

Відновлення рівня ГАМК як перспективна терапія посттравматичного стресового розладу

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це психіатричний синдром, який розвивається після жахливих і небезпечних для життя подій, у т. ч. військові дії, дорожньо-транспортні аварії, нещасні випадки, фізичне та сексуальне насильство. Синдром характеризується повторним переживанням травматичної події, нав'язливими спогадами та нічними жахами, униканням нагадувань про пережите, а також підвищеною пильністю травмованої особи щодо потенційних загроз в оточенні [1].

Рівень поширеності ПТСР оцінюється в 7-8% у загальній популяції, хоча оцінки різняться залежно від типу травми та демографічних характеристик. Зокрема, поширеність ПТСР є вищою серед осіб, які зазнали впливу бойових дій: 12-20% [1]. В українській популяції тягар травматичних обставин наразі складно переоцінити. З огляду на масштаб воєнних дій можна очікувати тисяч нових випадків розладів, пов'язаних з пережитим стресом, як серед цивільних, так і серед військових.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), стани та розлади, пов'язані з реакцією на стрес, кодуються так [2]:

- гостра реакція на стрес, ГРС (F43.0);
- ПТСР (F43.1);
- розлади адаптації (F43.2):
- короткочасна депресивна реакція (F43.20);
- пролонгована депресивна реакція (F43.21);
- змішана тривожна та депресивна реакція (F43.22);
- з переважанням емоційних порушень (F43.23);
- з переважанням порушень поведінки (F43.24);
- змішаний розлад емоцій та поведінки (F43.25);
- інші реакції на тяжкий стрес (F43.8);
- реакція на тяжкий стрес, неуточнена (F43.9).

ГРС – тимчасовий розлад, який розвивається в людини без будь-яких інших проявів психічних розладів у відповідь на фізичний або психічний стрес; зазвичай минає за декілька годин або днів.

ПТСР – відтермінована чи затяжна реакція на стресогенну подію або ситуацію, винятково загрозливого чи катастрофічного характеру, що може зумовити дистрес майже в кожного.

Ключова відмінність полягає у тривалості симптомів: ГРС діагностують у період від 2 днів до 1 міс після впливу травматичної події, тоді як ПТСР – протягом щонайменше 1 міс після травматичної події, після латентного періоду чи після ГРС [2].

Типовий перебіг ПТСР розпочинається з розвитку симптомів протягом 6 міс із початку травматичної події, хоча може статися затримка дебюту. Якщо симптоми зберігаються >3 міс, установлюється діагноз хронічного ПТСР, пов'язаного з низкою несприятливих довготривалих наслідків для здоров'я, в т. ч. хворобами серця, ожирінням, зловживанням алкоголем [1]. У більшості випадків пацієнти одужують, але інколи хвороба триває протягом багатьох років після катастрофи та переходить у хронічну зміну особистості [2].

Основні симптоми, за якими можна розпізнати ПТСР [2]:

- повторне переживання – нав'язливі тривожні спогади про травматичну подію, нічні жахи, соматичні реакції (прискорене серцебиття та паніка) при нагадуванні про травматичну подію;
- уникання – уникнення занять, місць, думок, почуттів або розмов, пов'язаних з подією;
- емоційне заціпеніння – обмежені емоції, втрата інтересу до звичайної діяльності, відчуття відстороненості від інших;

- надмірне збудження – безсоння, дратівливість, труднощі з концентрацією уваги, надмірна настороженість.

Емоційне переживання психологічної травми може мати довгострокові когнітивні наслідки. Характерними ознаками ПТСР є порушення процесів пам'яті, уваги, планування та вирішення проблем. Когнітивні теорії ПТСР підкреслюють взаємодію між емоціями та когнітивними функціями. Ці теорії стверджують, що психопатологія виникає, коли емоційний стрес змінює роботу нейронних мереж, і мають значний вплив на сучасні підходи до лікування [1].

