

Aktuální a potenciální farmakologické možnosti léčby posttraumatické stresové poruchy

MUDr. Petra Havlíková

Psychiatrická nemocnice Šternberk

Posttraumatická stresová porucha (PTSD) je protražovaná nebo opožděná reakce jedince na prožití život ohrožující situace. Onemocnění často mívá chronifikující průběh a negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů. Článek nabízí výčet aktuálně užívaných psychofarmak a také farmak potenciálně účinných, která doposud do klinické praxe nebyla doporučena. Psychoterapeutické přístupy, které tvoří nedílnou součást terapie PTSD, přesahují rámec přehledu a pozornost jim bude věnována jinde.

Klíčová slova: PTSD, antidepressiva, stabilizátory nálady, antipsychotika, propranolol, hydrokortizon, MDMA, D-cykloserin, agonisté alfa 2 adrenergických receptorů.

Current and potential pharmaceutical possibilities in PTSD treatment

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a prolonged or delayed response of an individual to life-threatening situations. The disease often has a chronic progression and negatively affects the quality of the patients' life. The article offers a review of currently used psychopharmaceuticals as well as potentially potent pharmaceuticals, which has not been recommended in clinical practice so far. Psychotherapeutic approaches that form an integral part of PTSD therapy go beyond the overview and attention to them will be paid elsewhere.

Key words: PTSD, treatment, antidepressants, mood stabilizers, antipsychotics, propranolol, hydrocortisone, MDMA, D-cycloserine, alpha 2 Adrenergic Receptor Agonists.

Úvod

Posttraumatická stresová porucha (Posttraumatic Stress Disorder – PTSD) je úzkostná porucha, řazená do skupiny úzkostných poruch. Společně s akutní reakcí na stres a adaptační poruchou se řadí do skupiny Reakce na těžký stres a poruchy přizpůsobení. PTSD se rozvíjí v důsledku prožití emočně stresující události, která svou závažností překračuje obvyklé lidské zkušenosti. Tato porucha začíná jako protražovaná či opožděná odpověď na stresovou událost. Pro pacienty trpící PTSD je typické opětovné prožívání zažité zkušenosti prostřednictvím nočních můr a zpětných záblesků („flashbacks“), cítí se odcizení a odtržení od společnosti; ztrácí schopnost prožívání pozitivních emocí, vyhýbají se denním činnostem a situacím, které připo-

mínají trauma, jsou zvýšeně citliví. Může docházet i k rychlým až dramatickým výbuchům strachu, paniky nebo agrese, spuštěným podněty vyvolávajícími znovuvybavení traumatu. Predisponujícími faktory, které pravděpodobně zvyšují riziko rozvoje PTSD, jsou nutkavé a astenické osobnostní rysy nebo některý z typů úzkostné poruchy v anamnéze, dále stresové situace v raném dětství, špatné sociální a ekonomické podmínky, nicméně pro rozvoj poruchy samotné nestačí a je zřejmé, že zážitek traumatu automaticky neznamená rozvoj PTSD. Roční prevalence v Evropě se udává mezi 0,92 až 1,3 %, ženy trpí PTSD častěji (1).

Dosud byla provedena řada studií, zkoumajících efekt jednotlivých farmakologických přístupů. Již tradičně jsou v léčbě používána

antidepressiva, stabilizátory nálady, antipsychotika a anxiolytika. Pacienti trpící PTSD mohou profitovat z léčby psychofarmaky, zejména co se týká snížení úzkostných a depresivních příznaků. Navíc psychoterapeutické přístupy posilují účinek psychofarmak, a zvyšují tak účinnost léčby. Nicméně klinická odezva stále není u části pacientů optimální. Pro nalezení účinnější terapie této poruchy je potřeba pochopit neurobiologii, zejména mechanismy, které jsou zodpovědné za detekci odpovědi na hrozící poškození, nebezpečí a bolest. Velká pozornost je věnována změnám na úrovni hypotalamo-hypofýzo-noradrenergické osy. To je důvodem, proč se novější studie zaměřily na zkoumání efektivity látek s jinými mechanismy účinku. Z těchto důvodů jsou novější studie zaměřeny

na sledování účinnosti agonistů α -2-adrenergických receptorů, syntetické blokátory β -adrenergických receptorů, parciální agonisty NMDA receptoru, syntetické glukokortikoidy a euforizační drogu MDMA.

