вміст.
Реконсолідація травматичних спогадів (РТМ)	Травматичні спогади розглядаються в уявному кінотеатрі як швидкий чорно-білий фільм. Пацієнт змінює ключові аспекти цільового спогаду ( <i>наприклад</i> , колір, чіткість, швидкість, відстань, перспективу), щоб зробити його менш впливовим.
Діалогічна експозиційна терапія (ДЕТ)	Поєднує експозицію з теорією гештальту, зосереджуючись на «самопроцесах», спотворених травмою. Основні цілі включають самоприйняття, відновлення почуття безперервності та відновлення здатності формувати взаємодії в навколишньому середовищі. Чотири етапи: безпека, стабілізація, конфронтація та інтеграція.
Соматичні, тілесно-орієнтовані психотерапії	Включає соматичне переживання та сенсомоторну психотерапію; зосереджується на інтероцептивному усвідомленні та титруванні переживання тілесних станів, включаючи відчуття, поставу, спонукання та захисні рухові моделі. Використовує уважну увагу для регулювання тілесного збудження.
Техніка емоційної свободи	Комбінує соматичну та когнітивну терапію, поєднуючи пізнання з тілесним постукуванням різних точок акупресури.
<b>Психотерапія, не орієнтована на травму (не на основі контакту)</b>	
Когнітивні психотерапії, розроблені для інших розладів	Додатково до інших розладів до ПТСР. <i>Наприклад</i> , АСТ, метакогнітивна терапія, міжособистісна психотерапія, DBT та поведінкова активація (див. нижче).
Прийняття та відповідальності (АСТ)	що підкреслює психологічну гнучкість за допомогою стратегій усвідомленості та прийняття, а також цілеспрямованих дій на основі цінностей для зміни поведінки.

Метакогнітивна терапія	Когнітивна терапія, яка підкреслює зміну метакогнітивних переконань, які увічнюють румінацію, занепокоєння, гіперпильність та подальшу дезадаптивну поведінку. Зосереджується на реакції людини на симптоми ПТСР, а не на деталях травми.
Поведінкова активація	стратегія КПТ для поліпшення настрою за допомогою планування активності та стратегій підкріплення, розуміння впливу поведінки на думки та емоції та розробки позитивних відповідей на подолання.
Творчі арт-терапії	уміш терапій, яка може включати художнє вираження, танці, музику, театр та експресивне письмо, для полегшення психологічного та емоційного дослідження та переживання.
Терапія на основі навичок	та Уніфікований протокол включають навчання навичкам регулювання емоцій, часто з елементами усвідомленості та міжособистісних компонентів.
Терапія за допомогою тварин (терапія за допомогою собак або коней)	Використання собак або коней для підвищення соціальної та громадської активності, почуття безпеки та контролю уваги.
Втручання, пов'язані з моральною травмою (МТ)	Інтервенції, що використовуються при МТ, включають РЕ, КПТ, адаптивну терапію розкриття інформації, АСТ, вплив вбивств на війні та терапію зниження провини на основі інформації про травму. Вони часто включають елементи розкриття, співпереживання, вибору, взяття на себе відповідальності, прощення, виправлення помилок та відновлення зв'язку з собою та іншими. Нові методи лікування МТ включають терапію за допомогою психоделіків, психотерапію з підтримкою віртуальної реальності і терапію за допомогою тварин.

(Таблиця 5) Продовження

Втручання	Опис та запропонований механізм при ПТСР
Духовно орієнтовані втручання	Втручання, які інтегрують духовні/релігійні компоненти, такі як духовне інтегроване СРТ, відновлення душі та розбудова духовної сили. Капелани також спираються на такі практики: пасторське консультування, осмислення діяльності, прощення та відновлення стосунків, духовне/релігійне подолання та інші практики ( <i>наприклад</i> , молитва; медитація; духовне наставництво/керівництво; розповідання, духовне письмо <i>тощо</i> ).
<b>Втручання на основі розуму і тіла</b>	
HRV Біологічний зворотний зв'язок	тивності блукаючого нерва з використанням зворотного зв'язку в режимі реального часу від виміряної ВСР.
ування на основі усвідомленості, медитація	ро теперішнього моменту, що полегшує регуляцію емоцій та звільнення від переконань.
Йога	Можуть включати рухові та дихальні втручання для поліпшення інтероцептивної обізнаності, регуляції емоцій, вегетативної функції та зв'язку з тілом. Може покращити толерантність до тілесного та іншого досвіду.
Акупунктура	сихічних голків у певні місця тіла для модуляції вегетативної функції через блукаючий нерв і, можливо, модуляція периаквадуктального сірого, мигдалини та СПРМ.
<b>Технологічні втручання</b>	
Процедури, що надаються через інтернет	та асинхронна доставка (інтервенції через інтернет або комп'ютер, гібридні методи лікування, додатки та бібліотерапія).
впливу віртуальної реальності (VRET)	Заходи віртуальної реальності та доповненої реальності протидіють уникненню, використовуючи візуальні, слухові та інші сенсорні елементи для активації мереж травматичної пам'яті та посилення впливу та взаємодії.
Комп'ютеризовані когнітивні втручання	з контролю уваги <i>тощо</i> , який спрямований на нормалізацію упередженості уваги до загрози та подалі від неї.
3MDR	ві експозиції, що включає ходьбу на біговій доріжці в персоналізованому, мультимодальному, зануреному середовищі віртуальної реальності та завдання подвійної уваги від EMDR.
<b>Медикаментозно посилена психотерапія</b>	
D-циклосерин (DCS)	Агоніст NMDA-рецепторів; посилення згасання страху під час експозиційних завдань.
Йохімбін	льфа-2-адренергічних рецепторів, який, як вважається, сприяє згасанню страху шляхом підвищення норадренергічної активності та збудження в присутності умовних подразників.
Пропранолол, гідрокортизон, окситоцин	Відповідно до наведених вище описів у розділі "Профілактика ПТСР".

<b>Психоделічна допоміжна психотерапія</b>	
МДМА	Підвищене вивільнення серотоніну, катехоламінів, окситоцину, кортизолу, пролактину та вазопресину; підвищена когнітивна гнучкість та здатність отримувати доступ та обробляти болочі емоції, покращення навчання зниження страху, зниження активації мигдалин та підвищення активності vmPFC. Окситоцин сприяє самоспівчуттю (зниженню сорому), зв'язку, довірі та співпереживанню. МДМА-індукований позитивний стан перериває очікування нестерпних негативних емоцій при згаданні травматичної пам'яті.
Кетамін	Антагоніст NMDA; крім хімічних ефектів, зазначених вище (швидкі антидепресивні ефекти, блокада інтрузивного формування пам'яті, підвищення регуляції BDNF), кетамін може порушувати СПРРМ, змінюючи самореферентну обробку. Відмежування від звичайних захисних сил, тілесних почуттів та жорстких моделей мислення дозволяє отримати доступ до травматичного або несвідомого матеріалу та відмовитися від нього, а також взяти перспективу. Більш високі дози можуть викликати містичні або архетипові переживання, як класичні психоделіки.
Класичні психоделіки (ЛСД, псилоцибін, ДМТ)	Когнітивні, настроєві та перцептивні ефекти, обумовлені агонізмом 5-HT <sub>2</sub> , впливають на серотонінергічні, дофамінові та TAAR, а також на глутамат та НФГМ. ЛСД також збільшує вивільнення окситоцину, що пов'язано з підвищеною емпатією та зв'язністю. Зміни в мережі порушують кортикальний контроль, підвищують функціональну зв'язність між зазвичай непов'язаними областями мозку та вивільняють інгібування сенсорної, інтероцептивної та іншої інформації, що призводить до змін у сприйнятті себе та реальності, включаючи містичні або трансцендентні переживання, що змінюють життя.
<b>Нейромодуляція та блокада нервів</b>	
DBS	Генератор електричних імпульсів розміщується безпосередньо в головному мозку, орієнтуючись на певні області.
ECT, LAP-ST	нападу під наркозом, яка стимулює певні ділянки мозку і, як вважається, викликає нейропластичність через збільшення НФГМ.
rTMS	я через шкіру голови та череп у певних місцях, що змінює основну кортикальну та підкіркову активність у певних мережах мозку.
tDCS	ез електроди шкіри голови пропускається через череп до певних ділянок кори, щоб інгібувати (наприклад, мигдалини) або активувати (наприклад, dPFC) мозок.

(Таблиця 5) Продовження

<b>Втручання</b>	<b>Опис та запропонований механізм при ПТСР</b>
tcVNS, TNS та акустична стимуляція	Орієнтується на вегетативну дисрегуляцію за допомогою електричної стимуляції блукаючого, трійчастого або акустичного нерва.
Нейронний зворотний зв'язок	гному зв'язку. Люди вчаться саморегулюватися, змінюючи ритми мозку, щоб впливати на відображення відеоігор на екрані.
Блокада зоряних вузлів (БЗУ)	евого анестетика в шию для тимчасового блокування шийного симпатичного стовбура, який контролює реакцію організму на боротьбу або втечу.

**Скорочення:** NE, норадреналін; NMDAR, NMDA-рецептор; CB1, каннабіноїдний рецептор типу 1; THC, Δ 9-тетрагідроканнабінол; CBD, каннабідіол; mPFC, медіальна префронтальна кора; HPA, гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовий; GR, глюкокортикоїдний рецептор; CRF, кортикотропін-рилізуючий фактор; GABA<sub>A</sub>, гамма-аміномасляна кислота типу A; dIPFC, дорсолатеральна префронтальна кора; ACC, передня поясна кора; NMDA, N-метил-D-аспартат; BDNF, нейротрофічний фактор мозку; ASA, ацетилсаліцилова кислота; NSAID, нестероїдний протизапальний препарат; 5-HT, серотонін; ПЕ, тривалий вплив; 3MDR, десенсібілізація та реконсолідація пам'яті за допомогою мультимодального руху; EMDR, напруження та повторна обробка очей; DB, DialB, поведінкова терапія; S-IR-PE, STA Навчання навичкам афективного та міжособистісного регулювання в поєднанні з PE; SUD, розлад вживання психоактивних речовин; COPE, одночасне лікування посттравматичних стресових розладів і розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин за допомогою тривалого впливу; КПТ, когнітивно-поведінкова терапія; АСТ, терапія прийняття та прихильності; TARGET; Регулювання впливу травми: Керівництво з освіти та терапії; МТ, Моральна травма; СРТ, терапія когнітивної обробки; ВСП, варіабельність серцевого ритму; МДМА, метилендіокси-метиламфетамін; ЛСД, діетиламід лізергінової кислоти, ДМТ, N, N-диметилтриптамін; TAAR, слідові амін-асоційовані рецептори; DBS, глибока стимуляція мозку; ECT, електросудомна терапія; LAP-ST, терапія нападів низької амплітуди; rTMS, повторювана транскраніальна магнітна стимуляція; tDCS, транскраніальна стимуляція постійним струмом; ПФК, префронтальна кора; tcVNS, транскутанна стимуляція шийного блука нерва; TNS, стимуляція трійчастого нерва; EEG, електроенцефалограма.

«Золоті години» - це концепція від медицини, яка розглядається для лікування ПТСР. Золоті години позначають обмежене за часом вікно можливостей для оголошення втручання для профілактики захворювання, після чого

воно може бути неефективним або шкідливим [447]. Наприклад, існує 3-годинне вікно, протягом якого тромболітики мають позитивний профіль ризику та користі для профілактики гострого інсульту [448]. У випадку профілактики ПТСР такі втручання теоретично можуть використовувати перитравматичну вразливість повторно активованих слідів пам'яті під час реконсолідації, таким чином перешкоджаючи зберіганню набутого страху. У ці ранні години сліди травми в короткостроковій пам'яті нестабільні, але ризикують перетворитися на довгострокову, емоційно розряджуючу пам'ять через високий рівень катехоламіну та нездатність встановити механізми негативного зворотного зв'язку НРА. Як обговорювалося раніше, це може створити порочне коло "надмірної консолідації" травматичної пам'яті, узагальнення загрози, сенсibilізації стресу та хронічної реакції на стрес. Однак в інший час або за інших умов повторна реактивація пам'яті шляхом відкликання може закріпити процес кодування. Це може пояснити, чому деякі втручання, такі як психологічні опитування та бензодіазепіни, можуть погіршити симптоми ПТСР, якщо їх проводити протягом цього раннього часового вікна. Психологічне опитування може збільшити доступ до пам'яті про травму і, отже, консолідацію пам'яті, що перешкоджає нормальному відновленню. Це контрастує з TFP, які теоретично допомагають створити узгоджене, а не фрагментоване оповідання та включають нову, адаптивну інформацію в мережу пам'яті. Бензодіазепіни, які перешкоджають активації осі НРА і можуть перешкоджати встановленню відповідної реакції на стрес, також збільшують ризик розвитку ПТСР при ранньому призначенні після травматичної події [449]. Тому контекст має значення.

Найбільш вивчені ранні фармакологічні втручання для вторинної профілактики ПТСР включають окситоцин, пропранолол, морфін та гідрокортизон. Дані щодо окситоцину є обмеженими. Одне рандомізоване подвійне сліпе дослідження з профілактики з використанням окситоцину (40 МО двічі на добу протягом восьми днів), розпочате протягом 12 днів після гострої травми, було негативним, але ті, хто приймав окситоцин з вищою тяжкістю початкових симптомів ПТСР, мали нижчу тяжкість симптомів ПТСР до шести місяців [450]. Пропранолол, бета-адренергічний антагоніст, може зменшити адренергічний овердрайв, присутній через години або дні після впливу травми, і тому теоретично передбачається блокування реконсолідації спогаду страху, керованої норадреналіном [205, 451]. Незважаючи на доклінічні дані про те, що пропранолол може знизити подальшу реактивність на сигнали травми, дослідження на людях досі були невтішними [205, 451].

Морфін, опіоїдний агоніст, інгібує локус coeruleus і, отже, норадреналін, подібно до пропранололу. Ін'єкції морфіну в мигдалину погіршують пам'ять для кондиціонування страху в дослідженнях на тваринах [452]. Ті, хто приймає опіати під час або відразу після впливу травми, менш схильні до розвитку ПТСР або до розвитку легких симптомів, ніж ті, хто не приймає опіати [453-456], як у цивільних, так і у військових зразках, хоча також існують суперечливі дослідження [457]. В одному обсерваційному дослідженні порівнювали

закис азоту проти морфіну під час пологів, і виявлено, що введення закису азоту передбачало зниження тяжкості симптомів ПТСР для тих, хто пізніше його розвинув. Закис азоту перевершував морфін, який мав позитивну, але незначну користь; однак обидва препарати прогнозували посилення симптомів ПТСР у поєднанні з сильним болем під час пологів [457]. Закис азоту має властивості антагоністів NMDA, і, як вважають, також перешкоджає консолідації пам'яті через зниження довгострокового потенціювання [457, 458]. Морфін та закис азоту також можуть мати захисний ефект, зменшуючи перитравматичний біль, який є фактором ризику розвитку ПТСР. Однак як морфін, так і закис азоту теоретично можуть також сприяти дезорієнтації пам'яті під час процесу кодування, погіршуючи симптоми. Людським РКД для вивчення цього питання бракує.

Для профілактики ПТСР також намагалися вводити гідрокортизон, оскільки низький рівень кортизолу після травми пов'язаний з розвитком ПТСР [459-461], а кортизол зменшує активацію симпатичної нервової системи та сприяє вимиранню страху. Кортизол, що вводиться людям безпосередньо після впливу стресової події, призводить до меншої кількості спогадів про цю подію [462, 463], відповідно до висновків про те, що ПТСР розвивається в контексті несправного негативного зворотного зв'язку по осі НРА. Мета-аналізи надають певну підтримку ефективності гідрокортизону для зниження захворюваності на ПТСР при використанні в гострому профілактичному, а не лікувальному контексті, з невеликим розміром ефекту [464], особливо після операції високого ризику, сепсису або важкої травми [465]. Для підтвердження цього висновку та оптимізації підходу до більш широкого застосування необхідні більш масштабні, високоякісні дослідження.

Дослідження дексаметазону, докозагексаєнової кислоти [466], есциталопраму, іміпраміну, хлоралгідрату та габапентину були негативними [467, 468]. Інші потенційні втручання, що досліджуються, включають лозартан [469], N-ацетилцистеїн та антагоністи рецепторів фактора вивільнення кортикотропіну (CRF) типу 1 [470].

Доклінічні дослідження, що досліджують мішені для порушення реконсолідації пам'яті, включають антагоністи NMDAR, антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів, антагоністи 5-HT<sub>5A</sub>, агоністи 5-HT<sub>6</sub> рецепторів, модулятори ГАМК-рецепторів, агоністи CB<sub>1</sub>, такі як анандамід, інгібітори MEK, інгібітори mTOR та інгібітори синтезу білка, протеїнкінази та фактори транскрипції [205]. На додаток до цих біологічних факторів, умови та терміни, за яких ці ліки використовуються, мають вирішальне значення [206, 207]. Далі невідомо, чи існують "граничні умови", які перешкоджають лабілізації пам'яті, такі як вік або сила пам'яті [205]. Це важливо не тільки для невідкладного лікування «золотих годин», але і для психотерапії (буде обговорено в наступному розділі). Необхідні більші клінічні випробування на людях, зосередження уваги на клінічно значущих результатах та врахування факторів пацієнта, таких як румінація або невротизм, які можуть вплинути на частоту реактивації пам'яті.

Деякі настанови щодо ПТСР тепер розглядають втручання, спрямовані на конкретні симптоми за певних обставин, коли інші втручання недоступні. Холмс та його колеги розробили профілактичний підхід, орієнтований лише на одну основну клінічну особливість, нав'язливі спогади після травми [471]. Це коротке поведінкове втручання для зменшення нав'язливих спогадів незабаром після травми, назване "когнітивною вакцинацією", спирається на втручання в когнітивні завдання та (ре)консолідацію пам'яті, а не на традиційні моделі впливу. Коротке нагадування про пам'ять або орієнтація на повторне/активування конкретних «гарячих точок» пам'яті про травму супроводжується завданням на візуально-просторове когнітивне втручання (наприклад, гра в комп'ютерну гру «Тетріс» разом з тренуванням для участі в «розумовій ротації» протягом усього періоду) і проводиться відповідно до конкретних термінів та порядку. Останні результати підтверджують зміну дисфункціональних оцінок як модифікованого когнітивного механізму, і що їх проксимальна модифікація переходить до симптомів ПТСР [472, 473].

Такі втручання "Золотих годин" також актуальні для таких ситуацій, як тероризм, оскільки існують впізнавані дії, які слід і не слід робити. Нещодавня група НАТО розробила веб-додаток "Перша допомога при тероризмі" ([firstaidtoterror.com](http://firstaidtoterror.com)), який пропонує посібники для раннього втручання з дітьми, дорослими, військовими, а також для засобів масової інформації та політиків [474].

### **5.3. Нові фармакологічні методи лікування**

#### **5.3.1. Каннабіс та каннабіноїди**

Каннабіс зазвичай вживається в усьому світі, включаючи анекдотичні випадки щодо симптомів ПТСР, з академічним та громадським інтересом до його потенціалу щодо ПТСР. Ендоканнабіноїдна система людини відіграє важливу роль у регуляції настрою, сприйняття болю, апетиту, навчання та пам'яті, запалення [192–194, 475]. Важливі компоненти включають ендогенні рецептори CB<sub>1</sub> та каннабіноїдів типу 2 (CB<sub>2</sub>), їх ендогенні каннабіноїдні ліганди (анандамід та 2-арахідоноілгліцерин) та ферменти, які синтезують та розкладають ці каннабіноїди [476]. Ключові сполуки в рослині каннабісу включають Δ<sup>9</sup>-тетрагідроканнабінол (ТГК) та каннабідіол (КБД). ТГК, який в першу чергу активує рецептор CB<sub>1</sub>, є основним психоактивним та інтоксикуючим компонентом коноплі і викликає «кайф», якого прагнуть рекреаційні користувачі. Рецептори CB<sub>1</sub>, які знижуються після хронічного стресу [193], зосереджені на пресинаптичних терміналах ЦНС і відіграють роль у сні через з'єднання з віссю НРА [193]. Набілон, синтетичний каннабіноїд, що використовується в клінічній практиці, є аналогом ТГК [477]. КБД – це непсихотоміметичний каннабіноїд, що міститься в каннабісі з нижчою афінністю CB<sub>1</sub> та CB<sub>2</sub> та зворотним агонізмом до рецептора CB<sub>2</sub>, з передбачуваними нейропротекторними, знеболюючими, седативними, спазмолітичними, протизапальними та анксиолітичними властивостями [478].