Емоції та когніції: патологічні ролі за ПТСР

Добре відомо, що емоційно забарвлена інформація запам'ятовується набагато краще, ніж нейтральна. Згідно з когнітивною теорією розвитку ПТСР, після перенесеної травматичної події ресурси обробки інформації переважно виділяються на повторне переживання страху, а також виявлення та інтерпретацію нових загроз в оточенні. Внаслідок цього навіть нешкідливі подразники можуть сприйматися травмованою особою як загрозові. З іншого боку, за нестачі ресурсів у центральній нервовій системі звукується увага до інших когнітивних операцій, починаються проблеми з пам'яттю, виконавчими функціями [1].

Характерним феноменом при ПТСР є «тунельна пам'ять», коли травмована особа найкраще запам'ятовує центральні об'єкти та ознаки, безпосередньо пов'язані з травматичною подією, але при цьому дуже погано відтворює контекстну інформацію і специфічні деталі. В осіб із ПТСР спогади, пов'язані з травмою, постійно проникають до свідомості, їх складно ігнорувати. Предмети та ознаки, які нагадують про травматичні події, відволікають увагу від сьогоденних завдань, викликають занепокоєння і тривогу [1].

Когнітивні порушення заважають залученню осіб із ПТСР до ефективних методик надання психологічної допомоги. Наприклад, адекватна виконавча функція необхідна для того, щоб отримати користь від втручання, заснованих на когнітивному контролі емоцій і зміні дезадаптивних думок та поведінки на адаптивні. Отже, дефіцит виконавчої функції або неефективне гальміне підключення нейронної мережі, що лежить в основі, може знизити ефективність орієнтованих на травму та заснованих на доказах втручання за ПТСР [1].

Десятиліття досліджень з використанням різноманітних психологічних тестів і методичних підходів свідчать на підтримку когнітивних моделей ПТСР. Останні досягнення в галузі функціональної нейровізуалізації, що дають змогу прослідкувати активацію нейронних мереж у режимі реального часу, також підтверджують вплив емоцій на когнітивну сферу, а також, навпаки, в осіб із ПТСР. Так, було встановлено, що перевага емоцій над пам'яттю реалізується зокрема за рахунок взаємодії мигдалини з гіпокампом. Відповідно до гіпотези модуляції, емоційні події запам'ятовуються краще за нейтральні через вплив мигдалини (центру страху та агресії) на інші медіальні структури лобної частки, зокрема гіпокампа. Ця гіпотеза

знайшла підтвердження в дослідженнях із застосуванням функціональної магнітно-резонансної томографії [1].

Одним із дезадаптивних наслідків ПТСР є погіршення робочої пам'яті. Робоча пам'ять визначається як збереження та маніпулювання інформацією в тимчасовому сховищі для виконання повсякденних задач. Важливо, що робоча пам'ять має невеликий обсяг, тому люди можуть одночасно працювати з досить обмеженою кількістю інформації. Наслідок впливу негативних емоцій на цю обмежену ємність полягає у тому, що нав'язливі думки та спогади про травму можуть зменшити здатність індивіда зберігати інформацію, відповідну сьогоденній меті діяльності. Дефіцит робочої пам'яті в пацієнтів із ПТСР був продемонстрований у тестах як із вербальними, так і візуальними стимулами. Дослідження нейровізуалізації дозволяють припустити, що в основі порушення збереження інформації в операційній пам'яті в результаті емоційного відволікання лежать два протилежні порушення – гіперактивність у мережі емоційної обробки (в т. ч. такі регіони, як мигдалина, вентролатеральна префронтальна кора та медіальна префронтальна кора головного мозку) та гіпоактивність у дорсальній мережі виконавчих функцій (у т. ч. такі регіони, як тильна латеральна префронтальна кора, тім'яна кора) [1].