Aktuálně užívaná psychofarmaka

Antidepresiva

Účinnost antidepresiv v léčbě PTSD shrnuje přehledový článek Cochranovy databáze (2), který prezentuje výsledky 33 studií, prováděných celkově na 4 597 pacientech. Dvanáct studií bylo zaměřeno na pacienty léčené SSRI. Studie prokázaly účinnost citalopramu, fluoxetinu, paroxetinu a sertralínu. Autoři přehledu zmiňují nezbytnost dlouhodobého podávání antidepresivní medikace. Podle doporučení Americké FDA (Food and Drug Agency) jsou v léčbě PTSD schváleny paroxetin a sertralin. Dle této agentury není o účinnosti dalších psychofarmak dostatek pozitivních důkazů a mohou být používány jen off-label (3). Dále existují dvě starší kontrolované studie hodnotící efektivitu tricyklických antidepresiv. Ač byly výsledky prvních prací slibné (4), později prováděné placebem kontrolované studie prováděné za použití amitriptylinu (5) a desipraminu (6) neprokázaly účinnost. Tricyklická antidepresiva (TCA) (imipramin, amitriptylin) jsou upřednostňována, je-li dominantní nadměrná excitace.

V léčbě PTSD byla zkoušena i antidepresiva dalších skupin – mirtazapin, trazodon, venlafaxin a buspiron i vortioxetin. Obvykle se však jednalo jen o malé otevřené studie nebo kazuistiky, takže jejich účinnost v léčbě PTSD není dostatečně prokázána. Souhrnem jsou nejlépe prozkoumanou skupinou antidepresiva skupiny SSRI, u nichž se v léčbě PTSD také potvrdila jejich účinnost. Zdroje o účinnosti antidepresiv jiných skupin jsou skromnější a odůvodnění jejich užití vychází zejména z pozorování v klinické praxi.

Antipsychotika

Klasická antipsychotika v léčbě PTSD nebyla systematicky zkoumána, jedna retrospektivní studie ukazuje mírné pozitivní účinky flufenazinu (7).

V roce 2011 byl publikován přehled klinických hodnocení atypických antipsychotik v léčbě PTSD (8). Bylo identifikováno a přezkoumáno celkem osmnáct klinických studií (10 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných, osm otevřených). Effect sizes dvo-

jitě zaslepených placebem kontrolovaných studií byly malé, ale byly pozitivní u risperidonu a quetiapinu. Nejlépe se dařilo ovlivnit vtíravé představy a hypervigilitu. Autoři dospěli k závěru, že atypická antipsychotika mají v léčbě PTSD mírný přínos, a upozornili, že pro vyjasnění potenciální užitečnosti těchto farmak je potřeba větších randomizovaných kontrolovaných studií. Novější přehled dvanácti prospektivních kontrolovaných studií z roku 2013 přinesl podobné výsledky (9).

V minulém roce byly publikovány výsledky pilotní studie adjuvantní léčby asenapinem, které ukazují na možnost ovlivnění zbytkových příznaků u pacientů léčených antidepresivy (10).

Užití antipsychotik je zatím jen málo ověřené, nejrobustnější výsledky favorizují risperidon. Antipsychotika mohou pomoci pro krátkodobou kontrolu agrese, neklidu nebo při zvládání přechodných psychotických fenoménů.

Stabilizátory nálady

Další zkoumanou skupinou psychofarmak byly stabilizátory nálady. Otevřené studie prokázaly střední effect size karmabamazepinu, valproátu a gabapentinu (11, 12, 13). Jedna malá studie hovoří o účinnosti lamotriginu (14). Lithium snižuje u PTSD suicidální chování (15). Souhrnem účinnost stabilizátorů nálady v terapii PTSD je pravděpodobně střední a nemá silnou evidenci. Stabilizátory nálady jsou doporučovány zejména u pacientů s komorbidní bipolární afektivní poruchou, případně u pacientů, kde jsou dominantně vyjádřeny agrese a impulzivita (16).