Потенційна роль канабіноїдів у ПТСР впливає з перекриття між патофізіологією ПТСР та роллю ендоканнабіноїдної системи. Рецептори CB1 знаходяться по всій лімбічній системі і модулюють настрій, стрес, навчання та пам'ять. ПТСР та пов'язані з ним інтрузивні симптоми пов'язані зі зменшенням периферичного анандаміду, негативною сигналізацією анандаміду, опосередкованою рецептором CB1, та компенсаторним збільшенням доступності рецептора CB1 [479]. Вважається, що каннабіс модулює обробку, пов'язану з загрозою, та реконсолідацію спогадів на основі страху [480] через рецептори CB1 в мигдалині, ПФК та гіпокампі, тим самим зменшуючи гіперактивність та потенційно блокуючи консолідацію пам'яті страху, збільшуючи серотонін у префронтальній корі та покращуючи нейрогенез та настрої [481]. Однак доклінічні дослідження показали як агонізм CB, так і антагонізм, пов'язаний з порушенням реконсолідації пам'яті страху, що натякає на складні взаємодії [205]. ТГК знижує реактивність гіпоталамуса, збільшує активацію mPFC під час загрози та збільшує функціональне з'єднання mPFC-амігдали. Каннабіноїди можуть збільшувати НФГМ в гіпокампі та базолатеральній мигдалині, змінюючи довгострокове потенціювання в нейронах гіпокампу. Для огляду потенційної ролі канабіноїдів для лікування ПТСР див. Orsolini et al. (2019) [479]. Поточна клінічна література, що підтримує канабіноїди, є попередньою і включає звіти про випадки та спостережні та ретроспективні дослідження ТГК, набілону або ТГК в поєднанні з КБД. Потенційні переваги включають зменшення симптомів ПТСР, порушення сну, пов'язані з ПТСР, емоційну реактивність та поліпшення якості життя [477, 479, 482-486]. Однак вплив на симптоми ПТСР є різним, з деякими повідомленнями про мінімальний вплив або загострення симптомів [487]. Сухість у роті, головний біль, збудження та ейфорія є поширеними побічними ефектами [485].

Занепокоєння щодо довгострокових ризиків, включаючи розлад вживання канабісу, погіршення симптомів інтрузії та психіатричну супутню патологію, включаючи вживання психоактивних речовин, суїцидальні думки та спроби самогубства, психотичні стани, що виникають, та когнітивний дефіцит, вимагають обережності [488-494]. Також може існувати ризик погіршення дисоціативних симптомів для пацієнтів з комплексним ПТСР [495]. Хронічне споживання ТГК може погіршити навчання та пам'ять і пов'язане з атрофією сірої речовини [496]. Крім того, існує занепокоєння, що багато постраждалих від ПТСР використовують каннабіс як стратегію подолання уникнення, намагаючись приглушити реакцію на нагадування про травму та зменшити такі симптоми, як негативні емоції, зниження інтересу, соціальне залучення та відсутність позитивних емоцій [497, 498]. Враховуючи потенційну шкоду канабісу, ТГК та його аналогів, КБД викликав інтерес, враховуючи його запропоновані анксиолітичні, протизапальні, нейропротекторні властивості та, здавалося б, низький ризик психоактивних ефектів; випробування на людях з ПТСР ще не опубліковані [499]. Враховуючи широке використання та ліквідацію канабісу та КБД в деяких країнах, слід встановити масштабні клінічні випробування для визначення безпеки та ефективності всіх канабіноїдних продуктів.

### ***5.3.2. Нейростероїди, нейропептиди та пов'язані з ними речовини***

#### ***5.3.2.1. Вступ***

У стресових умовах GR пригнічує стресову реакцію, наприклад, зменшуючи синтез вивільнення кортикотропіну (ФВК). Через негативний зворотний зв'язок інгібування гіпоталамуса та гіпофіза кортикостероїдами реакція на стрес припиняється, а нормальні базальні рівні глюкокортикоїдів відновлюються. Однак при ПТСР під час впливу травми може бути недостатньо кортикостероїдів, щоб припинити стресову реакцію та протидіяти надмірній консолідації травматичних спогадів, опосередкованих гіперактивацією симпатичної нервової системи. Тому нейростероїди та інші сполуки, що впливають на цей процес, були протестовані для профілактики ПТСР, монотерапії та аугментації. До них відносяться кортикостероїди, такі як гідрокортизон, антагоніст GR міфепристон та антагоністи CRF типу 1. Ця категорія також включає алопрегнанолон, окситоцин та нейропептид Y (NPY) [500] (обговорюється в розділі 5.3.4.2).

#### ***5.3.2.2. Гідрокортизон***

Гідрокортизон, агоніст кортикостероїдних рецепторів, був випробований для профілактики ПТСР, монотерапії та аугментації, з психотерапією та без неї [500, 501]. Кортизол не тільки знижує реакцію на стрес, але й може призвести до надмірного відновлення пам'яті про травму та реконсолідації. Повідомлялося про попередні

результати на користь однієї середньої або високої дози внутрішньовенного гідрокортизону (від 100 до 120 мг), спрямованої на зміну траєкторії ПТСР. Як правило, вікно можливостей обмежується першими 6 годинами після впливу травми та в відділенні невідкладної допомоги лікарні загального профілю (див. розділ 5.2 про раннє втручання). Систематичний огляд 8 досліджень, що включали 362 учасників, показав великий ефект для зменшення симптомів посттравматичного стресу в профілактичному контексті, але не у пацієнтів з наявним ПТСР [464]. Хоча гідрокортизон може бути призначений для профілактики ПТСР та збільшення експозиції, пілотні випробування перорального гідрокортизону для лікування хронічного ПТСР дали неоднозначні результати [500, 502, 503], і побічні ефекти, ймовірно, перешкоджатимуть його хронічному застосуванню.

### **5.3.2.3. Антагоністи рецепторів фактора вивільнення кортикотропіну та антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів**

Міфепристон, селективний антагоніст GR, підвищує рівень кортизолу та адренкортикотропних гормонів, послаблюючи негативний зворотний зв'язок ВІСІ НРА та регулюючи баланс мінералокортикоїдних та глюкокортикоїдних рецепторів. Повідомлялося, що міфепристон 600 мг/добу протягом одного тижня зменшував симптоми ПТСР та збільшував частоту відповіді та ремісії порівняно з плацебо. Це було пов'язано зі збільшенням рівня кортизолу та адренкортикотропних гормонів та зниженням цитозольного ГР в лімфоцитах [504]. Однак останні РКД були негативними [505, 506].

Антагоністи рецептора 1 фактора, що вивільняє кортикотропін, такі як GSK561679, також є перспективними, оскільки ПТСР асоціюється з підвищеним рівнем CRF, а агонізм CRF викликає страх та відповідні реакції тривоги, пов'язані з ПТСР [507, 508]. Показано, що GSK561679 350 мг/добу протягом 6 тижнів пригнічує потенційований страх, але не набуття страху або змінену дискримінацію між сигналами загрози та безпеки у жінок-учасниць ПТСР [470]. Інше попереднє РКД повідомило про аналогічні результати, без загальної ефективності, але з позитивним сигналом для суб'єктів з ранніми життєвими негараздами, які також були гомозиготами ГГ для rs110402 [509]. Наступний аналіз продемонстрував, що результати були передбачені паттернами метилювання ДНК в генах NR3C1 і FKBP5, що мають відношення до ПТСР, зі значущими відмінностями показників метилювання CRHR1 після лікування GSK561679 у підгрупі пацієнтів з високою активністю ІПК. Початкове метилювання NR3C1 значною мірою пов'язане з жорстоким поведінням з дітьми для прогнозування зміни симптомів ПТСР після лікування GSK561679 [510]. Цей результат підкреслює важливість визначення підтипів ПТСР та факторів, які впливають на відповідь на лікування окремих втручань.

### **5.3.2.4. Алопрегнанолон**

Алопрегнанолон, метаболіт прогестерону, синтезований у головному мозку, який діє на рецептори ГАМК типу А, інгібує вісь НРА [195] і має анксиолітичну, седативну, анестезуючу, анестетичну та протисудомну дію [195, 511]. При ПТСР були виявлені зміни в алопрегнанолоні та його стереоізомері прегнанолоні. До них відносяться нижчі рівні спинномозкової рідини у жінок в пременопаузі [512] та нижчі співвідношення алопрегнанолону та прегнанолону в плазмі до 5 $\alpha$ -дигідропрогестерону [513]. Співвідношення алопрегнанолону та прегнанолону до дегідроепіандростерону також асоціювалося з повторними переживаннями та депресивними симптомами [512]. У дослідженнях на тваринах алопрегнанолон, індукований норфлуоксетином, може послабити контекстуальні реакції страху [514], з аналогічними результатами для ганаксолону, синтетичного аналога алопрегнанолону [515]. У клінічних дослідженнях нейровізуалізації алопрег-нанолон був пов'язаний зі зниженням активності в мигдалині та острівці та з підвищеною активністю в дорсальній префронтальній корі; також був посилений зв'язок між мигдалиною та дорсальною медіальною ПФК, ділянкою, пов'язаною зі схемами регуляції емоцій. Цікаво, що цей висновок також був пов'язаний зі зниженням занепокоєння [513].

Погана пероральна біодоступність призвела до непрямих спроб підвищити рівень алопрегнанолону в мозку, в тому числі за допомогою СІЗС, таких як флуоксетин або ліганди транслокаторного білка (TSPO). TSPO полегшує синтез алопрегнанолону шляхом транспортування холе-геролу в мітохондрії, з яких алопрегнанолон є синтезованим [516]. Препарати TSPO, такі як AC-5216/XBD 173, етифоксин та YL-IPA08, можуть мати

антидепресивну та ан-ксіолітичну дію [515]. У тваринних моделях ПТСР ліганди TSPO зменшували тривогу та контекстуальний страх з підвищеним рівнем алопрегнанолону, присутнім у сироватці крові, префронтальному кортексі та гіпокампі [517, 518]. Пероральний ганаксолон, синтетичний  $3\beta$ -метильований аналог алопрегнанолону, був випробуваний у фазі II клінічного дослідження, єдиному дослідженні на людях, пов'язаному з аллопрегнанолоном для лікування ПТСР [519]. Це дослідження було негативним, але страждало від субтерапевтичних рівнів крові.

#### **5.3.2.5. Окситоцин**

Окситоцин - це гіпоталамічний нейропептид з широким спектром дій, що охоплюють репродукцію, соціальні зв'язки та регуляцію стресу та вегетативної нервової системи [500, 520]. Що стосується ПТСР, окситоцин впливає на травматичну пам'ять та мозкові мережі, пов'язані з ПТСР, і має передбачувані переваги для полегшення соціальних взаємодій, цілеспрямованого пізнання та поведінки, а також поліпшення робочої пам'яті та виконавчої функції [521]. Його рецептори розташовані в мигдалині, стовбурі мозку, нюховому ядрі та передній поясній корі [522]. Це збігається з повідомленнями про те, що окситоцин може знизити зв'язок між мигдалиною та областями мозку, пов'язаними з поведінковим та вегетативним вираженням страху, наприклад, періакведуктальний сірий і ретикулярне формування [523-526]. У дослідженнях на людях інтраназальний окситоцин модулює значущість загрози серед осіб, які зазнали дитячої травми [527], знижує реактивність мигдалини у відповідь на емоційні обличчя у пацієнтів з ПТСР [528] і бере участь у формуванні та консолідації нав'язливих спогадів [529]. Окситоцин також може підвищувати зв'язок дlPFC серед осіб з ПТСР порівняно з контролем, що зазнав травми, та зв'язок між dPFC та ACC для осіб з ПТСР порівняно з прийомом плацебо [521]. Це збільшення зверху вниз префронтального контролю і, як наслідок, зниження автономної та ендокринної чутливості до страху може пояснити його анксіолітичний ефект [500, 530]. Окситоцин також, здається, збільшує зв'язок між мигдалиною та областями, пов'язаними з соціальним пізнанням та емпатією, такими як префронтальна кора та острівні та нижні лобні звивини [526, 531]. Дослідження вказують на те, що в той час як реакція передньої острівці на соціальні винагороди, як повідомляється, знижується у пацієнтів з ПТСР, інтраназальне введення окситоцину нормалізує це і ще більше посилює правильну реакцію, яка пов'язана з самореферентним прогресуванням і як DMN, так і SEN. Ця покращена реакція на соціальні винагороди теоретично призводить до посилення довіри та терапевтичного союзу і, отже, кращих результатів психотерапії [532, 533].

Окситоцин досліджувався в клінічних дослідженнях для вторинної профілактики (як обговорювалося раніше в розділі 5.2), як фармакологічне лікування та як ад'ювантні втручання, що стимулюють експозицію [533], які будуть обговорюватися пізніше в розділі 5.5.4 про медикаментозну психотерапію. Клінічні дослідження, пов'язані з монотерапією для лікування ПТСР, є змішаними, і на них можуть впливати певні загострювальні впливи на придбання та консолідацію травматичних спогадів, а також можливі впливи статевих та епігенетичних факторів [529]. Пов'язані з статтю та епігенетикою, вихідні рівні окситоцину слини, як повідомляється, нижчі у чоловіків, але не жінок, поліцейських з ПТСР [534], і може бути зв'язок між поліморфізмом гена рецептора окситоцину (OXTR) та ПТСР, який також може взаємодіяти зі стилем прихильності [535]. Окситоцин також пов'язаний із посиленням префронтального контролю над центромедіальною мигдалиною у самців, але зниженням обробки виразності dACC та базолатеральної мигдалини у самок [528, 536]. Що стосується травматичних спогадів, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження здорових жінок, які отримували окситоцин або плацебо до впливу парадигми фільму травми, покликане викликати нав'язливі спогади, продемонструвало, що окситоцин індукує значно більш нав'язливі спогади, ніж стан плацебо. На цей вплив окситоцину на інтрузивні спогади впливали біологічні коваріати, такі як кортизол слини, варіабельність серцевого ритму та показники полігенного ризику ПТСР. Вищі полігенні навантаження для ПТСР та ВДР були безпосередньо пов'язані з більшою кількістю зареєстрованих інтрузій після впливу стресового фактора травматичної плівки, що свідчить про те, що інтраназальний окситоцин може посилювати придбання та консолідацію інтрузивних спогадів, залежно від нейробіологічних та генетичних факторів [529]. До тих пір, поки не будуть завершені додаткові дослідження для розуміння цих складнощів, окситоцин для лікування хронічного ПТСР залишається передчасним для рутинної клінічної допомоги.

### ***5.3.3. Кетамін та інші модулятори глутамату***

Кетамін, антагоніст NMDA-рецепторів та "дисоціативний анестетик", отримав популярність завдяки плідній роботі, що демонструє швидкий антидепресивний ефект та антисуїцидальний потенціал, у тому числі для резистентних до лікування ВДР [537]. Термін "дисоціативний" тут відрізняється від пов'язаної з травмою дисоціації. Кетамін є стимулятором, який досягає анестезуючого ефекту не через седацію, як інші анестетики, а через дисоціацію або роз'єднання між розумом і тілом, оскільки людина не може отримувати інформацію від органів чуття. Однак субанестетичні дози викликають інші ефекти, що мають наслідки для психотерапії, які будуть обговорюватися пізніше в розділі про психоделічну психотерапію. Було виявлено, що активація рецептора NMDA збільшує утворення депресивних або тривожних нав'язливих спогадів шляхом активації мигдалини та довготривалого потенціювання, сприяє реконсолідації страшних спогадів після згасання та впливає на процеси вмирання, які потенційно полегшуються кетаміном [205, 538]. Також було показано, що кетамін підвищує регуляцію BDNF та подальшого утворення синапсів та нейрональних зв'язків за рахунок збільшення росту дендритного відділу хребта [537], сприяючи утворенню нейрональних зв'язків, що старіють під час хронічного стресу, особливо при PFC [539]. Збільшена префронтальна зв'язність була пов'язана з кетаміном і запропонована як механізм його швидкодіючих антидепресантних властивостей [540]. Кетамін активує опіїдну систему, і було показано, що введення налтрексону частково послаблює антидепресивні, але не дисоціативні ефекти кетаміну, що викликає питання про відносний вплив цих дій [541].

Враховуючи високу супутність ВДР з ПТСР та теоретичні переваги для патофізіології ПТСР, були проведені відкриті та невеликі пілотні РКД внутрішньовенного введення кетаміну для лікування ПТСР, з багатообіцяючими початковими результатами, які потребують подальшого вивчення [542]. Регіональне лікування кетаміном в цих дослідженнях варіювалося від одноразової дози кетаміну до багаторазових доз кетаміну, запланованих три рази на тиждень, з дозами від 0,2 мг/кг до 1 мг/кг. Більшість з цих досліджень показали, принаймні в короткостроковій перспективі, швидке поліпшення симптомів ПТСР та ВДР, з великими розмірами ефекту, у цивільному та військовому населенні з ПТСР з супутніми ВДР або без них [542]. Повідомляється, що кетамін добре переноситься, за винятком дисоціативних симптомів, хоча рецидив часто виникає в середньому протягом 20-40 днів [543-549]. Однак одне велике подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, багатоцентрове клінічне дослідження (NCT02655692) за участю 158 військовослужбовців та ветеранів бойових дій зі стійкими симптомами ПТСР, стійкими до антидепресантів, мало менш надійні результати. Учасники були рандомізовані в три групи, кожна з яких отримувала 8 внутрішньовенних інфузій: а) плацебо б) низькі дози кетаміну (0,2 мг/кг) або в) стандартні дози кетаміну (0,5 мг/кг), які вводили двічі на тиждень. Вимірювання результатів включали симптоми ПТСР та депресії, вимірювані на базовому рівні, під час лікування та протягом 4 тижнів після остаточної інфузії. Це дослідження не виявило різниці в симптомах ПТСР, але показники депресії покращилися після лікування кетаміном [548]. Можливо, кетамін краще використовувати як каталізатор для психотерапії, а не як окреме лікування, яке буде обговорюватися пізніше в розділі про психотерапію за допомогою психіки.

Починають з'являтися дослідження щодо інших антагоністів NMDA, включаючи іфенпродил, ксенон та ланіцемін (BHV-5500) [550-553], та інших модуляторів глутаматергічної системи, включаючи фенітоїн, тианептин, рилузон та зонасамід [554, 555], що вказує на потенціал зменшення симптомів гіперарузії [553, 556]. Модуляція D-серину, коагоніста NMDAR, також досліджується в доклінічних дослідженнях для полегшення згасання страху шляхом збільшення передачі D-серин-опосередкованого NMDA-рецептора. Механізми включають дію на транспортер аланін-серин-цистеїн-1, фермент D-амінокислотної оксидази (який розщеплює D-серин) або серин-рацемазу, яка перетворює L-серин на D-серин [557].

