

Досвід використання арипіпразолу у комплексному лікуванні ПТСР внаслідок війни в Україні

Михайло Пустовойт

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Ірина Краснопольська

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Михайло Панчишин

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Антоніна Пушко

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Катерина Дзівак

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Іван Ромаш

Івано-Франківський Національний Медичний
Університет

Актуальність. Наша країна повною мірою відчула всю незбагненність і крихкість сучасного світу з початком антитерористичної операції на сході України, згодом разом з усім світом переживаючи пандемію COVID-19 з усіма її згубними наслідками, і врешті зазнавши віроломного нападу сусідньої держави, яка донедавна позиціонувала себе як «братня». Зрозуміло, що все це суттєво вплинуло на загальну тривожність, страх перед майбутнім, відсутність довіри населення країни в цілому, піддавши великі верстви населення підвищеному ризику розвитку посттравматичного стресового розладу, пов'язаного з перебуванням в зоні бойових дій, серед військовослужбовців та ветеранів війни, серед вимушених переселенців, серед тих, хто зазнав насильства та тортур. Отримання ефективного лікування має вирішальне значення для зменшення симптомів розладу та покращення функціонування. Сучасні варіанти лікування ПТСР включають як психологічні, так і фармакологічні втручання. Оскільки зараз ми маємо великий наплив пацієнтів із посттравматичними стресовими розладами, як внаслідок бойового стресу, так і інших масових стресових впливів, необхідно переглянути підходи до лікування таких пацієнтів та обрати найбільш ефективні та доступні. більшості спеціалістів. Звичайно, ефективність травма-фокусованих психотерапевтичних методів важко переоцінити, і більшість наших фахівців пройшли або проходять навчання їх застосуванню. Але не слід забувати про великий арсенал доступних і ефективних лікарських засобів, які можуть ефективно підготувати пацієнта до психотерапевтичного лікування або служити доповненням до психотерапії.

Мета. Метою нашої роботи було вивчення ефективності атипичного антипсихотика арипіпразолу в комплексній терапії ПТСР та механізмів його впливу на різні кластери ПТСР, а також коморбідні розлади.

Матеріали та методи. Зроблено аналіз літератури з питання ефективності різних методів терапії ПТСР, включаючи хронічний комплексний ПТСР та ПТСР з коморбідними психічними розладами і аддикціями. Проводяться власні клінічні дослідження пацієнтів з ПТСР, що проходять стаціонарне і амбулаторне лікування в КПП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я Івано-Франківської обласної ради» та першому добровольчому хірургічному шпиталі клініки «БРАСС». Групу складали переважно чоловіки у віці від 21 до 45 років з ПТСР, пов'язаним із військовими діями та верифікованим за сучасними діагностичними критеріями. Обстеження здійснювалось

клініко-психопатологічним методом та за допомогою психодіагностичних методик: [шкала для клінічної діагностики ПТСР \(Clinical-administered PTSD Scale - CAPS\)](#); госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS); шкала дисоціативного досвіду DES; методика «Психологічна діагностика стратегії долаючої поведінки» Р. Лазаруса; шкала оцінки якості життя (Чабан О.С., 2008) та ін. Для оцінки результатів проведеної комплексної програми лікування застосовувався також катамнестичний метод. Зауважимо, що дана стаття є попереднім повідомленням, статистично оброблені результати дослідження будуть повідомлені у наступних наших публікаціях.

Результати. Арипіпразол можна вважати одним із найперспективніших антипсихотичних засобів для лікування посттравматичних стресових розладів у комплексному підході поряд із психотерапією, а в окремих випадках – і як монотерапія, враховуючи його широкий спектр дії та мінімум побічних ефектів.

Запорукою успішного лікування є створення довірчих партнерських відносин з пацієнтом при призначенні медикаментозного лікування. Психологічна підготовка пацієнтів щодо побічних ефектів, необхідних доз, тривалості лікування та комплаєнсу може значно покращити результати. Необхідно враховувати та обговорювати побічні ефекти, а також зважувати ризики та переваги подальшого лікування. Важливо обговорити відповідь на лікування та скоординувати зусилля. Лікаря важливо вести постійний діалог з пацієнтом про дію ліків і наявність побічних ефектів. Також важливо, щоб пацієнт брав активну участь у лікуванні, а не відчував себе пасивним одержувачем ліків для полегшення симптомів.