Neurobiologické poznatky a klinická pozorování jako východiska ke zkoumání nových látek

Morfometrické a funkční zobrazovací metody poukazují na abnormality v prefrontálních oblastech, v oblasti amygdaly a hipokampu. Byly zaznamenány poruchy v centrálním a vegetativním nervovém systému, zvýšené zpětnovazebné působení steroidních hormonů, které přispívá k toxickým účinkům na hipokampus a vede ke snížení jeho objemu. Byla nalezena abnormální aktivace amygdaly, nižší bazální hladiny kortizolu, zvýšená hladina thyreoidních hormonů, hypersekrece CRF.

To jsou důvody pro výzkum steroidních hormonů, noradrenergického, dopaminergního,

serotonergního, receptorových systémů, glutamatergního systému, neuropeptidu Y a endogenních opioidů (17).

Existují klinické nálezy, které poskytly zajímavé informace – např. kóma, které vzniká v důsledku poruchy glutamátové regulace, ochraňuje před rozvojem PTSD. Podobně působí např. ketamin, který blokuje NMDA receptor (18).

Také abnormality v inhibici GABA mohou vést ke zvýšené odpovědi na stres, teoreticky by při zvládání PTSD mohl fungovat antagonist GABA – flumazenil (19). Výzkumně zajímavé jsou látky, které mají antagonistické účinky na CRF-R1 receptorech (Cortico-Releasing-Factor-Receptors 1). Ukázalo se, že např. inhibitory α 1 sympatických receptorů redukuje závažnost nočních můr; teoreticky by tedy prazosin nabízel nový terapeutický přístup (20).

Potenciální farmakologické možnosti léčby PTSD

Agonisté α -2-adrenergických receptorů

Agonisté α -2-adrenergických receptorů 2 modulují odpověď noradrenalinu a teoreticky mohou snižovat excitaci při expozici spouštěcímu mechanismu PTSD. Studován byl prazosin, klonidin a terazosin a cytoheptadin v souvislosti s možností potlačení nočních můr u válečných veteránů trpících PTSD. Terazosin a klonidin se ukázaly jako účinnější než prazosin, i když byly předepsány méně často než prazosin. Podle jiných autorů jsou nepříznivější výsledky sledovány při léčbě prazosinem, klonidinem a cyproheptadinem. Vzhledem k nežádoucím účinkům nejsou α -1-adrenergní antagonisté vždy vhodné pro osoby s depresí, úzkostí, ortostatickou hypotenzí, synkopou první dávky, tachykardií, impotencí a priapismem (21).

D-cykloserin

Bylo potvrzeno, že zánik strachu je svázán s receptory pro N-methyl-D-aspartát (NMDA) v glutamatergní bazolaterální amygdale (22). D-cykloserin je parciální agonista NMDA receptoru, a může tedy zvýšit extinkční účinky expoziční terapie. Byl mimo jiné zkoumán u různých populací s úzkostnými poruchami – u sociální fobie a panické poruchy. Blahodárné účinky D-cykloserinu lze přičíst zániku posilování, nikoli anxiolytickému účinku, protože jak zvi-

řecí, tak lidské studie ukázaly, že projevy strachu (tj. zmrazení u zvířat a subjektivní strach u lidí) nejsou během expozice ovlivněny (23).

D-cykloserin je dobrým kandidátem pro implementaci do běžné klinické praxe i proto, že je obvykle dobře snášený a dobře aplikovatelný. K dispozici nejsou informace o žádné významné lékové kontraindikaci při léčbě D-cykloserinem. Ovšem s ohledem na vysoký výskyt zneužívání alkoholu v PTSD populaci by během léčby D-cykloserinem měla být tomuto faktu věnována pozornost (24).

MDMA

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) je substituovaný phenetylamin, který se váže na monoaminové transportéry, což vede k uvolňování serotoninu a aktivaci 5-HT receptoru a v menší míře k uvolnění noradrenalinu a dopaminu (25). MDMA je známá ve veřejné sféře jako rekreační droga – extáze, která navozuje pocity euforie a pohody, zvyšuje vnímavost a blízkost k ostatním lidem (26). Existují tři předpokládané cesty účinku MDMA. V první řadě může zintenzivnit zánik učení prostřednictvím zvýšené aktivity ve ventromedialním prefrontálním kortexu (vmPFC) a snížit aktivitu amygdaly, což jsou dvě propojené oblasti mozku rozhodující pro zánik učení. Druhou cestou MDMA může zvýšit zánik učení prostřednictvím posílené kortizolové a noradrenalinové úrovně, a za třetí – nepřímým způsobem, kdy může zvýšit hladinu oxytocinu, který posílí terapeutický vztah, a tím usnadní zánik učení.