### ***5.3.4. Анальгетичні, протизапальні та антиоксидантні сполуки***

#### ***5.3.4.1. Опіїдні агоністи та закис азоту***

Хоча опіїди та закис азоту призначалися відразу після травматичного впливу для вторинної профілактики ПТСР, як обговорювалося раніше, публікується мало досліджень щодо впливу цих знеболювальних препаратів на лікування встановленого ПТСР. Потенційні механізми включають зменшення страху та болю, а також

переривання консолідації пам'яті [205, 457, 458]. Одна серія випадків закису азоту для ветеранів з ПТСР продемонструвала зменшення симптомів у двох з трьох учасників [558]. Крім того, існує взаємозв'язок при дослідженні бупренорфіну, часткового опіоїдного антагоніста мю та повного антагоніста каппа- та дельта-опіоїдів, що використовується клінічно як терапія опіоїдними агоністами при розладах, пов'язаних із вживанням опіоїдів. Ретроспективний огляд діаграми ветеранів з ПТСР продемонстрував перевагу опіоїдів та бупренорфіну в комбінації з налоксоном над СІЗС у ветеранській вибірці для зменшення симптомів ПТСР [559]. Подібне, більш масштабне клінічне дослідження зараз проводиться (NCT03605342). Інше дослідження, в якому порівнювали субоксон (бупренорфін та налоксон) з ін'єкційним налтрексоном тривалої дії, опіоїдним антагоністом, для коморбідного розладу вживання алкоголю та ПТСР, також перебуває у фазі набору (NCT03852628) [560]. Нарешті, налмефен, опіоїдний антагоніст, був досліджений на наявність дисоціативних симптомів у пацієнтів з коморбідним МРО та ХПТСД [561], що свідчить про нові повідомлення про використання опіоїдних антагоністів при МРО та дисоціативних розладах, супутніх з ПТСР [562]. Теоретична підтримка з боку тварин та доклінічних даних визначає роль опіоїдної системи в дисоціації [222], знову ж таки визнаючи необхідність оцінки та вивчення підтипів ПТСР та профілів симптомів.

#### **5.3.4.2. Нейропептид Y**

Нейропептид Y (NPY) є регулятором нейротрансмітерів (наприклад, дофаміну та глутамату) з безліччю функцій, що включають біль, циркадні ритми, навчання, пам'ять, нейрогенез, нейропротекцію та нервово-психічні стани, такі як депресія, тривога та залежність [500, 563]. Експресія NPY підвищена в областях мозку, пов'язаних зі страхом, збудженням та виявленням загроз, таких як мигдалина, гіпокампус, периаквадуктальний сірий, дорсокаудальна бічна перегородка та локус соеулеус [564], а також у симпатичних гангліях, мозковому мозку надниркових залоз та тромбоцитах [565]. NPY протидіє дії ІРК та має анксиолітичну дію. У моделях на тваринах,

введення в мигдалину пов'язане зі стійкістю в умовах стресу [500]. Цікаво, що дослідження на тваринах показало, що комбінація брекспіразолу та есцитал-опраму збільшувала NPY в гіпоталамічних областях [566]. У людей низький NPY був виявлений у пацієнтів з ПТСР [567, 568], а його рівні негативно корелюють з показниками симптомів ПТСР [568]. У великій перспективній вибірці голландських військовослужбовців було встановлено, що рівень NPY в плазмі перед розгортанням не був пов'язаний з розвитком ПТСР; траєкторії NPY не були пов'язані з розвитком ПТСР з плином часу, а NPY в плазмі не був ідентифікований як маркер чутливості до розвитку ПТСР [569]. Генотипи NPY можуть мати зв'язок з тяжкістю симптомів ПТСР [570], емоційною та фізіологічною реакцією на стрес та сприйнятливістю до тривоги [571]. Погане проникнення гематоенцефалічного бар'єру та проблеми з формулюванням становлять бар'єри для використання NPY у клінічних випробуваннях [572]. Нещодавно невелика фаза Іb, подвійне сліпе РКД з діапазоном доз інтраназального NPY (діапазон доз від 1,4 мг до 9,6 мг) для ПТСР повідомила, що вона добре переноситься, і існує крива доза-відповідь для зниження показників шкали оцінки тривожності Бека [573].

#### **5.3.4.3. N-ацетилцистеїн**

N-ацетилцистеїн (NAC), клінічно використовуваний як антиоксидант і антидот для токсичності лікарських засобів, в даний час розглядається для ПТСР. Його фармакологічні ефекти включають зниження активності цитокінів та запалення, модуляцію вивільнення дофаміну, зворотну дію мітохондріальної дисфункції, зниження апоптозу, посилення нейрогенезу та збільшення вивільнення глутамату [574]. ПТСР в цілому пов'язаний з хронічним оксидативним стресом, більш високим рівнем прозапальних цитокінів та медіаторів запалення, таких як IFN-, TNF- $\alpha$ , С-реактивний білок та IL-1 $\beta$  [189, 574], а також змінами в глутамат-тергічній системі [235, 242, 575]. У гризунів NAC знижує рівень запальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ядерного фактора каппа, IL-6 та IL-10 [574]. Антиоксидантна активність NAC відбувається шляхом синтезу глутатіону, посилення активності глутатіон-S-трансферази, поглинання вільних радикалів та стимулювання метаболічних рецепторів глутамату групи II для зменшення передачі глутамату [574]. Оксидативний стрес пов'язаний з багатьма психічними розладами, включаючи ПТСР та МРО, і може призвести до виснаження глутатіону, мітохондріальної дисфункції, пошкодження клітин та хронічного запалення. Таким чином, антиоксиданти, такі як NAC, теоретично можуть запобігти розвитку пізніших ускладнень ПТСР, спричинених хронічним запаленням (див.

Bradlow et al. (2022) для огляду НАС при психіатричних розладах [574]). Таким чином, НАС може принести користь ПТСР шляхом полегшення окисного стресу, нормалізації передачі кортикостріального глутамату та зниження рівня запальних цитокінів [574, 576]. Поки тривають дослідження, одне невелике подвійне сліпе РКД з використанням НАС (2400 мг/добу) для ветеринарів з супутнім ПТСР та ЮЮЗ, у поєднанні з КПТ, повідомило про поліпшення самооцінки ПТСР та депресивних симптомів. Однак ці переваги не зберігалися протягом одного місяця спостереження [576]. Два більших РКД розгортаються [577, 578].

#### **5.3.4.4. Інші протизапальні сполуки**

Корисність інших протизапальних сполук є теоретичною і очікує тестування при ПТСР. Було показано, що міноциклін знижує цитокіни в гіпокампі, ПФК та гіпоталамусі і послаблює тривожну поведінку в моделі ПТСР на щурі [579]. Інші кандидати включають АСК, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та доксициклін, які ще належить офіційно протестувати у випробуваннях на людях [580-582].

#### **5.3.5. Інші психофармакологічні цілі**

Для ПТСР досліджуються різні інші фармакологічні підходи, які знаходяться на ранніх стадіях доклінічного розвитку. До них відносяться брекспіпразол, азенапін, непікастат та антагоніст рецепторів орексину суворексант [583-587] (Таблиця 5). Для огляду ролі орексину в ПТСР-подібних спонсорах, див. Kaplan et al. (2022) [588]. Мемантин також досліджувався на предмет когнітивних порушень, пов'язаних з ПТСР, в популяціях ветеранів, і пов'язаний зі зменшенням симптомів ПТСР, таких як оніміння, уникнення та гіперзбудження, краща якість життя та покращення показників інвалідності [589]. Наступні розділи будуть зосереджені на досягненнях у психотерапевтичних та поведінкових втручаннях.

### **5.4. Психотерапевтичні інновації**

#### **5.4.1. Розвиток оптимізації психотерапевтичного лікування**

Робота над вдосконаленням сучасних доказових методів лікування, поєднання стратегій ТФР, визначення факторів, пов'язаних з відповіддю на лікування, та розробка нових втручань кидає виклик попередній думці щодо основних елементів, необхідних для доведення результатів ПТСР [590]. Ця робота включає адаптацію втручань для поліпшення взаємодії, ефективності, ефективності та переносимості, для управління показниками уникнення, дисоціації та вибуття, а також для виявлення необхідних непотрібних елементів [591-594]. Наприклад, тривалий вплив був змінений наступним чином: а) інтеграція з когнітивною реструктуризацією або тренінгом з інкуляції стресу, б) скорочення часу перебування та менша кількість сеансів впливу, с) опущення компонентів, таких як домашнє завдання або експозиція *in vivo*, д) інтенсивні графіки, е) віддалена доставка, ф) покращення віртуальної реальності,

г) додавання компонентів рескрипції зображень та h) комбінація з фармакотерапією, наприклад, СИЗЗС. Ці модифікації мали обмежений вплив на розмір ефекту та вибуття, за винятком додавання когнітивної перебудови [592, 595]. Однак, суперечностей предостатньо. Такі фактори, як якість терапії, методологічні питання та характеристики популяції, ускладнюють визначення того, чи будуть знайдені подібні результати для модифікацій інших психотерапій. Зусилля, спрямовані на зменшення витрат, поліпшення доступу або зменшення вибуття, використовували втручання, які включають формати групової терапії [596- 601], самопомогу [602], цифрові та дистанційні інтервенції [603], пологи на дому [604, 605] та прокладання терапії [606]. Хоча ТФР групи, як правило, вважається менш ефективним, ніж лікування один на один, недавні систематичні рецензії та РКД вказують на подібну ефективність, як і активні контролю [597, 598, 601, 607, 608], принаймні для експозиції та когнітивної групової терапії. Наступні розділи висвітлюють помітні тенденції в оптимізації психотерапії ПТСР.

#### **5.4.1.1. Зміна впливу та тривалості лікування**

Експозиційні втручання, основа лікування, не служать особливою згадкою, оскільки вони були розроблені на основі моделі вимирання страху ПТСП і є основою поточного доказового лікування. Деякі дослідження підкреслюють необхідність емоційного залучення, активації та згасання під час сесії, тоді як інші автори підкреслюють міжсесійне згасання та реконсолідацію пам'яті [609, 610]. Тривають дебати про тип, тривалість та необхідність сфокусованого впливу травматичної пам'яті на відновлення ПТСП. Деякі повідомляли про побоювання, що вплив призводить до емоційної дисрегуляції та вибуття з лікування або поганих терапевтичних відносин, хоча в літературі є непослідовність у цьому відношенні [287]. Тривалий вплив, один з найперших TFP, тривалий і повторюваний образний вплив і вплив записів розповіді про травму. Однак, схоже, що письмовий нарративний вплив може бути життєздатною альтернативою уявному впливу [611, 612], з меншими показниками вибуття [287]. Скорочений письмовий протокол експозиції з 5 розділів навіть показав не меншу ефективність порівняно зі стандартним СРТ-[297, 599]. Дивно, але більш короткий вплив тривалістю від 10 до 20 хвилин може бути настільки ж ефективним, як і більш тривалі періоди впливу [490, 592, 595, 613, 614]. Нові методи лікування, які використовують дуже короткі впливи або маятникову взаємодію між впливом та звільненням від спогаду, такі як флеш-техніка [615], соматичне переживання [616, 617], сенсомоторна психотерапія та ЗМДР [618], а також позитивний вплив нетравматичної терапії [279], ще більше ставлять під сумнів необхідність тривалого впливу. З'являються докази того, що упередженість до або від взаємодії з негативними спогадами може по-різному сприяти частоті та керованості повторних симптомів [619]. Крім того, стверджувалося, що неодноразові зусилля, спрямовані на припинення відновлення спогаду, коли трапляються нагадування про травму, пригнічують гіпокампальну та мигдалеподібну активність, залучають префронтальну кору та залучають схеми згасання, що призводить до зменшення інтрузій, які є менш емоційно інтенсивними, та поліпшення регуляції емоцій [620]. Це додає науці реконсолідації спогадів припущення про те, що несподіванка або додавання нової контекстуальної інформації (помилка прогнозування) необхідні для оновлення травматичних спогадів, при цьому після згадування спогаду існує невідповідність між очікуваннями та досвідом [206, 207] (також див. EMDR 2.0 нижче). Ці складнощі дуже важливі для лікування ПТСП і їх ще належить повністю вивчити.

#### **5.4.1.2. EMDR 2.0**

EMDR 2.0 - це модифікація EMDR, яка підкреслює мотиваційні методи для зменшення уникнення, оптимального вдосконалення мережі пам'яті травми та множинних, часто одночасних завдань подвійної уваги для енергійного навантаження робочої пам'яті, поки пам'ять десенсибілізується [621]. Пацієнта просять помістити травматичну подію в робочу пам'ять у всіх деталях, з психоосвітою щодо запропонованого робочого механізму лікування. Активація травматичної пам'яті відбувається шляхом зосередження уваги на сенсорних аспектах для оптимізації рівня збудження. Збудження також може бути змінено, наприклад, шляхом додавання несподіваних коментарів, звуків або жестів. Різні завдання з оподаткування пам'яті знаходяться в розпорядженні терапевта, в різних сенсорних модальностях (наприклад, зорових, слухових, нюхових, смакових), під час сеансу терапії; деякі з них можуть використовувати нагадування про травму, якщо бажано посилення збудження. Відволікаюче завдання часто узгоджується з переважаючою сенсорною модальністю пам'яті про травму, оскільки є деякі ознаки того, що це має більший вплив [622, 623]. EMDR 2.0 також може включати інші уявні або соматичні елементи, такі як модифікація позиції або використання руху. EMDR 2.0 також включає конкретні методи титрування досвіду та протидії дисоціації або крайньому уникненню.

#### **5.4.1.3. Комбінування елементів психотерапії, орієнтованих на травму, або додавання елементів, не орієнтованих на травму**

Були випробувані комбінації орієнтованих на травму або орієнтованих на травму та не орієнтованих на травму елементів, особливо для складних популяцій [624]. По суті, це пропонує «мультимодальну» терапію зі стратегіями для різних аспектів захворювання, управління супутніми захворюваннями або наслідками захворювання. Наприклад, як згадувалося раніше, експозиція та когнітивні елементи TFP були об'єднані, щоб досягти хорошого ефекту [592]. Оцінюються інтегровані методи лікування ПТСП та судинних розладів, включаючи створення змін, пошук безпеки та одночасне лікування ПТСП та розладів, пов'язаних з вживанням

психоактивних речовин, з використанням тривалої експозиції (COPE) [380, 382, 625-627], при цьому повідомляється про користь для симптомів ПТСР, результатів SUD, [381], подолання, самоефективності та якості життя [628], без погіршення результатів ПТСР або SUD [378, 382].

TFP в поєднанні з навичками подолання або регуляції емоцій - це ще одна тема, призначена для пом'якшення показників дистресу та вибуття у пацієнтів з комплексним ПТСР, або ПТСР та супутніми розладами, такими як ПРЛ [366, 591, 624, 629, 630]. Діалектична терапія без травм (DBT), нетравматична терапія ПРЛ, яка вчить людей кидати виклик негативним думкам, регулювати емоції та приймати позитивні моделі поведінки, поєднується з PE (наприклад, DBT-PE) [624], а в DBT-PTSD - експозиція, TF-CBT, терапія прийняття та зобов'язань (ACT) та компоненти терапії, орієнтованої на співчуття [631]. Стратегії DBT також успішно поєднувалися з PE в навчанні навичкам афективного та міжособистісного регулювання з подальшим впливом (STAIR-PE) [591]. DBT-PE виявився більш ефективним, ніж тільки DBT для симптомів ПТСР, включаючи дисоціацію, при одночасному зменшенні вибуття, самопошкоджень та спроб самогубства у пацієнтів з МРО та коморбідним ПТСР [632]. DBT-PTSD, порівняно з СРТ, був більш ефективним для зменшення ПТСР, МРО та дисоціативних симптомів у жінок, які пережили жорстоке поводження в дитинстві [633]. Однак, додавання 8 сеансів тренування навичок регулювання емоцій не обов'язково призвело до поліпшення результатів для ПТСР, заходів регуляції емоцій, міжособистісних проблем або вибуття, навіть якщо вони додаються до інтенсивно запланованої EMDR або PE, що пов'язано з високим емоційним збудженням [591, 629]. Інші терапії, не орієнтовані на травму, або їхні елементи, додані до TFP, вивчені для ПТСР, включають музичну терапію, образність, фізичні вправи, практики розуму та тіла, творчі або художні елементи або культурні адаптації терапії [634-644]. Вони можуть служити для налаштування терапії або збільшення залученості, включаючи адаптацію терапії до особистих, соціальних або культурних потреб або уподобань.

#### **5.4.1.4. Інтенсивна психотерапія, орієнтована на травму**

Інтенсивно запланована психотерапія, яка колись вважалася занадто насиченою, щоб її можна було переносити, зараз є областю все більшого вивчення з метою прискорення лікування та зменшення вибуття. Принаймні так само ефективно, як щотижневе лікування, інтенсиви зменшують тривалість лікування без збільшення побічних ефектів [591,

645-647]. Запропоновані механізми включають зменшення відволікання між сеансами, уникнення та демотивацію, які теоретично можуть призвести до втрати залученості до терапії [648, 649], хоча цей результат не узгоджується між дослідженнями [591, 592, 645]. Одна масована програма вимірювання прийнятності викликала більше позитивних реакцій на інтенсивне лікування (51,27%), ніж негативних реакцій (17,7%). Переваги, про які повідомляли учасники, включали менше відволікаючих факторів та менше уникнення, через збільшення структури терапії, а також більш швидкі результати терапії, що підвищує мотивацію та залученість. Що стосується недоліків, учасники визначили, що масована PE викликає короточасний дискомфорт і вимагає більше часу та зусиль [650]. Нещодавні систематичні огляди повідомляли, що інтенсивне або «масове» лікування ПТСР пов'язане з великим поліпшенням симптомів ПТСР та низьким рівнем відсіву від нуля до 13,6%, із загальним рівнем відсіву 5,51% у всіх дослідженнях [651]. Аналогічний огляд досліджень PE також повідомив про менший вибуття з PE принаймні двічі на тиждень порівняно з меншою частотою (21% проти 34%). Загалом, ці результати вказують на те, що інтенсивно запланована TFP призводить до більш швидких результатів без шкоди для безпеки.

Деякі інтенсивно адміністровані програми психотерапії поєднують елементи з різних терапевтичних підходів, таких як PE та EMDR. Одним з таких прикладів є 8-денна програма, що складається з 3 годин на день PE/EMDR, психоедукаційної групи та 6 годин на день фізичних навантажень між сеансами [649]. Ця програма також характеризується іншими коригуваннями, призначеними для прискорення змін:

а) Сеанси PE перед сеансами EMDR, щоб активувати мережу пам'яті травми перед обробкою події за допомогою EMDR [590], б) ротація терапевта, щоб зменшити дрейф протоколу [652] та в) методи EMDR 2.0, що включають максимальне таксацію робочої пам'яті з декількома завданнями подвійної уваги під час десенсибілізації (див. також пункт 5.4.1.2). З часом ця програма також розробила конкретні протоколи для концептуалізації випадків та планування лікування, як правило, починаючи з найбільш тривожних та інтрузивних травм за критеріями А, а також методів поводження з дисоціацією та сильним уникненням. Хороші

результати програми були зареєстровані в популяціях з тяжким комплексним ПТСР та високим ступенем супутньої захворюваності, у тому числі з МРО та суїцидальними думками, з дуже низьким вибуттям [653]. Вторинний аналіз показав, що, хоча пацієнти з більш складними дисоціативними симптомами мали вищі вихідні симптоми, їх лікування прогрівалося з такою ж швидкістю, як і ті, хто не мав таких труднощів [364], а симптоми регуляції емоцій та МРО покращилися після лікування [306, 374]. Зовсім недавно ця програма була зведена до 4-денної програми, з два рази на день PE/EMDR (загальний час терапії 4 години на день), з аналогічними результатами, про які повідомлялося [649]. Інтенсивні мультимодальні програми мають вивчатися в рандомізованих контрольованих дослідженнях.