Когнітивний контроль емоцій як підхід до лікування ПТСР

Коли протягом життя відбуваються тривожні події, люди часто застосовують різні стратегії, щоб впоратися з негативними емоціями. Виокремлюють дві основні стратегії захисту: змінити своє емоційне переживання подій або змінити вплив емоційного стимулу на когнітивне функціонування. Люди можуть здійснювати когнітивний контроль над емоціями (переосмислення, зміна ставлення) для досягнення бажаного ефекту й адаптації у подальшому житті. Крім того, стратегії когнітивного контролю можна використовувати для покращення продуктивності пам'яті чи придушення небажаних спогадів. Така навмисна модуляція емоцій слугує для управління відволіканнями та допомагає людям залишатися зосередженими на цілеспрямованій поведінці. Когнітивно-поведінкові інтервенції навчають пацієнтів здійснювати більший контроль над емоціями за допомогою спеціальних вправ, альтернативних способів мислення про негативну ситуацію. Ці втручання не тільки зменшують симптоми, а й покращують когнітивні функції [1]. Хоча докази обмежені, деякі дослідження підтверджують ефективність когнітивно-поведінкової терапії щодо нормалізації когнітивних функцій у пацієнтів у певних ділянках. Сазерленд і Брайант [3] повідомили про покращення специфічності автобіографічної пам'яті при ПТСР після лікування. За результатами двох досліджень повідомлено про покращення емоційних показників тесту Струпа в пацієнтів порівняно з контрольною групою після психосоціального втручання [4, 5].

Психофармакотерапія також може безпосередньо впливати на нейронні мережі,

отже, пригнічувати вплив емоцій на когнітивні функції. Наразі медикаментозна терапія ПТСР знаходиться в стадії розробки та базується на сучасних уявленнях про роль різних нейромедіаторних систем у відповідь на стрес.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) як маркер ПТСР і терапевтична мішень

Клінічна симптоматика тривожних розладів, пов'язаних зі стресом, спричинена довготривалою дисфункцією систем гальмівної та збудливої нейротрансмісії. ГАМК і глутамат є важливими нейромедіаторами, які тісно пов'язані з функціонуванням нейронів загалом і з емоційною пам'яттю при тривожних розладах зокрема [6].

ГАМК – основний гальмівний нейромедіатор мозку; чинить помітний вплив на адренергічні реакції під час сильного стресу та може відігравати ключову роль у відновленні післястресової події. Низький рівень цього нейромедіатора асоціюється з алкогольною залежністю, депресією та порушеннями сну, а також спостерігаються в людей з ПТСР. Особи з низьким рівнем ГАМК у плазмі крові є вразливішими до гострого ПТСР. За даними нейровізуалізаційних досліджень, концентрації ГАМК і глутамату (а також щільність й активність відповідних їм рецепторів і білків-транспортних) були пов'язані з розладами настрою та дисфункціями пам'яті [6, 7].

Протонна магнітно-резонансна спектроскопія мозку (1H MRS) з використанням сильних статичних магнітних полів дозволяє вимірювати регіональну концентрації ГАМК і глутамату безпосередньо в тканинах мозку in vivo. Dieter J. Meyerhoff і співавт. [8] досліджували, чи пов'язаний ПТСР із низьким рівнем ГАМК у мозку та чи спричинене зниження рівня ГАМК поганою якістю сну. 27 пацієнтів із ПТСР і 18 посттравматичних контрольних осіб без ПТСР було набрано для участі в дослідженні з резерву армії США, національної гвардії та психіатричних клінік. Методом 1H MRS із напруженістю магнітного поля 4 Тл вимірювали інтенсивність спектрів ГАМК у трьох ділянках кори головного мозку. В результаті в тім'яно-потиличній і скроневій корі ПТСР(+)-учасники мали нижчу концентрацію ГАМК, ніж ПТСР(-)-учасники. Як і очікувалося, ПТСР(+)-учасники мали вищі оцінки симптомів депресії та тривоги, а також вищий індекс тяжкості безсоння (ISI). Вищий ISI корелював із нижчим рівнем ГАМК і вищим рівнем глутамату в тім'яно-потиличній корі та мав тенденцію до кореляції з нижчим рівнем ГАМК у передній поясній частині. Зв'язок між низькою тім'яно-потиличною концентрацією ГАМК і діагнозом ПТСР був цілковито опосередкований тяжкістю безсоння. Вчені дійшли висновку, що низька концентрація ГАМК у мозку є характерною рисою ПТСР. Низький рівень ГАМК, пов'язаний із поганою якістю сну, узгоджується з теорією гіперзбудження в патогенезі безсоння та ПТСР [8]. Ці висновки мають значення для розробки підходів до лікування ПТСР.