Висновки. Звичайно, травма-фокусована психотерапія є основним методом терапії ПТСР, а у випадках свіжого неускладненого ПТСР може бути єдиним методом лікування. Враховуючи той факт, що вже зараз ми все частіше стикаємося зі складним ПТСР із психотичними дисоціативними симптомами, масивними розладами афективної сфери та очікуючи збільшення саме таких випадків у майбутньому, ми розуміємо, що в таких випадках психотерапія може бути неефективною чи ні. ефективний взагалі недосяжний. На даний момент психофармакотерапія посттравматичних стресових розладів зосереджена в основному на антидепресантах SSRI/H, адреноблокаторах і коротких курсах бензодіазепінів. Попередні спроби антипсихотичної психофармакотерапії посттравматичних стресових розладів були зосереджені переважно на групах «донів» і «пінів», чиї побічні ефекти (седативний, кардіометаболічний, дискінетичний) ставали перешкодою для успішного лікування. Антипсихотик нової групи «doublepipe-rip» – арипіпразол демонструє ефективність впливу на всі кластери ПТСР: інтрузивний, унікаючий, гіперактиваційний, крім того, демонструє ефективність у лікуванні ХПТСР та коморбідних із ПТСР розладів, які підтверджено багатьма дослідженнями та практичним досвідом. Є сенс уважніше придивитися до місця антипсихотичних препаратів в лікуванні ПТСР, враховуючи особливості арипіпразолу та можливо інших новітніх антипсиотиків, і розглядати їх як ефективний засіб для аугментації, а іноді й монотерапії в лікуванні ПТСР і КПТСР.

Актуальність.

Ще наприкінці минулого сторіччя в різних галузях суспільного життя сформувалась концепція зміни звичного і стабільного світу SPOD (*Steady – cmiйкість; Predictable – передбачуваність; Ordinary – простота, Definite – визначеність*) новим, невизначеним і нестабільним світом VUCA (*Volatility – нестабільність; Uncertainty – невизначеність; Complexity – складність; Ambiguity – неоднозначність*). Двадцять перше століття поставило багато викликів людству. Воно розпочалося із періоду насильства та страху, коли різні

прошарки населення по всьому світу були свідками соціально-політичних і збройних конфліктів, громадянських війн, територіальних суперечок і кримінальних злочинів. За останнє десятиріччя відбулось так багато непрогнозованих і часто катастрофічних подій, а тому усе частіше звучать думки про нову зміну концепції світу на ще більш стрімкий, складний і непрогнозований світ BANI (*Brittle* – крихкість; *Anxious* – тривожність; *Nonlinear* – нелінійність; *Incomprehensible* – незбагненність). Наша країна сповна відчула усю незбагненність і крихкість сучасного світу ще з початку АТО на сході України, згодом разом з усім світом переживаючи пандемію COVID-19 з усіма її згубними наслідками, і нарешті зазнавши віроломного нападу сусідньої держави, яка донедавна позиціонувала себе як «братню». Зрозуміло, що усе це відчутно вплинуло на загальну тривожність, страх перед майбутнім, віру у власні сили у населення країни в цілому, піддавши великі верстви населення підвищеному ризику розвитку післятравматичного стресового розладу, асоційованого із перебуванням у зоні бойових дій, у військовослужбовців і ветеранів війни, у вимушених переселенців, у тих, хто зазнав насильства і тортурів.

Діагноз ПТСР з'явився в клінічних довідниках відносно нещодавно. У США в DSM III – в 1980 році, в Міжнародній класифікації хвороб – в 1995 році. Проте ПТСР не можна назвати молодими захворювання. ПТСР існував стільки ж, скільки існували люди, скільки велися війни, скільки були вбивства та природні катаклізми. Ці події викликали стресові розлади у людині. В медичній історії відомо декілька назв ПТСР: «окопний синдром», синдром «серце солдата», «снарядний шок», «в'єтнамський синдром», «афганський синдром». Як термін «посттравматичний стресовий розлад» з'явився в 1960–1970 роках в США. Причиною актуалізації уваги навколо даної проблеми постали наслідки війн в Кореї та В'єтнамі. Велика кількість людей, які мали спільні симптоми та спільну передумову їх появи спонукала до об'єднання їх в єдину нозологію [1].