#### **5.4.2. Нові методи лікування ПТСР**

##### **5.4.2.1. Нові методи психотерапії, орієнтовані на травму**

Нові TFP, введені в клінічну практику для лікування ПТСР, зі змінною доказовою базою, включають імагінальну репетиційну терапію (IRT), терапію прискороного вирішення (ART), реконсолідацію травматичних спогадів (RTM) та соматичну та тілесно-орієнтовану психотерапію; цей список не є вичерпним. ART, IRT та RTM містять кілька компонентів, спираючись на основні принципи існуючих TFP, і включають рескрипційні втручання, які дозволяють людині переписати аспекти досвіду [611]. Наприклад, терапія прискороного вирішення (ART) - це мануалізована терапія, яка поєднує в собі особливості EMDR з імагінальним рескриптуванням травматичних подій, візуальними образами та використанням метафор та гештальт-технік [654]. Вона сильно протоколізована, зосереджена на зменшенні соматичних відчуттів та образів, пов'язаних з травматичною подією, та обмежує розповідь під час терапії. Ця терапія розширюється в клінічній практиці і підтримується когортними дослідженнями та двома невеликими РКД, при ПТСР, пов'язаному з бойовими діями [655], та ПТСР з ускладненим горем у опікунів хоспісу [656]. Діалогічна експозиційна терапія, навпаки, також поєднує експозицію з гештальт-теорією, але вона зосереджується на "самопроцесах", спотворених травмою. Його чотири фази включають безпеку, стабілізацію, конфронтацію та інтеграцію, з головною метою відновлення почуття безперервності себе та агентності для формування взаємодій у навколишньому середовищі. Конфронтація включає в себе не тільки вплив травми, але і "діалогічний вплив", подібний до техніки порожнього крісла в гештальт, де людина має взаємодіючу конфронтацію з уявною присутністю досвіду (наприклад, злочинець, жертва або катастрофа) [657].

Як уже згадувалося, імагінативна рескрипція спогадів також є компонентом IRT та RTM. IRT - це втручання на основі КПТ, що включає експозицію та рескрипцію нічних кошмарів, з надійними доказами ефективності, які конкурують з празозином [658, 659]. Це важливо, оскільки кошмари пов'язані з суїцидальністю і часто є ігнорованим і стійким до лікування аспектом хвороби [255]. RTM намагається змінити ключові аспекти цільової пам'яті (наприклад, колір, чіткість, швидкість, відстань, працездатність), щоб зробити її менш впливовою, і тим самим зменшити нічні кошмари, флешбеки та інші особливості ПТСР. Пам'ять розглядається в контексті уявного кінотеатру, де людина уявляє собі швидкий (~45 сек) чорно-білий фільм спогаду про травму. Людина вносить необхідні корективи, щоб її було зручно його дивитися. Це може сприяти емоційному дистанціюванню від аспектів пам'яті [660]. Початкові результати є багатообіцяючими, насамперед у військових зразках, як коротке, добре переносиме, економічно ефективне, ручне втручання для ПТСР, яке характеризується в першу чергу інтрузивними симптомами, з позитивним спостереженням до одного року [660, 661].

##### **5.4.2.2. Соматична терапія, орієнтована на травму**

Відома книга «Тіло тримає рахунок», написана ван дер Колком і заснована на статті в 1994 році, привернула багато уваги до наслідків травматичного стресу для розуму і тіла, і як це неминуче впливає на почуття себе, людський розвиток і відносини [662]. Ця книга, яка резонувала з багатьма клініцистами та громадськістю в цілому, познайомила великі аудиторії з традиційними, менш відомими та інноваційними методами лікування травм, включаючи втручання розуму та тіла, такі як йога, соматична психотерапія та нейроворотний зв'язок, які будуть обговорюватися тут та в наступних розділах. Терапія, орієнтована на соматичні травми, та їх адаптація з тих пір широко практикуються клінічно, випереджаючи встановлену доказову базу. Ці психотерапії відрізняються від традиційних TFP тим, що вони зосереджуються на тілесних переживаннях, сильно

титруються, уважно звертають увагу на тілесні стани, включаючи відчуття, позу, рухи та інші внутрішні сигнали, з меншою увагою до думок і мислення. Соматичний досвід [616, 617] і сенсомоторна психотерапія [663, 664] підкреслюють неосудну цікавість і приділяють особливу увагу тому, щоб залишатися в межах «вікна толерантності» [665], що означає рівень активності нервової системи, на якому людина може підтримувати обізнаність про теперішній досвід, уникаючи надмірного гіпо або гіперактивності або відвертої дисоціації. Сенсоріomotorна психотерапія, яка розвинулася з Хакомі, іншої психотерапії, орієнтованої на тіло, також включає аспекти психодинамічної, когнітивної терапії та терапії на основі навчання. Хоча як сенсоріomotorна психотерапія, так і соматичне переживання включають методи, спрямовані на роботу з травмоасоційованим збудженням та автоматичними захисними реакціями (тобто шаблонами дій, що виникають внаслідок реакцій орієнтування, боротьби, втечі та замирання), сенсоріomotorна психотерапія має сильний акцент на загоєнні травм розвитку. Техніка емоційної свободи - це ще одна соматична терапія, яка поєднує в собі когнітивні техніки з постукуванням по різних точках акупресури на тілі [666-668]. Хоча доказова база обмежена, вони ґрунтуються на доказово-інформованих практиках, таких як уважність, вплив сенсомоторного досвіду та нейронаукові висновки в травматології, з попередніми дослідженнями, що демонструють потенціал. Враховуючи необхідність вирішення психофізіологічних та соціальних аспектів ПТСР та зростаючу популярність цих методів лікування, необхідна подальша наукова оцінка.

#### **5.4.2.3. Нові терапії ПТСР, не орієнтовані на травму**

На додаток до міжособистісної психотерапії, сучасної терапії та тренінгу з інокуляції стресу, які в даний час рекомендуються в деяких настановах з ПТСР як терапії на основі доказів, для зменшення симптомів ПТСР було досліджено ряд інших психотерапій, не орієнтованих на травму. Вони включають адаптоване використання існуючих психотерапевтичних засобів для лікування ПТСР, таких як КПТ, не орієнтована на травму [669], Терапія прийняття та відповідальності (ACT) [670- 672], метакогнітивна терапія (МСТ) [673], діалектична терапія (DBT) [633] та поведінкова активація [674], з позитивними результатами порівняно з контролем без ТФР. Багато терапій, не орієнтованих на травму, містять загальні елементи «хорошої терапії», такі як психоосвіта, набуття навичок, самоконтроль або когнітивні поведінкові показники, і тому можуть сприяти безпеці та поліпшенню емоційної регуляції, а отже, менш негативним емоціям, порушенню уваги, румінації та психологічній негнучкості. До цієї категорії також входять окремі терапії ПТСР, орієнтовані на сьогодення, які включають регуляцію емоцій та міжособистісні втручання, включаючи пошук безпеки [368] та регулювання травматичного афекту: посібник з освіти та терапії (TARGET) [675]. «Уніфікований протокол», трансдіагностичний підхід, також оцінюється для ПТСР [676, 677], враховуючи його корисність для ВДР та тривожних розладів, а також тому, що виконавча та емоційна дисрегуляція є загальними для багатьох діагностичних категорій [677, 678]. Уніфікований протокол складається з 5 основних модулів: а) усвідомлення усвідомлених емоцій, б) когнітивна гнучкість, в) зменшення уникнення емоцій, г) терпимість до пов'язаних з емоціями фізичних відчуттів та д) взаємозалежні та ситуативні емоційні впливи [677]. Невелике рандомізоване контрольоване дослідження з 43 учасниками з посттравматичною психопатологією (ПТСР, МДЕ або тривожним розладом після важкої травми повідомило про значне зниження симптомів ПТСР, тривоги та депресії порівняно зі звичайним лікуванням, яке проводилося протягом 6 місяців [677]. Інші терапії ПТСР, не орієнтовані на травму, такі як креативна арт-терапія, включаючи музичну терапію, арт-терапію, танцювальну/рухову терапію, драматичну терапію та експресивне письмо, наразі мають слабку доказову базу [635, 637]. Хоча терапія, не орієнтована на травму, як правило, виявляється менш ефективною, ніж ТФР для симптомів ПТСР [254, 283, 289, 368], вона все ще може мати позитивний вплив і може бути важливою для тих, хто не готовий або не хоче втручання, орієнтованого на травму. Послідовність втручань також може бути важливою [369]; наприклад, повідомлялося, що СРТ, за яким слідує ВА, перевершує СРТ окремо, або у зворотній послідовності. Для індивідуалізації цих компонентів потрібні подальші дослідження.

#### **5.4.2.3. Розумово-тілесні втручання: біологічний зворотний зв'язок, майндфулнес, йога та акупунктура**

Маючи понад тисячу досліджень, біологічний зворотний зв'язок щодо варіабельності серцевого ритму (HRVB), технологія, що підтримує інтервенцію на основі тіла для саморегуляції, продемонструвала ефективність для широкого спектру фізичних розладів, розладів настрою, тривоги та стресу, включаючи зменшення симптомів

депресії та травми при ПТСР [679]. Варіабельність серцевого ритму (BCP) пов'язана зі здатністю організму динамічно реагувати на навколишнє середовище та повертатися до гомеостазу. Зменшення BCP є ознакою блукаючого нерва та вегетативної дисрегуляції, яка спостерігається при психіатричних розладах, включаючи ПТСР. Порушення BCP є предиктором діагностики ПТСР після розгортання та тяжкості симптомів ПТСР, пов'язаного з військовою діяльністю [680], а також фактором ризику серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин. HRVB використовує пристрій біологічного зворотного зв'язку для тренування вегетативної фізіології. Монітор HRV відображає фізіологічну інформацію на екрані, і люди використовують дихання та інші технології для зміни вегетативних реакцій. Незважаючи на доказову базу, він рідко зустрічається в психіатричній практиці, незважаючи на попереднє обмірковування фізіологічних симптомів, що призводять до ПТСР. HRVB тепер доступний у вигляді мобільних пристроїв, що дозволяє проводити домашнє навчання та ефекти протягом чотирьох-восьми тижнів.

Інші втручання для розуму та тіла, такі як усвідомленість, медитація та йога, є повсюдними оздоровчими втручаннями, які, як вважається, допомагають цілому ряду пов'язаних зі стресом станів, шляхом активації парасимпатичної нервової системи та повторної активації осі НРА, тим самим зменшуючи хронічні запальні стани, пов'язані зі стресом, які є компонентами ПТСР. Підходи, засновані на усвідомленості, такі як зниження стресу на основі усвідомленості (MBSR) та когнітивна терапія на основі усвідомленості (МВСТ), показали ефективність для MDD та тривожних розладів і вважаються потенційно ефективними для ПТСР через зосередженість на неупередженому мисленні, самосприйнятті, контролі уваги, переживанні мотиву, а не уникненні його, та спостереженні, а не руйнуванні думок. Уважність до рис пов'язана з меншою кількістю симптомів ПТСР [681], і вважається, що уважність відновлює функціонування SN, CEN та DMN. Було встановлено, що медитатори мають підвищений функціональний зв'язок у межах DMN, що пов'язано з самореферентною обробкою та реакціями за замовчуванням (пов'язаними з почуттям "себе"; див. розділ 2.5). Підвищення зв'язку DMN в межах DMN, збільшення зв'язку DMN з CEN та відновлення зв'язку СПРМ з острівцем покращуються після втручань з уважністю у пацієнтів з ПТСР. Для детального огляду див. Boyd et al. (2018) [240].

Так само йога спрямована на підвищення психічного спокою та контроль фізіологічної реактивності. Йога, що виникла в індійській філософії та практиках благополуччя, має багато типів і форм. Західні форми йоги походять від хатха-йоги і включають фізичні пози, дихальні техніки та медитацію [639], що включає в себе зосереджену увагу. Компонент дихання, як правило, покращує функцію вегетативної нервової системи та активацію блукаючого нерва, покращуючи настрій та протидіючи підвищеному збудженню, яке зазвичай зустрічається при ПТСР. Як і в майндфулнес, часто акцентується увага на інтероцептивній та пропріоцептивній обізнаності, яка може повільно заохочувати толерантність до сенсорного досвіду та інтеграцію з виконавчими системами вищого порядку [682]. Хоча акупунктура цілком відрізняється від майндфулнес та йоги, вважається, що вона працює через підвищену модуляцію блукаючого нерва, що позитивно впливає на імунну систему. Крім того, деякі автори припустили, що акупунктуру можна розглядати як нейромодуюче лікування. Це пов'язано з підвищеною функціональною зв'язністю СПРМ та відповідною активацією мигдалини. Крім того, акупунктура може модулювати периаквадуктальний сірий, який має зв'язок з лімбічними і больовими шляхами, пов'язаними з сприйняттям болю, пам'яттю та дисоціацією, з потенційними наслідками для реконсолідації пам'яті.

Ці втручання розуму та тіла є перспективними для ПТСР, як додаткові втручання. Повідомляється про помірні та великі розміри ефектів від йоги, релаксаційних тренувань та підходів на основі майндфулнес для ПТСР та коморбідних тривожних та депресивних симптомів [639, 640, 683, 684]. Інтервенції за допомогою йоги значно відрізняються, але дослідження в цілому демонструють ряд фізичних та психологічних переваг, в тому числі для поліпшення дисрегуляції емоцій, BCP [685] та знахідок нейровізуалізації, таких як збільшення об'єму сірої речовини в острівці та гіпокампі, збільшення активації в ПФК та зміна зв'язку в мережах мозку, таких як DMN (див. Van Aalst et al. (2020) [686] для огляду). Однак нещодавній огляд адаптованих втручань йоги, чутливих до травми, щодо ПТСР та результатів депресії серед жінок повідомив про незначну значущість або відсутність ефектів [687]. Методологічні питання ускладнюють узагальнення. Однак, завдяки своїй позитивній доказовій базі, акупунктура отримала нову рекомендацію в настанові Міжнародного товариства травматичних досліджень стресу ПТСР 2018 року [254, 688], з різноманітним лікуванням в інших настановах [254, 282] (див. Assouline et al. (2022) для огляду) [689].

#### **5.4.2.5. Втручання, пов'язані з духовною та моральною травмою**

Було розроблено та досліджено різноманітні психотерапевтичні втручання для усунення ІМ, сорому та/або духовних наслідків травми. Деякі методи лікування, такі як СРТ та РЕ, спрямовані на спотворення пізнання, були адаптовані для використання з МТ і асоціюються зі зменшенням провини та сорому, пов'язаних з травмою [690-694]. Дослідження показують, що СРТ може бути особливо підходящим втручанням для постраждалих від травм, які призводять самообвинувачення [695]. Хоча моральному відновленню може сприяти виклик, специфічний для травми пізнання [696] через СРТ, СВТ [697] або РЕ, деякі автори стверджують, що такі втручання можуть не підходити для ситуацій МТ без ПТСР [401, 698]. Протягом лікування, пов'язане з травмою почуття провини та самообвину може передбачити результати терапії травми в деяких популяціях [431]. Існує література, яка свідчить про те, що зниження сорому передбачає результати ПТСР для КПТ, але на КПТ та терапію, засновану на експозиції, не впливають вихідні рівні самообвинувачення [699] або провини [322]. Кращі результати можна передбачити, звернувшись до уникнення та дозволивши загальне збудження під час сеансів, навіть за відсутності емоційного компонента лікування [322]. Інші автори, однак, підкреслюють, що СРТ та РЕ традиційно не зосереджені на самопрощенні та співчутті до себе [398, 700], що потенційно зменшує симптоми ПТСР [321, 701]. Також були виділені втручання на основі усвідомленості, які пов'язані як з підвищенням самосприйняття, так і зі зменшенням самокритики та симптомів ПТСР [321]. Однак точний механізм цих захисних ефектів невідомий.

Екзистенційні та духовні аспекти терапії можуть відігравати вирішальну роль у відновленні після МТ. Було виявлено, що духовно інтегровані інервенції зменшують ПТСР, МТ та пов'язані з ними симптоми [702]. Одним з таких втручань є духовно орієнтований СРТ (SOCPT) [703, 704], який був розроблений для підтвердження провини та сорому, пов'язаних з порушенням основних переконань, та вирішення екзистенційних, духовних та релігійних проблем. Терапія прийняття та відповідальності (АСТ), «третя хвиля» КПТ, орієнтована на підвищену психологічну гнучкість, прихильність до дій на основі цінностей, а також неприйняття емоцій та інших внутрішніх переживань, також пов'язана зі зменшенням сорому [705] і демонструє сподівання [404]. Крім того, духовність та релігійні переконання були зворотно пов'язані з ПТСР [706] та суїцидальною поведінкою [707] і корелюють з посттравматичним зростанням. Розкриття, емпатія, вибір, прощення, взяття на себе відповідальності та внесення змін, якщо це доречно, часто включаються до конкретних духовних втручань та втручань МТ, таких як адаптивне розкриття (AD), вплив вбивства (ІОК) та побудова духовної сили (BSS). Неконтрольовані пілотні дослідження Adaptive Disclosure [708-710], які також включають прощення та відновлювальну дію [398, 426, 698, 709], продемонстрували зменшення симптомів ПТСР, депресії та посттравматичних пізнань, а також збільшення посттравматичного росту; інші дослідження тривають [711, 712]. Вплив вбивства на ветеранів бойових дій, після зосередження уваги на думках та почуттях, пов'язаних із вбивством, підкреслює самопрощення (наприклад, через написання листів) та внесення поправок [700, 713]. Пілотне дослідження повідомило про хорошу прийнятність, здійсненність та поліпшення симптомів ПТСР, зменшення психіатричних симптомів, поліпшення функціональних результатів та більш високі показники довіри особистих думок та почуттів іншим. Групова терапія духовної сили для людей з релігійними та духовними стражданнями, пов'язаними з військовою травмою, зосереджена на створенні сенсу [714]. Втручання, що сприяють самопрощенню та прощенню інших, можуть бути більш ефективними у вирішенні ІМ [389, 424, 691, 713, 715].

Численні методи лікування, що використовуються капеланами, також виявилися корисними при МТ. Капелани у справах ветеранів США, наприклад, використовують пасторське консультування,

діяльність, що створює значення, діяльність з прощення або відновлення, стратегії для вирішення емоційної регуляції та духовні практики [385, 405, 716]. Аналогічним чином, капелани з питань психічного здоров'я Збройних сил Канади сприяють духовному подоланню та обґрунтуванню, примиренню світоглядів, вирішенню гніву на богоподібну фігуру (не специфічну для будь-якої перспективи) та сприяють примиренню для полегшення одужання від МТ [424, 717]. Додаткові духовні практики, які були використані для допомоги при МТ, включають: молитву; медитацію; духовні/релігійні практики; духовне керівництво/керівництво; і використання розповідей, оповідань, духовного письма, листів та письмової практики плачу [405, 432, 718-721].

Також було розроблено більше втручань, специфічних для МТ, щодо провини та сорому, пов'язаних з травмою. До них відносяться терапія зниження почуття провини на основі травми (TrIGR)[722] та терапія, орієнтована на співчуття [723], з багатообіцяючими початковими результатами, що демонструють зменшення симптомів

почуття провини, депресії та ПТСР [722], когнітивних спотворень та суїцидальних думок [723]. Додаткові втручання, які все ще потребують дослідження їх ефективності при лікуванні МТ, включають коротку еклектичну психотерапію моральної травми, когнітивну терапію, самопрощення: лікування МТ, мультимодальну десенсибілізацію та реконсолідацію пам'яті за допомогою руху (ЗМДР), відступ воїнів [724] та інші нові підходи [725].

#### **5.4.2.6. Терапія за допомогою тварин**

Терапія за допомогою тварин, включаючи терапію за допомогою коней та терапію собаками, була прийнята публічно як додаткове лікування [726-729], у тому числі для дітей [730]. Дослідження ветеранів повідомили, що службові собаки зменшують гіперпильність, попереджаючи та створюючи межі, зменшуючи нічні кошмари та покращуючи якість та тривалість сну. Собаки також допомагали ветеранам відвернути увагу від інвазивних думок, пов'язаних з травмою, та краще регулювати емоції [731, 732]. Додаткові повідомлені переваги включають поліпшення емоційних зв'язків з іншими, збільшення участі громади та фізичної активності, зниження суїцидальних імпульсів та зменшення використання ліків. Вимоги до навчання, пристосування до життя з службовою собакою та відстрочені виплати можуть бути складними для багатьох ветеранів та опікунів [728, 733]. Кінна терапія, нова допоміжна терапія з використанням коней, яка часто проводиться у вигляді 12-тижневої програми, також є попередньою, але перспективною для симптомів ПТСР, з поліпшенням залучення до лікування та зменшенням вибуття [734, 735]. Цікава робота вказує на те, що терапія за допомогою коней була пов'язана зі збільшенням хвостатої функціональної зв'язності та зменшенням щільності сірої речовини таламуса та хвостатої речовини; збільшення хвостатої функціональної зв'язності було позитивно пов'язане з клінічним поліпшенням, яке спостерігалось негайно після лікування та через 3 місяці спостереження. Автори припустили, що терапія за допомогою коней може націлюватися на реакцію схеми винагороди та викликати ефект обрізки хвоста до та після лікування [736]. Як біологічні, так і соціальні ефекти можуть допомогти вирішити проблеми, пов'язані з залученням та пошуком відповідної допомоги в соціальних мережах та системах терапії. Незважаючи на потенційну користь, докази ефективності терапії за допомогою тварин з метою лікування ПТСР наразі є слабкими [728, 734].