Наближенням до клінічної практики є плазмовий рівень ГАМК. У людини рівень ГАМК у плазмі крові стабільний у часі і, ймовірно, генетично зумовлений (з автосомно-рецесивним типом наслідування). В осіб із генетично низькими запасами ГАМК регуляція гіперадренергічної відповіді на стрес може бути швидко переважана. Згідно з гіпотезою Натта, це може підвищити вплив емоцій на кодування пам'яті [9].

В дослідженні Guillaume Vaiva та співавторів [6] вимірювали рівень ГАМК у плазмі крові в 78 постраждалих в дорожньо-транспортних пригодах. Пацієнтів оцінювали на ПТСР і великий депресивний розлад через 6 тиж і через 1 рік після травми. В результаті і через 6 тиж, і через 1 рік середні рівні ГАМК були значно нижчими серед суб'єктів, які відповідали всім або майже всім критеріям ПТСР, порівняно з тими учасниками, котрі не мали ПТСР. Серед пацієнтів, які відповідали критеріям ПТСР через 6 тиж, у 75% відзначалося відновлення рівня ГАМК до показників >0,20 ммоль/мл. Підвищення рівня ГАМК мало захисний вплив: ці пацієнти не відповідали критеріям ПТСР через 1 рік. І навпаки, серед хворих, у яких рівень ГАМК залишався <0,20 ммоль/мл, 80% відповідали всім або майже всім критеріям ПТСР через 1 рік. Окрім того, в пацієнтів із низькими рівнями ГАМК була вища частота розвитку депресивного розладу.

Отже, рівень ГАМК у плазмі крові >0,20 ммоль/мл свідчить про нижчу ймовірність хронізації ПТСР і може бути маркером одужання від травми. Спонтанне одужання від ПТСР часто відбувається впродовж року після травми. Із клінічного погляду рівень ГАМК може бути надзвичайно корисним, щоб передбачати з достатньою точністю те, які пацієнти ризикують мати хронічний ПТСР і потребуватимуть додаткових методів лікування [6].

Arditte Hall і співавторів [10] у попередньому дослідженні перевірили, чи відрізняються рівні ГАМК у плазмі між жінками із ПТСР і здоровими жінками, які зазнали травми. 30 учасників надали зразки плазми протягом 2 фаз менструального циклу: ранньої фолікулярної фази та середини лютеїнової фази. Під час кожної фази кров брали після 45 хв відпочинку та після легких і помірно стресових психофізіологічних завдань. Рівні ГАМК у плазмі вимірювали методом мас-спектрометрії. Жінки з діагнозом ПТСР і без нього не мали статистично значущих відмінностей за рівнями ГАМК у плазмі. Проте в аналізі, що враховував тяжкість симптомів ПТСР як безперервну змінну, спостерігався позитивний зв'язок на рівні тенденції між серйознішими симптомами ПТСР і вищими рівнями ГАМК у плазмі крові в 4 зборах крові (p=0,06). В аналізах, які окремо досліджували кластери симптомів ПТСР за класифікацією DSM-IV, симптоми дисфорії (коливання настрою, що не відповідають критеріям манії або депресії) були позитивно та суттєво пов'язані з рівнем ГАМК у плазмі (p=0,03). Подібним чином спостерігався позитивний зв'язок на рівні тенденції між симптомами кластера уникнення та рівнем ГАМК у плазмі (p=0,06). Рівні ГАМК у плазмі крові не змінювалися під впливом експериментально зумовленого стресу та не залежали від фази менструального циклу. Автори дійшли висновку, що порушення регуляції ГАМК може бути нейробіологічним маркером та/або потенційною мішенню лікування для жінок із симптомами ПТСР, що характеризуються виразною дисфорією і симптомами уникнення [10].