Отримання ефективного лікування має вирішальне значення для зменшення симптомів розладу та покращення функціонування. Нині варіанти лікування ПТСР включають як психологічні, так і фармакологічні інтервенції. Їх вибір залежить від таких факторів, як особисте бажання пацієнта тієї чи іншої форми лікування, його мотивація, прихильність до терапії, клінічна відповідь на попередні лікувальні заходи, тяжкість симптомів, наявність супутніх соматичних захворювань або психічних розладів. Слід зазначити, що ПТСР має високу коморбідність з іншими психічними розладами. Він часто зустрічається разом із депресивними та тривожними розладами, а також із порушеннями, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин/алкоголю, що можуть значно ускладнити діагностику та лікувальні інтервенції. Згідно з дослідженням у 2007 році 103 тис. 788 ветеранів США, які воювали в Іраку та Афганістані, серед військових із ПТСР тільки у 17 % цей діагноз спостерігався без супутніх проблем із соматичним чи психічним здоров'ям []. В іншому дослідженні було помічено більш складний перебіг захворювання (у контексті тяжкості симптомів) і меншу ефективність лікування серед осіб із ПТСР, коморбідним з іншими розладами []. Серед інших факторів, які можуть впливати на вибір методу лікування, варто зазначити навички та досвід лікаря, доступність добре підготовлених клінічних (медичних) психологів. Звісно, використання того чи іншого психотерапевтичного методу вимагає відповідної підготовки фахівців, а їх відсутність (наприклад, у невеликих містечках) значно звужує цей вибір.

За останні роки в різних частинах світу, зокрема в Європі, Австралії та Північній Америці, було опубліковано ціла низка клінічних практичних посібників, присвячених менеджменту ПТСР. Їхні рекомендації створені на підставі всебічного аналізу наукових доказів щодо діагностики та ефективності відповідних методів лікування. Вони мають як багато спільних моментів, так і деякі відмінності щодо підходів до менеджменту вказаного розладу. Так, за даними D. Forbes et al. (2015) серед важливих спільних настанов слід виділити підтримання застосування травмофокусованих психологічних методів лікування як терапії першої лінії та фармакотерапії у певних клінічних ситуаціях [].

Метою нашої роботи було вивчення ефективності атипичного внтипсихотика арипіпразолу у

комплексній терапії ПТСР та механізмів його впливу на різні кластери ПТСР, а також коморбідних із ним розладів.

Матеріали та методи:

Зроблено короткий аналіз літератури з питання ефективності різних методів терапії ПТСР, включаючи хронічний комплексний ПТСР та ПТСР з коморбідними психічними розладами і аддикціями. Проводяться власні клінічні дослідження пацієнтів з ПТСР, що проходять стаціонарне і амбулаторне лікування в КПП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я Івано-Франківської обласної ради» та першому добровольчому хірургічному шпиталі клініки «БРАСС». Групу складали переважно чоловіки у віці від 21 до 45 років з ПТСР, пов'язаним із військовими діями та верифікованим за сучасними діагностичними критеріями. Обстеження здійснювалось клініко-психопатологічним методом та за допомогою психодіагностичних методик: шкала для клінічної діагностики ПТСР (Clinical-administered PTSD Scale-CAPS); Шкала оцінки впливу травматичної події IES-R (Impact of Event Scale Revised); госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS); шкала дисоціативного досвіду DES; стандартизований опитувальник самооцінки психічного статусу SCS-90; опитник регуляції самооцінки «Нарцистичний інвентар» (F.-W. Deneke & B. Hilgenstock). Для оцінки результатів проведеної комплексної програми лікування застосовувався також катamnестичний метод. Зауважимо, що дана стаття є попереднім повідомленням, статистично оброблені результати дослідження будуть повідомлені у наступних наших публікаціях. У даній публікації буде наведено ряд коротких клінічних прикладів.