### ***5.4.3. Інтервенції з використанням технологій***

#### **5.4.3.1. Телемедицина, цифрове лікування та супутні технології**

Занепокоєння щодо доступу до лікування та впливу пандемії COVID-19 спричинили вибух досліджень щодо синхронної віддаленої доставки традиційних ТФР, а також розробки цифрових методів лікування та гібридних втручань, як з синхронними, так і з асинхронними компонентами. Телепсихіатрія [737] та дистанційна психотерапія кваліфікованими терапевтами, ймовірно, будуть еквівалентні особистій терапії, хоча існує варіабельність [738-741]. Існує безліч відповідних відгуків [603, 737, 742]. Місце та спосіб лікування, а також його символічне значення можуть вплинути на прийнятність та залученість, залежно від домашнього середовища або середовища постачальника та прийнятності технології. Це може вплинути на результати. Наприклад, у військовому дослідженні СРТ, що порівнювало дистанційне або домашнє лікування з офісним лікуванням, телемедицина була найбільш прийнятним і найменш часто відмовляли в наданні (17%), за яким слідували офісне (29%) та домашнє (54%) лікування [605]. Подібні дослідження необхідні в інших популяціях, оскільки встановлення прийнятності може варіюватися в залежності від безлічі факторів, таких як вік, особистісні фактори та доступ до технологій.

Терапія, додатки та гібридні терапії, що надаються через Інтернет, потребують подальшої оцінки. Цифрові когнітивні біхевіоральні втручання найбільш розвинені в даний час, хоча більшість з них призначені для депресивних симптомів. Хоча існує багато позитивних результатів, огляд повністю інтернет-когнітивної та поведінкової терапії, наприклад, показав низьку якість доказів та низькі результати [743]. Інтернет-терапія КПТ та поведінкова терапія можуть бути пов'язані з клінічно важливим зниженням ПТСР після лікування, порівняно з контрольним списком очікування, але не були виявлені більш ефективними для зменшення діагностики ПТСР після лікування. Це не дивно, враховуючи міжособистісний характер ПТСР, при якому люди часто відчувають себе ізольованими і потребують допомоги у встановленні почуття безпеки. Необхідна подальша робота для:

встановлення не меншої ефективності поточних втручань першої лінії, вивчення механізмів змін, встановлення оптимальних рівнів керівництва, вивчення економічної ефективності, вимірювання несприятливих подій та визначення предикторів ефективності та вибуття [743]. Існує також можливість використовувати технології для віддаленого моніторингу фізіологічних параметрів, мови та інших даних, які також можуть бути використані для алгоритмів машинного навчання для скринінгу, діагностики та ідентифікації показників прогресу лікування розладів психічного здоров'я [744, 745].

#### **5.4.3.2. Увага та когнітивна підготовка**

ПТСР пов'язаний з когнітивними порушеннями, особливо з постійною увагою та виконавчою функцією, які прогнозують розвиток ПТСР і погіршуються через це [746]. Цей двосторонній взаємозв'язок є багатограним та багатофакторним, що включає зміни SN та CEN, вплив хронічного стресу та внесок супутніх захворювань, таких як ЧМТ, хронічний біль, безсоння, ВДР та розлад вживання психоактивних речовин, а також вплив інтенсивних емоцій на виконавчі мережі [746, 747]. Когнітивна дисфункція призводить до поганих результатів, включаючи рольову функцію, і не розглядається в клінічних настановах. Варіабельність уваги стає потенційним нейрокогнітивним маркером психопатології, потенційно опосередкованим через емоційну дисрегуляцію [748], особливо для осіб з травмою, де це пов'язано зі ступенем симптомів травми [749].

Комп'ютеризовані та некомп'ютеризовані додаткові втручання, спрямовані на вторинну профілактику [750] та когнітивну реабілітацію ПТСР, знаходяться в стадії розробки для вирішення проблем таких дефіцитів, в тому числі для військового населення, де ЧМТ є поширеними, а військова підготовка підкреслює постійну пильність до загрози [751, 752]. Навчання контролю уваги, наприклад, нормалізує функцію уваги, орієнтуючись на коливання уваги до загроз та від них, які можуть лежати в основі гіперспостереження, уникнення та дисоціації [750]. Навчання контролю уваги використовує комбіновану програму для короткого відображення двох стимулів, одного загрозливого та одного нейтрального, за яким слідує зонд у місці трохи вище одного з двох стимулів. Програма вимірює упередженість уваги у людини на основі часу реакції на зонд і навчає людину більш рівномірно реагувати як на нейтральні, так і на загрозливі сигнали. Терапія контролю уваги, розроблена з контрольного стану в дослідженнях модифікації уважного упередження, яка допомагає тривожним пацієнтам відійти від загрози. Однак він виглядає принаймні як і, можливо, більш ефективним, ніж модифікація уважного упередження при ПТСР [750]. Існує необхідність персоналізувати такі втручання, враховуючи варіації того, що загрожує індивідуальним, контекстуальним змінним (наприклад, повторне входження в цивільне життя після залишення військової служби), чи є упередження уваги автоматичними або свідомими [753], а також вплив чутливості до загрози та накопичення травм з плином часу. Крім того, переконання в тому, що упередження уваги, пов'язані з ПТСР, відносно сприятливі для емоційних стимулів, підвищують можливість навчання впливу на маркування [201, 754].

#### **5.4.3.3. Віртуальна та доповнена реальність**

Терапія віртуальної реальності (VR) поєднує технологію з методами експозиції для збільшення емоційного залучення та протидії уникненню, що часто перешкоджає експоненційному лікуванню, часто використовуючи мультисенсорні сигнали, пов'язані з травмою, для забезпечення активації мережі пам'яті травми [755]. Попередники VR відносяться до найперших днів терапії ПТСР після Другої світової війни, коли експозиція була доповнена ігровими короткими фільмами або звуковими кліпами травматичних нагадувань, таких як сцени битв [756]. Технологічні досягнення дозволили комп'ютерне моделювання зображень, додавання сенсорних елементів (наприклад, вібрації, нюхових сигналів) [757, 758] та супутній фізіологічний моніторинг, який продемонстрував зниження фізіологічного гіперзбудження після експозиційного лікування [293, 294]. Терапія експозиції доповненої реальності (ARET) додає цифрові стимули, включаючи сигнали травми, до фізичного світу, що може підвищити емоційну активність [755]. Іншими словами, людина може бути присутньою в реальному світі одночасно з впливом стимулів, пов'язаних зі страхом. З іншого боку, терапія експозиції віртуальної реальності (VRET) є більш іммерсивною, оскільки людина залучається до своїх цифрових округлостей, або у формі гарнітури VR, або великих екранів дисплея (див. Eshuis et al., 2021 для огляду [759]). Долімінарні дослідження VRET є багатообіцяючими, у тому числі для лікування резистентного ПТСР, але існує нестача клінічних випробувань ARET. Дослідження віртуальної реальності були проведені серед цивільного та

військового населення, включаючи пілотні випробування для інтерперсональної травми, такі як MST [760]. Нові досягнення у віртуальній реальності включають використання аватарів [761] та дистанційну терапію [741].

#### **5.4.3.4. Мультиmodalна десенсибілізація та реконсолідація пам'яті за допомогою руху (3MDR)**

Мультиmodalна десенсибілізація та реконсолідація пам'яті за допомогою руху (3MDR) пропонує ще один новий підхід до лікування ПТСР та МТ. Психотерапевтичне втручання, засноване на експозиції, 3MDR включає ходьбу на біговій доріжці в персоналізованому, мультисенсорному, імерсивному середовищі віртуальної реальності та завдання подвійної уваги від EMDR [762]. 3MDR поєднує та персоналізує терапевтичні підходи для покращення залучення до терапії, прориву через постійне когнітивне уникнення, оптимізації збудження, взаємодії з мережами пам'яті травми та використання науки про зміцнення пам'яті [763, 764].

3MDR включає підготовчі, лікувальні та реконсолідаційні сеанси. Під час підготовчих сеансів пацієнти ідентифікують образи та музику, пов'язані з травматичними переживаннями. Під час кожного 90-хвилинного сеансу лікування учасник постійно ходить по біговій доріжці протягом 60 хвилин у середовищі віртуальної реальності, а терапевт «йде поруч». Протягом семи послідовних 3-5-хвилинних циклів за сеанс учасник описує кожне зображення. Виникаючі асоціації, фізичні відчуття та почуття ідентифікуються, проєктуються на зображення та повторюються вголос учасником. Далі слідує коротке завдання подвійної уваги EMDR. Після сьомого циклу учасник заспокоюється, а музика відтворюється, щоб допомогти із заземленням у теперішньому часі. Період підбиття підсумків та реконсолідації завершує сесію [762].

Початкові результати 3MDR, у тому числі з трьох рандомізованих контрольованих досліджень, є багатообіцяючими, зі значним поліпшенням симптомів ПТСР, депресії та тривоги, у тому числі у військових популяціях з резистентним до лікування ПТСР [618, 762, 765-767]. Коефіцієнт вибуття помітно низький. Повідомляється про великі розміри ефекту для ПТСР з подальшим поліпшенням до трьох місяців спостереження. Спочатку висока частота серцевих скорочень, частота дихання та показники дистресу знижувалися протягом терапії, що вказує на високу емоційну активність під час терапії [768]. Підвищення рівня кортизолу також асоціюється з відповіддю 3MDR, що може бути ключем до успішних результатів лікування [618, 765]. Поліпшення симптомів ІМ, емоційної регуляції [769], стійкості [762], функції, благополуччя та відносин, що зберігаються до 6 місяців після втручання, також повідомлялося. Результати узгоджуються з дослідженнями, що поєднують експозицію з впевненістю з фізичними вправами для сприяння утриманню вимірання (можливо, через збільшення вивільнення BDNF) [770, 771], показуючи, що фізичні вправи як покращують ПТСР, депресивні та тривожні симптоми [772, 773], так і збільшують дивергентне мислення [764]. Поточні дослідження в Нідерландах, Сполученому Королівстві, Сполучених Штатах та Канаді спрямовані на подальше вивчення основних механізмів 3MDR та його застосування з різними популяціями.

## **5.5. Психотерапія, посилена медикаментами**

### **5.5.1. Вступ**

Інтерес до психотерапії з використанням речовин, включаючи ліки та психоделіки, був особливо сильним; втручання, досліджені для посилення TFP або завдань впливу, включають кортизол та кортикостероїди [774], D-циклосерин (DCS), метиленовий синій, окситоцин та йохімбін [775-777]. Найпершими речовинами, що використовувалися для посилення терапії, були барбітурати,

які використовуються для полегшення емоційної обробки під час терапії після Другої світової війни [756]. Обґрунтування фармакологічно розширеної психотерапії включає зменшення симпатичної надмірної активності, полегшення процесів згасання страху або реконсолідації пам'яті, поліпшення доступу до травматичних спогадів та протистояння їм та сприяння катарсису [756]. Пізніші механізми, які рекламуються як залучені до MDMA та психоделічної психотерапії (обговорюється в розділі 5.6 «Психоделічна психотерапія»), включають посилення довіри та терапевтичного альянсу, терапевтичну дисоціацію (надання доступу до точки зору третьої особи або конкретних его-станів), посилення нейропластичності, зміну зв'язку з мозком та зміну ідентичності [778]. Цей розділ буде зосереджений на DCS, гідрокортизоні, окситоцині, морфіні

та пропранололі, які були досліджені найбільше в цій області, перш ніж обговорювати психоделічну психотерапію.

### ***5.5.2. Психотерапія, доповнена D-циклосерином***

Однією з ранніх фармакологічних спроб посилити TFP був DCS, антибіотик, який діє як агоніст NMDA-рецепторів і сприяє вивченню вмирання у тварин. Блокування NMDA-рецептора погіршує утримання екстинкції, тоді як посилення функціонування NMDA-рецептора полегшує згасання страху [779, 780]. Однак підтипи рецепторів NMDA диференційно розподілені по всій центральній нервовій системі і відіграють роль як у формуванні, так і в підкріпленні реакцій страху, а також згасанні страху [781, 782]. Підрозділ 2A іонотропного рецептора глутамату (NMDA) (GluN2A) може брати участь у початковому формуванні та стабілізації реакції страху, тоді як рецептори GluN2B та GluN2C беруть участь у згасанні реакцій страху. Було виявлено, що D-циклосерин посилює згасання страху під час завдань впливу як у тварин, так і у людей. Доклінічні дані також свідчать про те, що рецептори NMDA NR2B беруть участь у реконсолідації пам'яті після відкликання травматичної пам'яті, і тому DCS може збільшити лабілізацію старих травматичних спогадів [783]. D-циклосерин як додаткове лікування ПТСР без психотерапії дало невтішні результати [784], але було сподівання, що завдяки підвищенню активності NMDA вплив психотерапії на згасання страху може бути посилений [785], а підвищена нейропластичність сприятиме довгостроковим успіхам терапії. Початкові результати були багатообіцяючими, але в цілому результати були неоднозначними, з ефектами, починаючи від більш швидкого усунення симптомів, відсутності впливу і навіть шкідливих наслідків [784, 786]. Одним винятком може бути PE: DCS, що вводиться до того, як буде виявлено PE, значно знижує показники симптомів ПТСР та помірно знижує показник вибуття, порівняно з однією PE [787]. Таким чином, приймачі NMDA та їх взаємодії є складними і вимагають повної активації коагоністів гліцину та глутамату. Робота в цій області триває з іншими активними агентами NMDA, що тестуються, включаючи кетамін, який є антагоністом NMDA, а не агоністом (як обговорюється в 5.3.3 та 5.6.2) [784]. Також була досліджена доклінічна робота з комбінування DCS з мідазоламом, при цьому DCS реанімує довгострокову пам'ять страху, щоб її реконсолідацію можна було блокувати мідазоламом [788]. Ці втручання можуть поєднуватися зі стратегіями збільшення помилки прогнозування при відкликанні, для подальшої оптимізації ефекту реконсолідації пам'яті. Знову ж таки, контекст має значення, як і порядок та терміни багатокомпонентних втручань.

### ***5.5.3. Психотерапія, доповнена гідрокортизоном***

Експозиційна терапія за допомогою гідрокортизоном була розроблена на основі доклінічних та клінічних досліджень, які показали, що кортикостероїди можуть сприяти згасанню страху [789-791]. Докази РКД при ПТСР, пов'язаному з бойовими діями, демонструють, що учасники, яким вводили внутрішньовенно гідрокортизон і яких попросили описати їхню травму, продемонстрували більше поліпшення симптомів, пов'язаних з ПТСР, через тиждень, але не через один місяць спостереження [790]. Ці автори повторили дослідження з 54 ветеранами та багаторазовим введенням дексаметазону (чотири рази на тиждень), із завданням реактивації пам'яті про травму. Спостерігалось більше, але недовговічне зменшення симптомів ПТСР через один та три місяці [776]. В іншому РКД пероральний прийом гідрокортизону в дозі 30 мг перед сеансами PE з третього до десятого допоміг зменшити симптоми ПТСР та показник вибуття порівняно з плацебо-підсиленою психотерапією [792]. Хоча дані обмежені, терапія з використанням гідрокортизону може бути багатообіцяючою [500].

### ***5.5.4. Психотерапія, доповнена окситоцином***

Підсилення психотерапії окситоцином теоретично є корисним, враховуючи просоціальні та анксиолітичні ефекти окситоцину, а отже, потенціал для поліпшення терапевтичного альянсу та готовність брати участь у лікуванні травм. Окситоцин пов'язаний зі зміненими процесами емоційної регуляції через модуляцію функціонального зв'язку між ПФК та мигдалиною, тим самим впливаючи на згасання страху. У здорових учасників група, що отримувала окситоцин, продемонструвала підвищене полегшене згасання страху [793]. У

пацієнок з ПТСР інтраназальний окситоцин (24 МО), прийнятий за 50 хвилин до зміни сценарію травми, був пов'язаний зі зменшенням спровокованих тотальних симптомів ПТСР порівняно з контролем [794]. Однак більш пізні дослідження були невтішними, включаючи подвійне сліпе РКД PE з окситоцином [500, 795].

### **5.5.5. Психотерапія, доповнена пропранололом**

Пропранолол, бета-адренергічний антагоніст, був використаний не тільки для додаткового лікування ПТСР, але і для посилення психотерапії ПТСР. Пропранолол пов'язаний зі зменшенням симптомів ПТСР в рамках експериментальних парадигм реактивації короткої пам'яті [796], що узгоджується з теорією реконсолідації пам'яті, що вилучення пам'яті за певних умов призводить до її лабілізації та повторного зберігання, яке може бути порушене препаратами [205]. Мета-аналіз втручань пропранололу для порушення пам'яті травми при ПТСР проаналізував сім досліджень, в яких повідомлялося про зміну симптомів ПТСР, та три дослідження про вплив пропранололу на фізіологічні відповіді. Загалом, результати показали, що пропранолол не демонстрував сприятливого впливу на симптоми ПТСР, провідність шкіри або відповідь електроміографії, але зменшував частоту серцевих скорочень після повторного виклику пам'яті про травму порівняно з плацебо. Однак автори посилалися на гетерогенез, варіабельність дозування пропранололу та неадекватні розміри вибірки як обмеження поточних доказів [451]. Враховуючи нові докази складності процесів реконсолідації пам'яті, такі як важливість помилки прогнозування, їх, можливо, доведеться розглянути в майбутніх дослідженнях.

## **5.6. Психотерапія за допомогою психоделічних речовин**

Психоделічна психотерапія є, мабуть, найновішою та найпопулярнішою з потенційних втручань ПТСР,

хоча вона має довгу історію, з корінням в ритуальних та релігійних контекстах протягом тисячоліть у різних культурах. Перерване криміналізацією в 1980-х роках, клінічне дослідження їх медичного використання датується 1950-ми роками. Позитивні результати для психотерапії з використанням МДМА при ПТСР та псилоцибіну при лікувально-резистентному ВДР викликали новий інтерес. Знову ж таки, технологічні та концептуальні досягнення в дослідженнях ПТСР та мозку дозволяють почати розуміти потенційну силу поєднання цих сполук з психотерапією та їх мультимодальні ефекти у всьому мозку. Ці ліки, в широкому сенсі, включають традиційні психоделіки, такі як агоністи серотонінового рецептора 2A (5-HT<sub>2A</sub>), діетиламід лізергінової кислоти (LSD) [797], псилоцибін, що міститься в "чарівних грибах", та N, N-диметилтриптамін (DMT), активний інгредієнт аяхуаски, ентактогени, такі як MDMA, та інші речовини, такі як кетамін, з галюциногенними або емпатогенними властивостями [798-800].