Можливості фармакологічної корекції рівня ГАМК

Згідно із сучасними концепціями лікування, які зокрема відображені у вітчизняному клінічному протоколі надання медичної допомоги при ПТСР (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 121 від 23.02.2016 р.), фармакотерапію за ПТСР не слід розглядати як рутинну терапію першого ряду замість психотерапії та психокорекції, сфокусованих на травмі. Проте вищезазначені дослідження [6, 8, 10] відкривають перспективу застосування препаратів ГАМК із метою відновлення фізіологічного рівня цього нейромедіатора в гальмівних нейронних мережах, що може нормалізувати реакцію на стрес і допомогти полегшити симптоми ПТСР.

В Україні препарат для відновлення рівня ГАМК представлений вітчизняним виробником ТОВ «Фарма Старт» під назвою Біфрен®. Активна речовина – фенібут; є похідним ГАМК і фенілетиламіну. На відміну від численних присутніх на ринку дієтичних добавок із ГАМК, Біфрен® має статус лікарського засобу, тобто містить активну речовину фармацевтичної якості. Згідно з інструкцією для медичного застосування, домінуючою є його антигіпоксична й антиамнестична дія. Має транквілізуювальні властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; помітно зменшує прояви астенії, судинні та вегетативні симптоми, в т. ч. головний біль, відчуття

тяжкості в голові, порушення сну, дратівливості, емоційну лабільність, підвищує розумову працездатність. На відміну від транквілізаторів під впливом препарату Біфрен® поліпшуються психологічні показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій).

Біфрен® показаний для лікування астеничних та тривожно-невротичних станів (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), в разі відчуття неспокою, страху, тривожності, а також за невроту нав'язливих станів. У дітей препарат застосовується при таких розладах, як заїкання, енурез, тики; в людей літнього віку – в разі порушення сну. Крім того, Біфрен® може застосовуватися для профілактики стресових

станів, перед операціями чи болісними діагностичними дослідженнями, а також як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому за алкоголізму.

З огляду на вищезазначені ролі ГАМК і когнітивних функцій у реалізації відповіді на стрес та відновленні після стресу пацієнти із ПТСР можуть отримати від прийому препарату Біфрен® подвійний ефект: вплив на патофізіологічний механізм стресового розладу (низькі рівні ГАМК) і покращення когнітивних функцій, що допомагає швидше подолати симптоми ПТСР і адаптуватися в подальшому житті.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

UA-BIFR-PIM-122022-078

Біфрен®

СПОКІЙ ЗА ЯСНОЇ ГОЛОВИ

ЗАСПОКОЮЄ

Усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх¹

ПОКРАЩУЄ РОБОТУ МОЗКУ

Стимулює пам'ять та розумову діяльність. Не викликає в'ялості та сонливості¹



Спосіб прийому:
По 1-2 капсули 3 рази на день¹

1. Адаптовано з інструкції для медичного застосування лікарського засобу БІФРЕН®.

UA-BIFR-PIM-122022-077

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація міститься в інструкції з медичного використання препарату. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. **Біфрен.** Фенібут, капсули. Психостимулятори та ноотропні засоби. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроту нав'язливих станів. **Спосіб застосування та дози.** При астеничних та тривожно-невротичних станах дорослим: призначати по 250–500 мг 3 рази на добу. Вищі разові дози: для дорослих – 750 мг, пацієнтам літнього віку – 500 мг. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. Без рецепта. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт». Представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6. 8. Р.П. № UA/12087/01/01

 **acino**