Opatrnosti v užívání MDMA je třeba u pacientů s komorbidní depresí, kdy je třeba brát v úvahu negativní nálady vznikající po požití MDMA. Dále je kontraindikováno užívání kombinace MDMA se SSRI či SNRI. Implementace do běžné klinické praxe je také komplikována tím, že je potřeba fyzické sledování průběhu zvyšování MDMA, a to zejména pro její známé kardiovaskulární účinky. Použití MDMA jako přídatné léčby není bez kontroverze, je třeba brát v úvahu, že použití MDMA jako rekreační drogy je ve většině zemí trestným činem. Jako alternativa se jeví užívání oxytocinu s malými

nežádoucími účinky a snadnou aplikovatelností v podobě nosního spreje.

Hydrokortizon

Dalším zkoumaným lékem pro terapii PTSD je hydrokortizon, syntetický glukokortikoid, který napodobuje účinky kortizolu. Ve stresu je prostřednictvím HPA osy zvýšeně uvolňován. Podávání glukokortikoidů usnadňuje vymizení naučeného. Nízké dávky kortizolu se projevují snížením nežádoucích emocionálních vzpomínek (27). Kombinace expoziční terapie s hydrokortizonem by mohla být výhodná přes oba mechanismy, jak vymizení naučeného, tak inhibici emocionální paměti. Při expoziční terapii podávání hydrokortizonu rozšiřuje relaxační účinky u pacientů trpících arachnofobií a strachem z velkých výšek (28).

Hydrokortizon se zdá být bezpečný, dobře tolerovaný a snadno aplikovatelný. K dispozici nejsou známé kontraindikace, které by vylučovaly jeho použití u PTSD populace. Teoreticky by podávání hydrokortizonu bylo realizovatelné v běžné klinické praxi.

Propranolol

Zkoumaným lékem pro pacienty s PTSD je také propranolol, který snižuje tepovou frekvenci, dilatuje cévy, což vede ke zlepšení průtoku krve a snížení krevního tlaku. Běžně se užívá k léčbě hypertenze, anginy pectoris, migrény a tremoru. Kromě toho má anxiolytické účinky (snižuje fyzické příznaky úzkosti – třas a bušení srdce). Propranolol je syntetický blokátor β -adrenergických receptorů, který prochází hematoencefalickou bariérou a má jak periferní noradrenergický účinek, tak inhibiční účinky na syntézu proteinů. Syntéza proteinu je nezbytná pro rekonstrukci paměti při expozici u pacientů s PTSD a propranolol, který je inhibitorem syntézy bílkovin, může tento proces rušit. Propranolol má vliv na utužení paměti. Narušení utužení paměti po perorálním podání propranololu má za následek snížení strachu na podmíněný podnět. Propranolol se rychle vstřebává, jeho vylučovací poločas je u short acting formy přibližně 3–6 hodin, u long-acting formy 5 hodin až 20 hodin. Obecně platí, že dávky se pohybují mezi 40 a 240 mg denně, v závislosti na individuálních potřebách pacienta. V PTSD studiích byl propranolol podáván přímo před nebo po expozičních terapeutických sezeních, a to v dávkách 80 a 120 mg. Uváděné nežádoucí účinky jsou točení hlavy, slabost, únava, bradykardie, městnavé srdeční selhání, hypotenze, nauzea a zvracení. U pacientů ve studiích s PTSD žádné vážné nežádoucí účinky hlášeny nebyly či byly omezeny pouze na mírnou sedaci (29).

Opatrnosti při použití propranololu je třeba u pacientů se systolickým krevním tlakem pod 100 mm Hg, dále by neměl být podáván pacientům s rodinnou anamnézou kardiovaskulárních potíží (např. srdeční selhání). Vzhledem k tomu, že propranolol stejně jako alkohol dilatuje cévy, mohlo by současné užití alkoholu způsobit nemalé problémy. Nebezpečné jsou také interakce s inhibitory cytochromu P450 2D6 (např. paroxetinem).

Nálezy jsou slibné a očekáváme placebem kontrolované randomizované studie. Nicméně vzhledem k nekontrolovaným designům studií zůstává otázkou, zda jsou pozorované přínosy důsledkem podávání propranololu nebo důsledkem samotné psychologické intervence. Stejně tak nevíme, zda propranolol snižuje strach blokadou rekonstrukce paměti, nebo alternativně, pomocí posílení vyhasínání paměti.