Кілька потенційно трансдіагностичних механізмів представлені на декількох рівнях аналізу, від фармакологічних до культурних, які були розглянуті в іншому місці [801]. Психоделіки впливають на широкий спектр нейромедіаторних систем, діють як нейропластичні, імунотулюючі та протизапальні сполуки та впливають на мозкові схеми, що беруть участь у самоаналізі, самореферентному мисленні, обмеженнях мислення та почутті довіри, зв'язку та пристрасті людини до себе та інших [799, 801, 802]. Специфічні для ПТСР, психоделіки можуть знижувати активність мигдалини, змінювати функціональну зв'язок мозку, порушувати СПРМ та сприяти нейропластичності за рахунок збільшення продукції BDNF та протизапальних процесів [778, 801]. Крім того, ці зв'язки викликають змінений стан свідомості, який дозволяє підвищити самосвідомість і переживання емоцій і відчуттів, а також конфронтацію з раніше уникнутим і несвідомим матеріалом. Може виникнути терапевтична дисоціація, особливо для кетаміну, яка дозволяє більшу здатність до ефективного прийому та відчуття тривалих невиражених емоцій, що часто призводить до створення нового сенсу. Можуть виникати містичні переживання, залежно від речовини та дози, які пов'язані з самоспівчуттям та позитивним клінічним результатом [803-807]. Згідно зі сподіваннями, початкові результати свідчать про те, що ці унікальні речовини, що «проявляють свідомість», можуть бути корисними для уникнення, узагальненого почуття загрози, моральної травми, жорсткої травми та сором'язливих когніцій, відключення та пов'язаних змін самоідентифікації, які часто ускладнюють ПТСР. Хоча один досвід може невилікувати ПТСР, ці часто трансформаційні переживання в поєднанні з психотерапією можуть відкрити двері для відновлення та посттравматичного росту [806, 807]. Поточний інтерес до ПТСР зосереджений на МДМА, кетаміні, ЛСД та псилоцибіні, які будуть обговорюватися в наступних розділах (див. також Krediet et al., 2020 [778]). Майбутні

дослідження нових сполук на основі модифікацій цих агентів, створених для поліпшення переносимості, оптимізації тривалості дії та підвищення ефективності [808]. Однак слід підкреслити, що все це відбувається в контексті відносин, які можуть або посилити, або саботувати ці ефекти. Налаштування та обстановка (контекст терапії, навколишнє середовище, намір та терапевтичні відносини) залишаються невід'ємною частиною результатів.

### **5.6.1. Психотерапія за допомогою МДМА**

Психотерапія з використанням метилендіокси-метиламфетаміну (МДМА) (МАР) наразі є найбільш підтримуваним підходом психотерапії з використанням психоделіків при ПТСР [809]. Технічно не будучи класичним психоделіком, МДМА є ентактогеном або "емпатогеном", який підвищує почуття зв'язку та довіри людини до інших, з м'якими психоделічними властивостями [810, 811]. Однак його часто підводять під парасольку психоделічної психотерапії, враховуючи його здатність змінювати свідомість.

Спочатку використовували для полегшення терапії в 1970-х роках, поки вони не були заборонені в 1980-х роках, дослідження психотерапії, посилені MDMA, були відроджені роботою Мультидисциплінарної асоціації психоделічних досліджень (MAPS) [802]. MAPS розробив протокол лікування, що підкреслює внутрішньо спрямований підхід, який також включає стратегії з терапії трансперсональних, соматичних та внутрішніх сімейних систем, і який розглядає кожну людину як таку, що має природну тенденцію рухатися до зцілення, враховуючи сприятливі умови [812]. MAPS провела клінічні випробування 2 та 3 фаз [813, 814], що призвело до визначення FDA MDMA як проривної терапії ПТСР. Лікування МАР включає три етапи: підготовчі сесії, сесії з експериментальної медицини та інтеграцію. Підготовка включає в себе побудову взаєморозуміння, оцінку, створення почуття безпеки, психоосвіту та налаштування намірів. Дві-три експериментальні сесії слідує за MDMA за підтримки терапевта. Доза MDMA коливається від низької дози (від 25 мг до 40 мг) до повної дози (від 100 мг до 125 мг) [813-817]. Під час сеансів MDMA терапевт дотримується «внутрішньо спрямованої» моделі, за допомогою якої учасники зосереджуються на тому, щоб помітити та дозволити своєму внутрішньому досвіду розгортатися, часто носячи відтінки очей та слухаючи музику, з періодами взаємодії з терапевтом. Сесії інтеграції слідує за кожною сесією MDMA, під час якої терапевт та пацієнт досліджують сесію MDMA, її значення та те, як включити розуміння в повсякденне життя [812]. Одним винятком з цієї моделі є відкрите пілотне дослідження з використанням когнітивно-поведінкової спільної терапії за допомогою MDMA з шістьма парами, в яких один партнер мав ПТСР. Це включало 15-сесійний протокол когнітивно-поведінкової спільної терапії та два сеанси MDMA, в яких брали участь обидва партнери [818].

Типові ефекти MDMA в поєднанні з психотерапією включають підвищену здатність отримувати доступ та обробляти больові або негативні емоції, підвищену довіру та емпатію, посилене відчуття зв'язку з собою та іншими, а також поліпшення діапазону позитивних емоцій [811, 819]. Біохімічно MDMA збільшує вивільнення серотоніну, дофаміну, норадреналіну, окситоцину, кортизолу, пролактину та вазопресину [820-822], які впливають на пізнання, настрої та сприйняття. Рецепторні функції включають агонізм на рецепторах 5HT1A та 5HT2A, а також блокаду переносників SERT, NET, DAT та VMAT2 [205, 799]. Норадреналін та кортизол можуть посилити збудження, необхідне для покращення навчання згасання страху, тоді як зниження активації мигдалини та підвищена активність vmPFC можуть дозволити керувати складними переживаннями у терпимий спосіб [822, 823]. Ці ефекти також підвищують когнітивну гнучкість [811] та позитивні реакції на емоції, а також покращують соціальні взаємодії [824, 825]. Вивільнення окситоцину може бути пов'язане з підвищеним співчуттям до себе, міжособистісним зв'язком, емпатією та відчуттям підвищеної близькості в терапевтичному кабінеті [778, 799, 811]. Припускається, що позитивний стан, викликаний MDMA під час обробки травми, може призвести до невідповідності між позитивними емоціями, що виникають під час МАР, і очікуванням нестерпних негативних емоцій при згадуванні травматичного спогаду. Також може бути буферизація сорому, оскільки MDMA сприяє самоспівчуттю та самозв'язку, руйнуючи ще один бар'єр для перегляду минулих травм. Таким чином, ці переживання можуть дозволити пам'яті "оновитися" після реконсолідації [206, 826], що призводить до згасання страху та зменшення симптомів ПТСР [827]. Може слідувати посттравматичний ріст, що складається з позитивних змін у самосприйнятті, міжособистісних відносинах або філософії життя [828]. Цікаво, що на збільшення довіри, а не емпатії, пов'язане з MDMA, можуть впливати загальні генетичні варіанти гена рецептора окситоцину [829], що вказує на міжіндивідуальні змінні, які ще належить виявити.

Поточна література, що підтверджує МАР як безпечне, добре переносиме та ефективне лікування ПТСР, включаючи резистентне до лікування захворювання, включає відкриті дослідження, шість невеликих досліджень фази 2 та одне рандомізоване контрольоване дослідження фази 3, що охоплює як цивільне, так і військове населення. Системні огляди [542, 830-832] повідомляють про високий рівень клінічної відповіді та ремісії та великий розмір ефекту для зменшення симптомів ПТСР та депресії. Також повідомлялося про поліпшення за шкалою інвалідності Шихана [813] та якістю сну [833]. Повідомлялося, що якість дослідження є помірною [542, 830]. Продемонстровано реакцію на дозу, а також високі показники відповіді у групах «плацебо», які проходять високоякісну психотерапію без МДМА [815, 816, 834]. Побічні дії, про які повідомлялося, включали поганий настрій, нудоту та стискання щелепи під час сеансів, а також відсутність апетиту [832]. Що важливо, не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів або нейрокогнітивних ефектів, пов'язаних з лікарськими засобами, і є повідомлення про тривалі поліпшення протягом шести років [835, 836]. Загалом, систематичні огляди обсерваційних досліджень та РКД [542, 834] вказують на підтримку МАР для ПТСР, з подальшими великими випробуваннями, необхідними для підтвердження цих висновків та дослідження впливу поєднання інших психотерапевтичних втручань.

### **5.6.2. Психотерапія з використанням кетаміну**

Хоча більшість даних про кетамін як лікування ПТСР є окремим фармакологічним втручанням, деякі докази вказують на те, що терапія з допомогою кетаміну також може бути корисною. Глутаматергічна система [837] бере участь у формуванні травматичної пам'яті, посередництві реакції на стрес та патофізіології ПТСР [543, 546, 838], як обговорювалося раніше. Кетамін також може змінити індуковане стресом зниження синаптичної щільності та складності ПФК та гіпокампу у тварин [839]. Одноразова низька доза кетаміну, введена при виявленні страху у мавп, зменшила контекстну пам'ять страху та послабила нейрогенез у гіпокампі [840]. Це важливі висновки для розгляду кетаміну як потенційного кандидата для націлювання на травматичні спогади при ПТСР. Як і психоделіки, кетамін пов'язаний зі змінами в DMN та поліпшенням депресивних симптомів, з додатковими антисуїцидальними ефектами [841]. Психотерапія з використанням кетаміну також може мати помітні дисоціативні властивості. При низьких дозах може виникати відчуття відокремленості від тілесних процесів, з підвищеною здатністю спостерігати психічні переживання без жорсткого захисту. Більш високі дози пов'язані з набагато більшим відділенням від звичайних психічних станів та усвідомленням реальності "тут і зараз". Може бути сильніше відчуття безтілесності і більше зосередження на внутрішньому досвіді, часто з містичними або архетипними темами [778, 807, 842]. Цей досвід можна розібрати з терапевтом під час сеансів інтеграції.

Перспективною є рання робота з використанням психотерапії за допомогою кетаміну при ПТСР. Техніко-економічне обґрунтування з використанням трьох щотижневих внутрішньовенних сеансів кетаміну (0,5 мг/кг) для збільшення 10-тижневого втручання з РЕ у ветеранів з ПТСР було позитивним [547]. Хоча лише 10 учасників завершили дослідження, як ПТСР, так і депресивні симптоми зменшилися від початкового рівня до кінця лікування. Після контролю показників депресії відмінності в загальних симптомах ПТСР та підшкалах уникнення залишалися значущими [547]. Необхідні дослідження, в яких порівнюють лише кетамін з кетамін-психотерапією.

### **5.6.3. ЛСД, псилоцибін та інші психоделіки**

Класичні психоделіки, такі як діетиламід лізергінової кислоти (LSD), псилоцибін (4-фосфорлокси-N, N-диметилтриптамін) та N, N-диметилтриптамін (DMT) [799, 801, 843], відомі тим, що викликають психосенсорні зміни, такі як зорові галюцинації, які, як вважають, виникають через агонізм 5-HT<sub>2A</sub> у зоровій та асоціативній корі. Однак ці сполуки мають широкий спектр когнітивних, настроєвих та перцептивних ефектів, що пояснюються не тільки агонізмом 5-HT<sub>2</sub>, але й їхнім впливом на інші серотонінергічні, дофамінергічні та інші рецептори, які можуть впливати на чутливість до винагороди та стресу [801], а також на подальші ефекти для збільшення глутамату в ПФК та нейропластичності за рахунок підвищення НФГМ [801, 844, 845]. Псилоцибін та ЛСД є агоністами рецепторів 5HT<sub>1A</sub> та 5HT<sub>2C</sub>. ЛСД та 2,5-диметокси-4-йодоамфетамін (doI), ще один класичний психоделік, також збільшують вивільнення окситоцину, що пов'язано з підвищеною емпатією, зв'язністю та комунікабельністю. Як аяхуаска, яка містить ДМТ, так і ЛСД мають агоністичну активність при

прийомі D1, тоді як ЛСД має ширший вплив на прийом D2 і D4. Аяхуаска також має агоністичну дію на рецептори, асоційовані зі слідовими амінами (TAAR1), та сигма (? 1) рецепторами. Деякі автори припустили, що класичні психоделіки порушують мережі, що беруть участь у кортикальному контролі, збільшуючи функціональні зв'язки між областями мозку, які зазвичай не пов'язані, і вивільняючи звичайні інгібуючі петлі зворотного зв'язку, що запобігають перевантаженню усвідомленням сенсорної, інтероцептивної та іншої інформації, що призводить до змін у сприйнятті реальності. Цей досвід може включати містичні або змінюючі життя трансцендентні переживання [806], навіть розчинення его, де межі себе та інших розмиті, і може бути відчуття єдності [843, 846-848]. Таким чином, у поєднанні з доступом до травматичного досвіду ці аспекти можуть бути інтегровані в травматичну мережу пам'яті, так що вона зберігається з новим емоційним значенням [849].

Історичні, доклінічні та попередні дані про людину надають підтримку для подальшого дослідження аяхуаски, ЛСД та псилоцибіну при ПТСР. ЛСД використовувався в Нідерландах психіатром Яном Бастиансом для тих, хто пережив синдром KZ [850, 851]. Відомий випадок лікування ЛСД був описаний Єхіелем де Нуром, що пережив Освенцім і подолав свою провину потерпілого за допомогою цього методу [852]. Було встановлено, що аяуаска, яка протягом тисячоліть використовувалася в церемоніальних практиках духовної медицини в Амазонії, має антидепресивну дію, посилює зменшення страху [853, 854] та зменшує внутрішню реактивність [855]. Це пов'язано з маркерами усвідомленості та психологічної гнучкості [855], такими як творче дайверське мислення [856] та підвищений самоаналіз [857]. Опитування ветеранів Сил спеціальних операцій повідомляють про зменшення ретроспективних самозвітів про суїцидальні думки та симптоми ПТСР та тривоги [805, 858].

ЛСД, який використовується в психотерапії з 1950-х років [802], має важливу історію, але не існує рандомізованих контрольованих досліджень ПТСР, ймовірно, частково пов'язаних з пізнім встановленням поточного діагнозу ПТСР у 1980 році та зміною стандартів доказів. Доклінічні дані та дані *in vivo* свідчать про те, що ЛСД пов'язаний з підвищеною нейропластичністю, підвищеним рівнем НФГМ у плазмі крові, зниженою реактивністю мигдалини, посиленою екстинкцією страху, зміненою сенсомоторною синхронізацією, емпатогенними ефектами, повторним занепокоєнням та підвищеною якістю життя [859-861].

Хоча ЛСД має довшу історію клінічного застосування, нинішній інтерес до ПТСР є найсильнішим для псилоцибіну. Хоча наразі не існує публічних випробувань псилоцибіну для лікування ПТСР, випробування наразі тривають. Інтерес до псилоцибіну та його активного метаболіту псилоцину був викликаний дослідженнями, що свідчать про позитивні результати при дистресі в кінці життя та стійкому до лікування ВДР [810]. Крім того, психоделічні ефекти псилоцибіну та підвищена здатність до самоаналізу, як правило, тривають від 3 до 6 годин, що коротше, ніж ЛСД, і краще підходить для клінічного застосування. Як і інші психоделіки, псилоцибін пов'язаний зі зниженою реактивністю амігдаліну під час обробки емоцій [542, 862]. Псилоцибін перериває звичні негативні моделі мислення та сприяє творчому, діалектичному мисленню, де можна розглянути кілька аспектів. Крім того, псилоцибін був пов'язаний з більшим зв'язком як з емоційним, так і з соматичним чуттєвим сприйняттям, можливо, дозволяючи більш інтегровану експериментальну обробку матеріалу, якого уникали, або дисоційованого матеріалу, часто з прийняттям, самоспівчуттям [863] та емоційною емпатією [864], що рідко зустрічається при хронічному ПТСР. Вважається, що це пов'язано з потенціалом псилоцибіну змінювати мережі режиму за замовчуванням [865, 866] та посилювати зв'язок між безліччю областей мозку, включаючи соматосенсорні області [867], а також посилювати серотонінергічну та дофамінергічну трансмісію, що може допомогти модулювати негативні емоції [778, 799, 801]. Окрім сприяння зникненню страху, псилоцибін обіцяє забезпечити більш глибокий психологічний зсув, прикриваючи загартовані когнітивні спотворення, засновані на травмах, які порушують ідентичність та відключають страждаючих від себе та світу. Теоретично це може бути корисним у випадку моральної шкоди. Крім того, як і кетамін, псилоцибін, як було показано, запускає нейропластичність [844], потенційно стимулюючи згасання спогаду через збільшення нейрогенезу гіпокампа [868], зворотні префронтальні зміни, викликані стресом [869] і забезпечує вікно для посилення розуміння, що впливає з психотерапії, яке повинно бути консолідоване шляхом довгострокового потенціювання.

У наступному розділі будуть розглянуті інші втручання, що впливають на неврологічні механізми: нейромодуляція та блокада нервів.

## **5.7. Розвиток орієнтації на мозок та нерви: нейромодуляція та нервова блокада**

Нейромодуляція у формі електросудомної терапії (ЕКТ) була одним з перших ефективних соматичних психіатричних методів лікування. Використання інвазивних та неінвазивних нейромодуляторів для лікування неврологічних та психіатричних розладів за останні роки зростає в геометричній прогресії. Прогрес у розумінні змінених нейроконтурів при ПТСР, таких як паттерни активації в ПФК, передній поясній кістці та лімбічній системі, призвів до потенційних цілей для технологій нейромодуляції. Ці технології включають глибоку стимуляцію мозку (ГСМ), терапію індукції судом, таку як ЕШТ та терапія низькоамплітудних судом (LAP-ST), повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію (rTMS), транскраніальну стимуляцію постійним струмом (tDCS) та інші методи лікування, такі як нейророзворотний зв'язок, стимуляція блукаючого нерва та зоряна гангліонна блокада.

### **5.7.1. Глибока стимуляція мозку та електросудомна терапія**

Глибока стимуляція мозку (ГСМ) має теоретичну підтримку на тваринних моделях та в декількох повідомленнях про випадки, з розміщенням електрода в мигдалині або в мПФК та нескінченному пучку [870]. Однак це вимагає нейрохірургічного місця генератора електричного імпульсу безпосередньо в мозок, що обмежує його використання та залучення до клінічних випробувань. ЕКТ, з іншого боку, має довгу історію і залишається важливим інструментом в психіатрії, зазвичай використовується для важкого пригнічення. Це пов'язано з підвищеним вивільненням нейротрансмітерів та нейропластичністю, опосередкованим через підвищення регуляції НФГМ. Одні невеликі проспективне РКД та відкрите дослідження підтримують його використання при резистентному до лікування ПТСР [871], на додаток до двох ретроспективних досліджень при коморбідному ПТСР та ВДР [872]. Однак його використання обмежене когнітивними побічними ефектами, вартістю, ризиком загальної анестезії, доступом та стигмою. Низькоамплітудна терапія судом (LAP-ST) використовує помітно нижчі амплітудні електричні імпульси для індукції судом, що обмежує глибину струму до кортикальних областей, таких як ПФК, і, отже, зменшує когнітивні побічні ефекти, пов'язані з ураженням гіпокампу. Було опубліковано невелике дослідження LAP-ST, що підтверджує концепцію, порівняно з правою односторонньою електрошоковою терапією, що демонструє перспективність [873]. Неінвазивні технології представляють особливий інтерес для ПТСР, включаючи повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію (rTMS) та транскраніальну стимуляцію постійним струмом (tDCS), враховуючи менший ризик побічних ефектів. Наразі найбільш розвинена література щодо rTMS та tDCS, яка буде розглянута в наступних розділах.