Результати

Безумовно на сьогоднішній день згідно основних стандартів психіатричної допомоги пріоритетним методом в лікуванні ПТСР є психотерапія, а саме травма фокусована і когнітивно-поведінкова. Тим не менше ми все частіше стикаємось з ускладненими варіантами ПТСР, комплексним ПТСР із значною тенденцією до хронізації. В клінічній картині у пацієнтів з ПТСР ми нерідко спостерігаємо дисоціативну симптоматику психотичного рівня, депресивні стани з психотичними симптомами та інші прояви, які дуже ускладнюють, а деколи й унеможливають залучення пацієнта до психотерапії. Власне тому, більшістю клінічних настанов з лікування ПТСР визнається поєднане застосування психотерапії і психофармакотерапії (WHO, NICE, APA, ISTSS, Va/DoD), при чому деякі з них (APA, ISTSS, Va/DoD) розглядають ефективність психотерапії і медикаментозної терапії в лікуванні ПТСР як еквівалентну [5, 6, 7]. Систематизований огляд і метааналіз було опубліковано в часописі *Psychiatry Research*. Дослідники показали, що пріоритетність психотерапії над медикаментозною в лікуванні ПТСР ґрунтувалась на порівнянні ефектів лікування методологічно неспівставних досліджень ефектів психотерапії і медикаментозних середників. Власне тому, дослідниками було проведено метааналіз, що складався виключно з рандомізованих досліджень. Цей аналіз показав неоднозначні результати щодо відмінностей ефектів психотерапії і фармакотерапії. Тому автори дослідження вважають, що за відсутності чітких доказів переваги того чи іншого методу, лікарі повинні сумісно із пацієнтами приймати рішення про те, який метод використовувати [8].

На думку більшості клініцистів найбільш ефективним є поєднання психотерапії із психофармакотерапією [9, 10]. Найчастіше використовуваними в лікуванні ПТСР групами психотропних медикаментів у більшості клінічних настанов є антидепресанти- селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну/норадреналіну та адреноблокатори, менше уваги приділено антипсихотичним середникам, переважно через їх значні побічні ефекти. У вітчизняній літературі в якості прикладів антипсихотичних середників при ПТСР розглядались антипсихотики другого покоління, а саме, рисперідон, оланзапін і кветіапін [11, 12, 13] і припускалось їх застосування при психотичних варіантах ПТСР за неефективності СІЗС/Н.

Оскільки зараз ми стикаємось з великим напливом пацієнтів з післятравматичними стресовими розладами, як внаслідок бойового стресу, так і інших масивних стресових впливів, ми маємо переглянути підходи до лікування таких пацієнтів і обрати найбільш дієві і доступні більшості фахівців. Звичайно, дієвість травма фокусованих методів психотерапії важко переоцінити і більшість наших фахівців пройшли або ж проходять вишкіл з їх проведення. Але не слід забувати про великий арсенал доступних і дієвих медикаментозних середників, які можуть ефективно підготувати пацієнта до психотерапевтичного лікування або ж слугувати в якості аугментації психотерапії.

В цьому сенсі доцільно розглянути атипичний антипсихотик 3-го покоління арипіпразол.

Арипіпразол – препарат класу атипичних антипсихотиків, який на нашому фармацевтичному ринку представлений зокрема препаратом арипіпразол асіно.

Арипіпразол виявляє типовий для антипсихотиків антагонізм до дофамінових рецепторів D2 підтипу в мезолімбічному шляху, при цьому однак володіючи унікальною властивістю часткового агонізму до тих же рецепторів у мезокортикальному шляху. Подібно до інших «атипичних антипсихотиків», арипіпразол виявляє сильний антагонізм до серотонінових рецепторів 5-HT_{2A} підтипу і, подібно до зипрасидону, агонізм до 5-HT_{1A} рецепторів. Якщо ж простіше, то арипіпразол є частковим агоністом (змішаним агоністом-антагоністом) 5HT₁ і D2 рецепторів, тобто збуджує рецептор при нестачі нейромедіатора і блокує при надлишку. Препарат має найменшу спорідненість серед усіх атипичних антипсихотичних засобів до адренергічних (α_1), гістамінових (H₁) та мускаринових (m₁) рецепторів. Такий фармакодинамічний спектр пояснює високу лікувальну ефективність арипіпразолу і водночас низьку частоту і тяжкість побічних ефектів, що спостерігаються при прийомі більшості антипсихотиків, в тому числі зростання маси тіла, рухових розладів, пролактинемії, кардіологічних проблем тощо. Власне, наявність побічних ефектів змушувала пацієнтів з ПТСР відмовлятися від лікування антипсихотиками, на що вказують дані багатьох досліджень [12, 13, 14]. Відсутність або мінімальна вираженість побічних ефектів при прийомі арипіпразолу дозволяють розглядати його як перспективну альтернативу звичним у нас «донам» (рісперідон, луразідон, зіпразідон) та «пінам» (кветіапін, оланзапін, клозапін). Враховуючи той факт, що арипіпразол є ефективним щодо багатьох проявів ПТСР та коморбідних з ним психопатологічних розладів, є сенс розглянути цей препарат більш детально з посиланням на численні публікації в фахових виданнях, а також спираючись на власні клінічні спостереження.