Závěr

Léčba antidepresivy ze skupiny SSRI je stále nejrozšířenějším a také nejvíce prozkoumaným farmakologickým přístupem léčby PTSD. V klinické praxi jsou dále využívány stabilizátory nálady, antipsychotika či anxiolytika. Klinická odezva na všechna výše zmíněná psychofarmaka není optimální. Proto jsou při znalosti neurobiologie PTSD zkoumány látky s jinými mechanismy účinku. Zkoumány jsou agonisté α -2-adrenergických receptorů, syntetické blokátory β -adrenergických receptorů, parciální agonisté NMDA receptoru, syntetické glukokortikoidy a euforizační droga MDMA.

LITERATURA

1. Ditlevsen DN, Elklit A. Gender, trauma type, and PTSD prevalence: a re-analysis of 18 nordic convenience samples. *Annals of General Psychiatry* 2012; 11: 26.
2. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*

- 2006; (1)25:CD002795.

3. Jeffreys M. Clinician's guide to medications for PTSD. National Center for PTSD. US Department of Veterans Affairs 2009.
4. Falcon S, Ryan C, Chamberlain K, Curtis G. Tricyclics: possible treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychi-*

- atry 1985; (9)46: 385–388.

5. Davidson JR, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry* 1990; (3)47: 259–266.

6. Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chiczy-DeMet A. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry* 1989; (4)146: 513–516.
7. Pivac, Kozarić-Kovacic D. Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Croat Med J* 2006; (3)47: 440–451.
8. Ahearn, Juergens T, Cordes T, Becker T, Krahn D. A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; (4)26: 193–200.
9. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Clin Neuropharmacol* 2013; (6)36: 216–222.
10. Pilkinton P, Berry C, Norrholm S, Bartolucci A, Birur B, Davis LL. An Open Label Pilot Study of Adjunctive Asenapine for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychopharmacol Bull* 2016; (2)46: 8–17.
11. Lipper S, Davidson JRT, Grady TA. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986; (12)27: 849–854.
12. Fesler FA. Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; (9)52: 361–364.
13. Hammer MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 141–146.
14. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; (9)45: 1226–1229.
15. Gupta MA, Knapp K. Lithium carbonate decreases acute suicidality in posttraumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; (12)47: 1217.
16. Prasko J, Latalova K, Grambal A, Kamaradova D. Off-Label Use of Second Generation Antipsychotics in Anxiety Disorders and Obsessive Compulsive Disorder. *Act Nerv Super Rediviva* 2010; 52: 229–240.
17. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2009; 14: 13–24.
18. McGhee L, Maani Ch, Garza T, Gaylord K, Black I. The Correlation Between Ketamine and Posttraumatic Stress Disorder in Burned Service Members 2007; 10: 1097.
19. Soeter M, Kindt M. High Trait Anxiety: A Challenge for Disrupting Fear Memory Reconsolidation 2013; 10: 1371.
20. Koola M, Varghese S, Fawcett J. High-dose prazosin for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; (1)4: 43–47.
21. Detweiler MB, Pagadala B, Candelario J, Boyle JS, Detweiler JG, Lutgens BW. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder Nightmares at a Veterans Affairs Medical Center. *J Clin Med* 2016; (12)5: 10.3390.
22. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biological Psychiatry* 2008; (12)63: 1118–1126.
23. Kushner M, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M, McCabe J, Peterson J, Foa EB. D-Cycloserine augmented exposure therapy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 835–838.
24. Mills L, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: Findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *American Journal of Psychiatry* 2006; (4)163: 652–658.
25. Johansen P, Krebs T. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J. Psychopharmacol* 2009; 23: 389–391.
26. Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA, Hayes RJ, Stein EA, Huestis MA. Physiological and subjective responses to controlled oral 3, 4-methylenedioxymethamphetamine administration. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 432–440.
27. Aerni A, Traber R, Hock C, Roozendaal B, Schelling G, Passafiumopoulos A, Nitsch RM, Schnyder U, de Quervain DJ. Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1488–1490.
28. de Quervain DJ-F. Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 6621–6625.
29. Brunet A, Poundja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr S. P. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: three open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; (4)31: 547–550.