### **5.7.2. Повторна транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS)**

Повторна транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) – це добре переносима, неінвазивна терапія стимуляції мозку, часто використовується при ВДР. rTMS передбачає короткочасне проходження магнітного поля через шкіру голови та череп у певних місцях, що змінює основну кортикальну та підкоркову активність у певних мережах мозку. Високочастотна (CH) стимуляція (>5 Гц) зазвичай підвищує кортикальну збудливість або стимулює ділянку мозку, тоді як низькочастотна (НЧ) стимуляція ( $\leq 1$  Гц) зменшує кортикальну збудливість [874]. Багатократні систематичні огляди rTMS показали позитивні результати, з великими розмірами ефекту, для зменшення основних ПТСР та депресивних симптомів, у тому числі для посилення лікування ПТСР, пов'язаного з військовими. Однак невеликі розміри вибірки, методологічна неоднорідність та прогалини щодо оптимальної дози, розташування мозку та довгострокових результатів вказують на необхідність подальшого дослідження [875–878]. Обидва праві dlPFC, ліві dlPFC та інші цілі виявляються однаково ефективними [876, 877], хоча нещодавні аналізи вказують на більш високий розмір ефекту для HF rTMS, порівняно з LF TMS, як для ПТСР, так і для депресивних симптомів. Більша кількість сеансів (більше 19) і

більші дози лікування не були пов'язані з більш сильним ефектом лікування і можуть бути контрпродуктивними [876]. Кілька досліджень перевіряють довговічність ефекту протягом двох-чотирьох тижнів [877]. Однак в одному дослідженні було перевірено довгострокові ефекти інтермітуючої стимуляції тета-сплеску (iTBS) для ПТСР, виявивши клінічно значуще поліпшення симптомів ПТСР до року після лікування [879]. rTMS також використовувалася для посилення ТФР та інших нефармакологічних втручань. Наприклад, rTMS, орієнтована на вентромедіальну та дорсолатеральну ПФС, вважається актуальною для навчання зникненню та використовувалася в невеликих пілотних випробуваннях для збільшення СРТ [880] або втручань на основі впливу [881–883]. Результати є занадто попередніми, щоб робити висновки, хоча rTMS, що дається безпосередньо перед СРТ у ветеранів бойових дій за допомогою правої стимуляції dlPFC (110% МТ, 1 Гц безперервно протягом 30 хвилин, 1800 імпульсів/лікування), що призвело до поліпшення зменшення симптомів ПТСР, які зберігалися до шести місяців; це дослідження мало високий рівень вибуття [880].

Успіх гетерогенних протоколів rTMS можна пояснити широкими аспектами ПТСР. Попередні дані показують активацію правої півкулі під час тривожного збудження та симптомів ПТСР під час обробки інформації про травму [877], відповідно до переваги правої префронтальної rTMS для зменшення симптомів тривоги та ПТСР [878]. Те, що як права, так і ліва ТМС, а також стимуляція HF та LF є ефективними, пояснюється можливістю того, що різні протоколи ТМС спрямовані на різні симптоми або неврологічні механізми, що лежать в основі ПТСР. Стимуляція правої dlPFC була пов'язана з більшим зменшенням основних симптомів ПТСР [878, 884], можливо, шляхом збудження НРА і, отже, зменшення активації мигдалини [885], або шляхом інгібування мозолистого тіла [886], тоді як стимуляція лівої dlPFC, як правило, покращує симпатію настрою [884]. Можуть бути залучені зміни всередині та між мережами, такими як DMN, SN та CEN [876, 877], що підвищує захоплюючі можливості для індивідуалізації лікування. Наприклад, деякі автори припустили, що відносна тяжкість симптомів у пацієнтів з коморбідним ПТСР та ВДР може визначати рішення про застосування протоколу стимуляції ліворуч або праворуч [877].

### **5.7.3. Транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS)**

Транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) для лікування ПТСР знаходиться в зародковому стані. tDCS призводить до суб-порогових зсувів потенціалів мембран спокою шляхом застосування постійних струмів через електроди шкіри голови над цільовими ділянками кори [887]. Анодальний tDCS збільшує збудливість кори, тоді як катодний tDCS зменшує її. Його низька вартість, простота використання, портативність та хороший профіль безпеки створюють практичні переваги перед іншими технологіями нейромодуляції. Одна потенційна мішень включає посилення інгібуючого контролю активності мигдалини [877]. Позитивні дослідження тривожних розладів та депресії, а також два дослідження ПТСР зі стимуляцією dlPFC вказують на потенціал ПТСР [877, 888]. В одному дослідженні використовували tDCS у поєднанні з тренуванням робочої пам'яті та отримали покращення продуктивності [889]; інше включало парадигму кондиціонування страху та показало, що tDCS сприяє консолідації пам'яті про вмирання [889]. Пілотне дослідження ветеранів, які отримували вплив віртуальної реальності з tDCS або без нього, було пов'язане з більшим зниженням фізіологічного збудження [890].

### **5.7.4. Стимуляція блукаючого, трійчастого та слухового нервів**

Відповідно до моделі алоstaticного навантаження ПТСР, такі технології, як неінвазивна транскутанна стимуляція шийки матки (tcVNS), стимуляція трійчастого нерва (TNS) та стимуляція акустичного нерва [680, 872], спрямовані на дисрегуляцію вегетативної нервової системи, яка, як вважається, розвивається від хронічного стресу. Вегетативна нервова система дозволяє двонаправлену комунікацію та координацію між мозком та периферичною фізіологією, а зміна її функції може мати широкі системні ефекти [680]. Вважається,

що пов'язане з травмою симпатичне гіперзбудження включає дезадаптивну активність правої скроневої частки, тоді як унікаючі та дисоціативні ознаки були концептуалізовані як дорсовагальні парасимпатичні реакції «заморожування», керовані лівою скроневою часткою [680]. Стимуляція блукаючого нерва, яка, як було продемонстровано, є ефективною при депресії, стимулює висхідні волокна в блукаючому нерві. Електрична стимуляція поширюється на ядро tractus solitarius у стовбурі головного мозку, яке взаємопов'язане з таламусом, гіпоталамусом, мигдалиною, локусом coeruleus, ядрами parhè, ретикулярною активуючою системою, лімбічним переднім мозком, ACC та острівцем, з подальшою активацією медіальної темпоральної частки та PFC. Електроди VNS можуть бути хірургічно імплантовані та обернуті навколо шийного блукаючого нерва або підшкірно до вушної гілки вуха [872]. Генератор імпульсів подає струм, подібний до DBS, який, як повідомлялося, зменшує симпатичну реактивність [891], полегшує згасання та запобігає відновленню умовного страху у тваринних моделях [892]. Стимуляція трійчастого нерва (TNS) також використовує шкірну стимуляцію аферентних черепних нервових волокон, які проєктуються на стовбур мозку, лімбічну систему та кору, також через ядро tractus solitarius. Невелика стимуляція електричним струмом використовується вночі, з електродами, прикріпленими до чола [872].

Стимуляція блукаючого, трійчастого та слухового нервів має обмежені клінічні докази, що підтверджують її використання в даний час. Повідомлялося, що транскутанна стимуляція шийного (шиї) блукаючого нерва (tcVNS) змінює активацію мозку під час сценаріїв травми в областях, що вказують на зворотну зміну змін, що спостерігаються при ПТСР, що узгоджується з поліпшенням вегетативного контролю. Активація головного мозку була підвищена в двосторонній лобовій і скроневої частках, лівому гіпокампі, задній поясній, передній поясній (дорзальній і прегенуальній) і правій постцентральної звинині. Більші дезактивації спостерігалися у двосторонніх лобних та тім'яних частках та лівому таламусі, що узгоджується з доведеним вегетативним контролем [893]. Було висунуто гіпотезу, що tcVNS знижує нейронну реактивність на емоційний стресовий фактор у лімбічних та інших областях мозку, що беруть участь у стресі, а зміни при повторних впливах свідчать про перехід до когнітивної обробки емоційної події [891]. Існують два невеликі, позитивні відкриті дослідження, загальною кількістю 17 пацієнтів, які підтримують використання TNS для лікування ПТСР у поєднанні з фармакотерапією [894, 895]. Також була розроблена нейротехнологія акустичної стимуляції замкнутого циклу з опублікованим пілотним дослідженням, в якому повідомлялося про поліпшення депресії, тривожності та посттравматичних симптомів, ВСР, чутливості до барорефлексу та показників запалення у військовій вибірці [680].

### **5.7.5. Нейронний зворотний зв'язок**

Нейронний зворотний зв'язок - це неінвазивне лікування, яке може використовувати функціональну технологію нейровізуалізації в режимі реального часу, таку як електроенцефалографія (ЕЕГ) або функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ), для навчання мозку саморегуляції за допомогою форми біологічного зворотного зв'язку [896]. Електроди розміщуються на голові людини і підключаються до комп'ютерного монітора з встановленим програмним забезпеченням ЕЕГ. Протокол вибирається на основі конкретних амплітуд та/або частот електрофізіологічної активності особи. ЕЕГ надсилає інформацію програмному забезпеченню нейронного зворотного зв'язку, яке забезпечує індивідуальний зворотний зв'язок, у вигляді аудіо або візуальних стимулів. Це може бути відеогра, наприклад, яку людина контролює, коли людина змінює ритми мозку, щоб вплинути на дисплей на екрані. Нейронний зворотний зв'язок ЕЕГ в даний час є клінічно доцільним в умовах громадської практики і був оцінений для монотерапії або додаткової терапії ПТСР.

Огляд нейронного зворотного зв'язку для ПТСР опублікований в іншому місці [897]. Хоча початкові дослідження були невеликими та неоднорідними, результати є багатообіцяючими для зменшення симптомів ПТСР, тривоги, емоційної дисрегуляції та деперсоналізації/дереалізації, а деякі дослідження повідомляють про середній та великий розмір ефекту для ПТСР та емоційної дисрегуляції [897]. Зовсім недавно повідомлялося, що самостійний мобільний нейронний зворотний зв'язок зменшує як симптоми ПТСР, коморбідний хронічний біль, гнів, порушення сну, депресивні симптоми та суїцидальні думки у ветеранів з ПТСР, хронічним болем та черепно-мозковою травмою [898], так і частково нормалізує зв'язок мозку з СППМ та SN [899]. Інше невелике РКД у дітей з травмою розвитку також показало обіцянку, повідомляючи про зменшення симптомів ПТСР, інтерналізацію, екстерналізацію та інші поведінкові симптоми, а також значно покращило виконавче функціонування дітей з важкими історіями жорстокого поводження та нехтування, стійких до попереднього

лікування [900]. Однак, хоча це перспективно, нейронний зворотний зв'язок знаходиться на ранній стадії свого розвитку, очікуючи більших, більш надійних клінічних випробувань, щоб визначити його місце в озброєнні.

### **5.7.6. Блокада зоряних вузлів (БЗУ)**

Ультразвуковий зоряний гангліозний блок (SGB) - це ін'єкція місцевого анестетика в шию для тимчасового блокування шийного симпатичного стовбура, який контролює тілесні реакції боротьби або втечі [901]. Як правило, це 30-хвилинна амбулаторна процедура, яка, як повідомляється, призводить до негайного полегшення. Досліджено як правий, так і лівий SGB [902]. Перше військове, багатосайтове, контрольоване шахрайством РКД двох процедур блокади правої зірочки ганглія для ПТСР, з інтервалом у два тижні, показало зменшення симптомів ПТСР протягом 8 тижнів [901]. Терапевтичні переваги SGB можуть зберігатися до 3-6 місяців, незважаючи на використання тимчасового місцевого анестетика. Може бути гіпотетично, що периферичні ефекти SGB можуть працювати через блукаючий нерв, модулюючи пов'язані зі страхом ділянки мозку, що відповідають за гомеостатичний вегетативний контроль та спогади про страх [903].

## **6. ФАЗОВА ОРІЄНТАЦІЯ ПРОВЕДЕННЯ ЛІКУВАННЯ**

Зі зростаючою кількістю втручань, рекомендованих керівними принципами, а також великою кількістю нових методів лікування існує чітка потреба визначити, яке втручання було б доцільним для кого і на якій фазі лікування. Щоб допомогти відповісти на ці питання, була запропонована нейробіологічна модель стадіювання ПТСР, яка операціоналізує прогресування розладу з плином часу та ступенями резистентності до терапії [19, 904]. Така модель необхідна для керівництва дослідницькими зусиллями та пошуку успішних втручань для тих, у кого поточні стандартні методи лікування зазнали невдачі [905]. Модель також була запропонована як метод покращення прийняття клінічних рішень шляхом систематичного відображення показників тяжкості симптомів, тривалості розладу, наслідків супутніх соматичних та психіатричних станів та характерних симптомів. Рекомендації щодо лікування можуть бути вилучені з моделі та перевірені на конкретних стадіях розладу. У майбутньому це може призвести до більш складної сітки для персоналізації втручань, пропорційних ризику прогресування захворювання.

### **6.1. Вступ до етапної орієнтації на ПТСР**

Соматичні захворювання, такі як рак та діабет, довгий час були корисними для клінічних моделей стадіювання з точки зору раннього виявлення та лікування захворювань. Перші спроби перекласти принципи стадіювання від соматичних до психічних розладів датуються 1993 роком, коли Фава та Келлнер запровадили методи стадіювання для уніполярної депресії, біполярного розладу, панічного розладу та шизофренії [906]. Описи принципів стадіювання в області ПТСР є ще більш новими [19, 905]. На основі великого обсягу досліджень щодо траєкторій симптомів та пов'язаних з ними зрушень у нейробіології, які стали доступними в останні роки, модель стадіювання ПТСР була нещодавно оновлена та переглянута [904].

Поздовжні траєкторії симптомів забезпечили важливу основу для визначення прогностичних та терапевтичних відмінностей між людьми в підходах до стадіювання. Хоча діагностичні критерії DSM-5 для ПТСР вказують на гостру, хронічну та відстрочену форму розладу [13], моделі симптомів вважаються однаковими для кожної траєкторії ПТСР. Однак нові дані мережевого аналізу показують, що внутрішня структура та зв'язок симптомів змінюються в міру прогресування розладу [907-909]. Ці дослідження вказали на той факт, що важливо враховувати зміни в феноменології розладу з плином часу, а також наслідки вторинних явищ (наприклад, супутніх або психічних станів, що виходять за рамки первинного синдрому). Відсутність визнання прогресування хвороби та поширення хвороби вважається важливим обмеженням традиційних таксономій психічних розладів [910-912].

Іншими критичними концепціями у визначенні прогностичних та терапевтичних відмінностей у моделях стадіювання психіки були розпалювання та сенсibilізація [245, 913] та аллостатичне навантаження [914]. Принцип розпалювання стверджує, що довгострокові проблеми центральної нервової системи можуть назавжди змінити активність нейронів [913], тоді як сенсibilізація відноситься до прогресуючої вегетативної гіперзбудливості, наприклад, пов'язаних з травмою подій або подразників [915]. Аллостатичне навантаження служить основою для опису підвищення та зниження регуляції різних систем активації та інгібування [252]. Це в кінцевому підсумку призводить до сукупного процесу "зносу", що пояснюється багатьма факторами, включаючи генетичне навантаження, життєві стресові фактори та вторинні явища. Центральним у поточній моделі стадіювання є виявлення того, що запальні та нейрогормональні реакції після травми змінюються з часом і можуть бути адаптивними або дезадаптивними залежно від стадії, на якій вони виникають. Дослідження - це високий рівень медіаторів запалення безпосередньо після травми, який, як видається, має захисний ефект [916], тоді як на більш пізній стадії запалення прогнозує загострення симптомів [917]. Передбачається, що процеси розпалювання, сенсibilізації та аллостатичного навантаження лежать в основі ряду явищ, які, як було показано, залежать від часу при ПТСР: прогресуюча втрата нервової тканини, генералізація стимулів, когнітивні дисфункції та прискорене старіння.

## **6.2. Міжнародний консенсус**

Щоб зв'язати з моделями стадіювання для інших психічних розладів [918] та міжнародною консенсусною заявою про стадіювання [912], поточний підхід до ПТСР складається з чотириетапної моделі для класифікації прогресування захворювання. Вісь прогресування коливається від стадії 0: безсимптомна травма, але в групі ризику до стадії 4: важка безперервна хвороба зі збільшенням хронічності. Для подальшої конкретизації явищ поширення хвороби при ПТСР були розроблені осі на основі критеріїв дослідницької сфери (RDoC) Національного інституту психічного здоров'я [919-921], а також додаткового виміру регуляції стресу та емоцій та підтримки свідомості [922]. Осі розширення були названі нейробіологічними маркерами, системами обробки інформації, психофізіологічною реактивністю стресу та вимірами свідомості.

Таблиця 6 показує запропоновану модель стадіювання з операціоналізацією процесів прогресування та розширення для ПТСР. Модель стадіювання передбачає прогресуючий перебіг розладу. На відміну від моделей стадіювання при хронічних соматичних захворюваннях, це не означає, що всі особи рухаються до кінцевої стадії і дозволяють одужати з усіх стадій, крім кінцевої. Однак прояв симптомів, які належать до певної стадії, несе значний ризик прогресування до наступної стадії.

## **6.3. Адаптаційні підходи до лікування**

Модель стадіювання ПТСР може допомогти відповісти на такі питання, як на якій стадії розладу та за допомогою якого фенотипу лікування, ймовірно, буде більш-менш ефективним [904]. Вони важливі при розгляді того, в який момент нові методи лікування повинні бути запропоновані для оптимальної терапевтичної користі. Крім того, без такого підходу до стадіювання прогресування та резистентності до лікування потенційно корисні методи лікування можуть не показати користі, оскільки вони були вибірково протестовані в конкретних групах пацієнтів. Як поточні рекомендовані настановами методи лікування, так і нові методи лікування можуть бути адаптовані до стадії, на якій знаходиться розлад, щоб потенційно призвести до кращої ефективності підходів до лікування. У Таблиці 7 наведено пропозицію про те, як вони можуть бути узгоджені для декількох підходів до лікування, які ми описали раніше.

Важливо зазначити, що необхідні додаткові поздовжні дослідження, щоб дослідити припущення, зроблені в моделі, та визначити надійність та обґрунтованість розмірів. Нейробіологічні основи клінічної картини все ще потребують узгодження з етапами з більшою специфічністю, щоб працювати з цією моделлю в клінічній практиці. Маючи ці знання, можна скласти комплексний нейробіологічний профіль на основі позиції людини на кожній з осей запропонованої моделі. Алгоритми машинного навчання можуть допомогти у визначенні цих стратифікованих підходів, які можуть бути більш економічно ефективними, ніж стандартні покрокові підходи догляду [923].

Таблиця 6. Запропонована модель стадіювання ПТСР\*.

Прогресування розширення	Нейробиологічні маркери стадії	Системи обробки інформації	Психофізіологічний стрес, емоційна реактивність та свідомість
<b>Стадія 0</b> <i>Травми безсимптомні, але в групі ризику</i>	Пригнічення чутливості GR, підвищення реактивності мигдалини, генотип 5FKH, зміна циркадного циклу/мелатоніну	Тимчасове упередження уваги до загрози; втіха травматичних спогадів триває, дефіцит навчання та звикання до вимирання, посилена контекстуальна тривога	Підвищена пильність
<b>Стадія 1a</b> <i>Недиференційовані симптоми легкої тривоги та дистресу</i>	Активация запальних цитокінів, зниження інгібування реакції в лобових когнітивних системах	Легкі проблеми з увагою або пам'яттю	Підвищений базовий рівень стресу та деякі порушення нормального режиму сну
<b>Стадія 1b</b> <i>Субсиндромальний дистрес з деяким поведінковим та функціональним зниженням</i>	Підвищена фізіологічна реактивність на травматичні подразники, тривале вегетативне збудження при провокації	овані спогади про травму; підвищена упередженість уваги до загрози	Реакція на старт; деяке зниження орієнтованої на завдання уваги в присутності відволікаючих факторів
<b>Стадія 2</b> <i>Перший епізод повнопорогових симптомів, які мають різні траєкторії</i>	Раннє та потенційно оборотне нейробиологічне розгальмовування лобно-лімбової схеми.	Порушення концентрації уваги та пам'яті, зміни в архітектурі сну (більше N1, менше N3, зміни REM); спектр від відчуття короточасного відключення від реальності до втрати свідомості, амнезійні заклинання/прогалини в пам'яті, погане згадування про вимирання та надчутливість	Тривожне уникнення; зниження концентрації уваги на завданнях, нервозність, проблеми зі сном, стриманість; ангедонія та емоційне оніміння; втрата інтересу та емоційності, емоційна інсталятивність, іноді з самопошкодженням; спектр розсіяності до нападів, подібних до нападів
<b>Стадія 3</b> <i>Постійні симптоми, які можуть коливатися при постійному порушенні:</i> a. <i>неповна ремісія першого епізоду</i> b. <i>рецидив або рецидив ПТСР та стійкі порушення</i> c. <i>множинні рецидиви або погіршення після неповної ремісії</i>	Посилене інгібування ПФК, зменшення передньої поясної кістки та об'єму гіпокампі, гіпертензія та метаболічний синдром; генералізація стимулу	Подібно до стадії 2, але більш важкої або стійкої до терапії; зниження когнітивної гнучкості призводить до дисфункціональних когніцій та ригідності; надмірної регуляції (фронтальних) нейронних мереж та порушення мережі режиму за замовчуванням.	Узагальнене уникнення призводить до більшої ізоляції та обмеженого виконання завдань; зменшення синхронізації в соціальній розмові через асоціативне мислення, ослаблене розпізнавання емоцій; втрата почуття зв'язку; ерозія основної довіри до себе, інших та світу; зростаючий вплив провини та сорому
<b>Стадія 4</b> <i>Важка безперервна хвороба зростаючої хронічності</i>	Високе алоstaticне навантаження, високий рівень запалення, медичні супутні захворювання, закріплена сенсibiлізація ряду нейробиологічних систем.	Нейрокогнітивний розпад, що призводить до передчасного когнітивного старіння; помірний дефіцит пам'яті; хронічна дисрегульована неререгенеративна архітектура сну; мислення, що характеризується психотичними симптомами; постійна надмірна регуляція (фронтальних) нейронних мереж, посилення дисрегуляції мережі за замовчуванням; можливі зміни в ядрах стовбура мозку, гіпоталамусі (при ПТСР: аномальна надмаргінальна звинина та верхня тім'яна активация)	Постійні обмеження у виконанні завдань, сильна ізоляція; крайнє уникнення; режим виживання; провина/сором як рушії поведінки; втрата (само) рефлексивної здатності та емпатичного зв'язку, відступ до логічного лінійного мислення, нестабільна самооцінка; постійний вплив на дисрегуляцію (наприклад, страх, провина, сором)

Таблиця 7. Запропоновані втручання на основі настанов та нові методи лікування на кожному етапі ПТСР\*.

Стадія ПТСР	Поточні доказові втручання, рекомендовані в Настановах	Потенційні приклади нових методів лікування
симптомні, але в групі ризику	Уважне очікування (моніторинг симптомів з плином часу)	<i>наприклад</i> , моніторинг на основі додатків
<b>Етап 1а</b> Недиференційовані симптоми легкої тривоги та дистресу	Підтримка з боку сім'ї та близьких родичів	<i>наприклад</i> , ряд нових втручань: кортизол, "когнітивна вакцинація", інгібітор АПФ та тренування уваги (див. пункт 5.2)
<b>Стадія 1б</b> Субсиндромальний дистрес з деяким поведінковим та функціональним зниженням	Короткі інтервенції: взаємодії: обмежена кількість сеансів РЕ, терапія письмом	<i>i.</i> На основі взаємодії: нейромодуляція та нейронний зворотний зв'язок та інші технологічні втручання (див. втручання, що не базуються на взаємодії, такі як (усвідомлене) розслаблення (див. пункт 5.4.2.4)

Стадія ПТСР	Поточні доказові втручання, рекомендовані в Настановах	Потенційні приклади нових методів лікування
<b>Стадія 2:</b> Перший епізод порогових симптомів, які мають різні траєкторії	Відносно прості втручання, орієнтовані на симптоми, такі як РЕ, EMDR, TF-CBT та CPT	Група нових нових методів лікування, заснованих на доступності та політиці
Хронічні симптоми, які можуть коливатися при постійному порушенні:	-	-
Відсутність ремісії першого епізоду	<i>i.</i> Психотерапевтичні втручання, спрямовані на багатопрофільні аспекти травматизації або послідовної травматизації, такі як коротка еkleктична психотерапія ПТСР, <i>ii.</i> Фармакотерапевтичні варіанти, що регулюють стресову реактивність: СИЗС (пароксетин та сертралін; див.	<i>i.</i> Інтенсифікація, зміна способу лікування, комбінація терапій або методів (нова психотерапія плюс Фармакотерапевтичні варіанти, що регулюють реакцію на стрес, такі як SNRI, зоряний гангліозний блок, празозин або <i>ii.</i> Орієнтація на емоційну дисрегуляцію, наприклад, за допомогою АСТ, усвідомленості або медичного канабісу (див.
Відновлення або рецидив ПТСР та стійкі порушення	Психотерапевтичні втручання, які стосуються пацієнта в його/її контексті, такі як міжособистісна психотерапія (див. пункт 3.3), схема терапія	-
Множинні рецидиви або погіршення подальшої неповної відповіді на лікування	Інтенсифіковане лікування за допомогою <i>i.</i> «масові» втручання, такі як високоінтенсивне лікування, орієнтоване на травму, від 1 до 3 тижнів (див. пункт 5.4)	<i>ii.</i> <i>наприклад</i> , втручання з новими доказами ефекту для резистентних до лікування популяцій: 3MDR, психотерапія з використанням МДМА та нейромодуляційна терапія, DBS, rTMS (див. пункти 5.4.3.4, 5.6 та 5.7)
<b>Етап 4:</b> Важка безперервна хвороба зі зростаючою хронічністю	<i>i.</i> ефективне медичне лікування супутніх захворювань	<i>i.</i> Конкретні інтервенції для соціальної та професійної допомоги <i>ii.</i> <i>наприклад</i> , лікування, орієнтоване на моральну травму, у випадку "підтипу моральної травми" ПТСР (див. пункт 5.4.2.5) <i>iii.</i> <i>наприклад</i> , втручання, спрямовані на підтримку та попередження подальших супутніх захворювань: невербальна терапія, службові собаки, кінська терапія, денне лікування та стабілізація

**Скорочення:** ACE, ангіотензин I перетворюючий фермент; PE, тривалий вплив; EMDR, десенсибілізація та повторна обробка руху очей; TF-CBT, когнітивна поведінкова терапія, орієнтована на травму; CPT, терапія когнітивної обробки; SSRI, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; SNRI, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину; АСТ, терапія прийняття та зобов'язання; 3MDR, мультимодальна десенсибілізація та повторна консолідація пам'яті з рухом; MDMA, 3,4-метилендіоксиметамфетамін; DBS, глибока стимуляція мозку; rTMS, повторна транскраніальна магнітна стимуляція.

#### 6.4. Перегляд систем надання медичної допомоги - персоналізація надання послуг

Незважаючи на розробку низки доказових фармакотерапій та психотерапій, як показує цей огляд, сучасна практика вказує як на прогалини в лікуванні, так і на прогалини в науково-практичній діяльності при ПТСР. Ми розглянули найсучасніші методи лікування ПТСР, які нещодавно досягли популярності та можуть суттєво вплинути на лікування ПТСР, а також нові втручання на ранніх доклінічних та клінічних повторних дослідженнях. Однак захоплюючий прогрес у лікуванні ПТСР

буде марним, якщо він не буде інтегрований в доступні, високоякісні системи лікування психічного здоров'я. Хронічне недостатнє інвестування в профілактику, раннє втручання та клінічне лікування повинно змінитися, щоб вирішити поточну поширеність фізичної та психічної інвалідності, страждань та самогубств. Більша кількість фінансування самостійно не вирішить проблему. Відповідно до деяких майбутніх розробок у сфері психічного здоров'я, викладених Stein et al. (2022) [924], ми передбачаємо наступні покращення у лікуванні ПТСР: більш персоналізована фармакотерапія; подальше розширення практичної психотерапії; цифрова терапія; та глобальні підходи до психічного здоров'я та розподілу завдань. Переходи в нових практиках в деяких формах відрізняються від поточних практик і відображають як ажіотаж, так і надію. Інновації в сфері послуг мають вирішальне значення, керуються та інформують про стратегічний, центральний план досліджень. Nijdam et al. запропонували побудувати модель догляду навколо комплексного біологічного профілювання кожного пацієнта [904].

Захоплення, пов'язане з МДМА, кетаміном та психоделічною психотерапією, також пов'язане з питаннями про те, як ці методи лікування будуть інтегровані в клінічну практику на рівноправній основі. Необхідно вирішити проблеми регулювання, навчання терапевта та витрати, а також вразливості, притаманні зміненним станам свідомості. Захоплюючі нейробіологічні дані можуть розмити вплив психосоціальних факторів, включаючи встановлення та налаштування, при впровадженні переваг, які є важливими для успішної трансляційної реалізації цих втручань. Оскільки ці ліки можуть змінювати нейронні зв'язки та підвищувати нейропластичність, спостерігається тенденція надмірно зосереджуватися на ефектах ліків, а не розглядати їх як каталізатори якісної психотерапії. Деякі стверджують, що внутрішньо спрямована модель MAPS, яка стала певним стандартом, є занадто дорогою та неспецифічною, що вимагає додавання більш конкретних методів або групової терапії, щоб зменшити витрати та підвищити ефективність. MAPS, в якій працювали пари висококваліфікованих психотерапевтів, продемонстрували хороші результати, незважаючи на високі ефекти "плацебо" в порівнянні лише з психотерапією. Однак, незважаючи на критику дорогої моделі двох терапевтів MAPS, є опубліковані позитивні аналізи витрат і вигод, які стверджують, що витрачені кошти є виправданими [925, 926]. Враховуючи обмеження витрат у державних системах та проблеми з ефективністю, стверджується, що психоделіки слід резервувати для найбільш важких, хронічних та резистентних до лікування випадків, але навпаки, може бути правдою, оскільки психологічні та фармакологічні ефекти можуть сприяти гнучкості та відкритості, щоб отримати користь від інших доказових ТФР. Ранні дані вказують на те, що можуть існувати епігенетичні та інші модифікації, що впливають на відповідь на лікування [829]. Для вирішення цих питань необхідні подальші дослідження. Однак це може бути спірним питанням, якщо ці методи лікування не інтегровані в системи надання допомоги, які можуть фіксувати такі дані. Таке середовище заохочує зростання приватних організацій для заповнення прогалини, викликаючи занепокоєння з приводу вірності, контролю якості та відокремленого догляду. Те ж саме можна сказати і про технологічно орієнтовані нові методи лікування ПТСР. Вони також вимагають інвестицій, навчання та інтеграції в систему лікування.

Покрокова модель лікування може бути внеском у вирішення цих проблем шляхом створення мережі інтегрованих центрів передового досвіду [19] з централізованою координацією. Ці центри можуть надати набір методів лікування, включаючи нові методи лікування, недоступні в інших місцях, та другі думки щодо складних випадків. Ці центри також забезпечать клінічне лідерство у розробці послуг, навчанні та дослідженнях. Систематична оцінка пацієнтів та моніторинг симптомів мають вирішальне значення [145] і повинні включати фактори ризику та біомаркери, коли вони стають доступними. Це потребуватиме систем для оптимального, економічно ефективного електронного збору даних та управління ними, а також відповідної структурної та рекламної підтримки для створення доказової бази для причин, наслідків та ефективності лікування психічних захворювань у всіх діагностичних категоріях. Це дозволить безперервно вдосконалювати шляхи догляду та отримувати доступ до інформації, необхідної для індивідуального планування лікування та розробки належних алгоритмів машинного навчання для поліпшення шляхів догляду.

Цей покроковий підхід також включатиме:

- Доступ до діагностів та мультидисциплінарних послуг, надання більш комплексної допомоги та задоволення психосоціальних потреб.
- Інтеграція допомоги для профілактики, раннього втручання, лікування супутніх захворювань та системної навігації
- Шляхи надання допомоги в кризових, стаціонарних, державних та приватних умовах.
- Включення моделі стадіювання захворювання, яка має потенціал для узгодження лікування з тривалістю та тяжкістю психічного розладу.
- Акцент як на доступності, так і на якості лікування психічного здоров'я, яке є індивідуальним, орієнтованим на людину та відповідає стадії хвороби, з координацією догляду за тими, хто має складні потреби.
- Стандартизовані протоколи оцінки, моніторингу симптомів, подальшого спостереження та прийняття рішень вказують на шляхи надання клінічної допомоги та документування відповіді на лікування.
- Направлення до мереж вторинних та третинних служб для осіб з неадекватною реакцією на лікування, пов'язаних з іншими частинами системи охорони здоров'я, включаючи кризову та стаціонарну допомогу.
- Включення досліджень та поліпшення якості в клінічну допомогу. Наявність відповідної, поінформованої та стратегічної дослідницької програми, вбудованої в клінічну допомогу, яка включає розслідування суїцидальності. Пріоритети включають визначення бар'єрів для доступу та залучення, психосоціальних та нейробіологічних предикторів покращених результатів, закономірностей виникнення психіатричних та медичних коморбідностей та того, як вони пов'язані з відповіддю на лікування та суїцидальністю.
- Оцінка та надання нових методів лікування, які можуть бути оптимально випробувані з використанням протоколів комплаєнсу, для визначення оптимального вибору та послідовності втручань.
- З часом аналіз бази даних дозволить передбачити оптимально спрямоване лікування та розробити протоколи оцінки та дерева рішень для варіантів лікування, які персоналізовані для окремих осіб та їх сімей.

Цей підхід може мати кілька переваг:

- Усунення бар'єрів для надання допомоги, вирішення проблем поганої реакції та ризику суїциду.
- Потенційна загальносистемна економія витрат завдяки більш ранньому лікуванню, кращим алгоритмам лікування та неперевіреному використанню ресурсів
- Потенціал для вторинної профілактики ПТСР, супутніх захворювань та наслідків травми/хронічного стресу для фізичного здоров'я. Зменшення тривалості нелікованого захворювання, що пов'язано з поганими результатами при інших розладах [927].
- Інтеграція фізичних, психічних та соціальних вимірів та виявлення медичних факторів, що погіршують психіатричне лікування, і навпаки.
- Дозволяючи зв'язувати дані з декількох наборів даних та машинного навчання, створюючи позитивний цикл зворотного зв'язку для прогресу.

## СИНТЕЗ

У цьому документі надано всебічний огляд сучасного стану лікування ПТСР. Після короткого огляду етіології та епідеміології ПТСР ми намагалися синтезувати наше поточне розуміння ПТСР, втручань ПТСР та пов'язаних з ними проблем. Рукопис демонструє, що нейронаука ПТСР надзвичайно дозріла за останні 4 десятиліття. Хоча існує безліч підходів та науково обґрунтованих втручань для лікування ПТСР, не існує жодної чарівної кулі, а поточної клінічної допомоги абсолютно недостатньо, що залишає без допомоги значну кількість людей, які борються з ПТСР та його наслідками. Потрібно більше для просування нашого розуміння ПТСР, а також досліджень та клінічної практики. Незважаючи на те, що багато знань було отримано з фундаментальних та перехресних досліджень, галузь отримує користь від поздовжніх досліджень з багаторівневим фенотипуванням (від генетичних до нейронних мереж). Концептуально, так само, як ПТСР потрібно було переглянути десять років тому, щоб включити дисоціативний підтип, визнання підтипу ПТСР з моральною травмою може бути виправданим. З точки зору лікування, ранні втручання, фармакологічне лікування, медикаментозна психотерапія, психотерапія за допомогою психоделіків, нейромоделювання та технологічні втручання мають внесок у розвиток персоналізованої медицини та психотерапії. Так само, як технологія була рушійною силою для нашої концептуалізації ПТСР, вона буде невід'ємною частиною надання лікувальних втручань.

Наступне узагальнює основні поняття, що стосуються майбутнього прогресу:

- Концептуалізація ПТСР еволюціонує від гострої, поодинокі травми, моделі нейромережі страху. Існує необхідність поглибити та включити наше розуміння ПТСР в цілому, і як виникає жах, огида, сором, провина та моральна травма, хронічність та лікування. Це також передбачає концептуалізацію ПТСР з трансдіагностичної точки зору та врахування центральної ролі емоційної дисрегуляції як основного компонента.
- Перехід до розпізнавання ПТСР як системного розладу є обов'язковим. ПТСР - це вимірний стан посттравматичного захворювання, що включає порушення регуляції декількох систем (стрес, запалення, гортань, схеми мозку тощо), з епігенетичною вразливістю та субсиндромальними симптомами, які починають відповідати критеріям ПТСР. Це пояснює складний, неоднорідний характер захворювання, широку коморбідність та погану реакцію на лікування, яке часто спрямоване на гостру фазу.
- Фармакологічні та нефармакологічні втручання можуть враховувати стадію захворювання, підтипи та індивідуальні фактори, такі як стать та епігенетичні відмінності. Виклики включають збільшення залучення, сприяння ранньому виявленню, основні предиктори результатів лікування та розробку ефективних інновацій. Це вимагатиме інтеграції досліджень у системи надання медичної допомоги. Розмірний підхід RDoC при ПТСР підтримує модель стадіювання з прогресуванням від підсинхронічної до хронічної та важкої форм ПТСР [928].
- Технології відкривають нові можливості для просування оцінювання, збору даних, індивідуалізації лікування, надання послуг та дослідження ПТСР. Це включає в себе: безпечні технології збору даних, віддалене надання послуг та машинне навчання.
- Наразі ПТСР перебуває в «кризі» стосовно застою нових сполук, а «старі» сполуки отримують другий шанс, такі як МДМА, псилоцибін та ЛСД. Це може призвести до нового лікування, при якому травматичний досвід переглядається та використовується для трансформаційних змін, потенційно стимульованих психопластогенними змінами в нейронних мережах. Таким чином, створюється нова "Золота година", визнаючи, що потенціал критичних навчальних процесів мозку в цих станах може бути підкріплений психотерапією. Потрібні зусилля багатьох, у різних дисциплінах та від дослідження до пацієнта, щоб скористатися цією можливістю та впоратися з проблемами лікування.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ACES/ДНДД = Дослідження несприятливого дитячого досвіду

AMPA = рецептори  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти

ARET = Терапія експозиції доповненої реальності

ART/APT = Терапія з прискореною роздільною здатністю

BDNF = Нейротрофічний фактор мозку  
MPO = Межовий розлад особистості  
CB1 = Каннабіноїдний рецептор типу 1  
CB2 = Каннабіноїдний рецептор типу 2  
КБД = Канабідіол  
КПТ = Когнітивна поведінкова терапія  
СЕН/ЦВМ = Центральна виконавча мережа  
COPE = Одночасне лікування ПТСР та розладів вживання психоактивних речовин за допомогою тривалої експозиції  
СРТ = Когнітивно-процесингова терапія  
кПТСР/комплекснийПТСР = Комплексний посттравматичний стресовий розлад  
CRF = Фактор вивільнення кортикотропіну  
dACC = Дорсальна передня поясна кора  
DAT = Активний транспортер дофаміну  
DBS = Глибока стимуляція мозку  
ДВТ/ДПТ = Діалектична поведінкова терапія  
DCS = D-циклосерин  
dlPFC = Дорсолатеральна префронтальна кора  
СППРМ/DMN = Мережа пасивного режиму роботи мозку  
DMT = N, N-диметилтриптамін  
DSM-5 = Діагностично-статистичний посібник з психічних розладів, 5-е видання  
ЕСТ = Електросудомна терапія  
ЕЕГ/ЕЕГ = Електроенцефалографія.

#### **ЗГОДА НА ПУБЛІКАЦІЮ**

Дані відсутні.

#### **ФІНАНСУВАННЯ**

Це дослідження не було фінансово підтримано грантом. Однак плата за відкритий доступ до рукописів для цієї публікації була підтримана Департаментом психіатрії та охорони здоров'я Альбертського університету, Едмонтон, Альберта.

#### **КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, фінансового чи іншого конфлікту.

#### **СЛОВА ВДЯЧНОСТІ**

Немає.

**ВІДМОВА ВІД ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ:** наведену вище статтю було опубліковано, як є, перед друком, щоб забезпечити ранню видимість, але це не остаточна версія. Основні процеси публікації, такі як копіювання, коректура, верстка та подальший перегляд, ще не завершені і можуть призвести до змін у остаточній опублікованій версії, якщо вона в кінцевому підсумку буде опублікована. Усі юридичні застереження, які застосовуються до остаточної опублікованої статті, також застосовуються до цієї переддрукованої версії.