Що є особливо важливим – арипіпразол має безумовний вплив на усі три групи (кластери) симптомів ПТСР: повторне переживання травматичного досвіду (інтрузивні, дисоціативні симптоми); уникання («оніміння», соціальна ізоляція); та гіперактивація (тривога, підвищена пильність). Крім того, якщо розглядати додаткові критерії комплексного ПТСР, а саме, депресивну симптоматику і порушення регуляції афекту, то доцільність арипіпразолу зайняти належне місце в лікуванні ПТСР стає ще більшою.

Розглянемо послідовно, як впливає арипіпразол на різні кластери симптомів ПТСР, КПТСР та найбільш часті коморбідні ПТСР психопатологічні стани. Для висвітлення цього питання ми використовували як опубліковані дані сучасних когортних досліджень, так і результати власного клінічного досвіду з пацієнтами-ветеранами бойових дій.

Люди з ПТСР часто потерпають від вторгнень спогадів травмуючого досвіду, які можуть варіюватися від відносно легких (з відсутністю або тимчасовістю відчуття того, що страшна подія відбувається тут і тепер) до важкого (з повною втратою усвідомлення поточної реальності, з масивною дисоціативною продукцією), сюди також відносять повторювані жахливі сни чи нічні кошмари. Ряд досліджень показали, що механізм, який лежить в основі посттравматичного стресового розладу, здебільшого полягає в порушенні процесу згасання страху та функціональному дисбалансі в зонах «страху», пов'язаних з мигдалиною. Попередні

дані свідчили про те, що центральний дофамін відіграє ключову роль у регуляції процесу запам'ятовування страху, але залишалось незрозумілим, чи буде втручання модуляторів дофаміну корисним для усунення аномалій процесу згасання страху. Було показано на лабораторних тваринах, що субхронічна 14-денна схема лікування арипіпразолом у дозі 5,0 мг/кг усуває дисфункцію пам'яті страху, відновлює здатність до згасання умовного рефлексу страху, викликаного травмою, і нормалізує знижений травмою витік дофаміну в мигдалину. Це дослідження продемонструвало терапевтичний потенціал субхронічного лікування арипіпразолом у лікуванні пацієнтів, які страждають від проблеми інтрузивного страху [15]. Дисоціативні розлади при хронічному, комплексному ПТСР часто набувають форми слухових галюцинацій, нерідко ворожого характеру, що може тягнути за собою такі ускладнення як вживання психоактивних речовин, імпульсивна агресивність і особливо – суїцидальна налятованість. Сама лише травма фокусована терапія часто є неефективною при таких станах, а іноді галюцинування не дозволяє ефективно проводити психотерапію. В ряді досліджень була показана ефективність додаткового антипсихотичного лікування арипіпразолом у пацієнтів з слуховими галюцинаціями в рамках хронічного ПТСР [16].

Солдат, який після визволення з полону перебуває на реабілітації в одному із госпіталів області, після початку нової хвилі обстрілів розвиває панічні стани вночі: після того як провалюється у сон і бачить сновидіння військового змісту з флешбеками у свій бойовий досвід. Він просинається від паніки і вже не може заснути. В нього виникає порив вибігти з госпіталю на вулицю, рити окоп та спати там - каже, що там він знає, як захистити себе від «прильотів». Кожен «провал у сон» закінчується подібним приступом, тому він вже кілька днів поспіль не спить вночі - ходить по відділенню, палить, а потім вдосвіта знову засинає... Каже, що призначений тразодон має на нього швидше збуджуючий ефект, ніж заспокійливий, а лоразепам - надто слабенький, щоб збити спалахи його тривоги.

В розмові з ним стає зрозумілим, що усі три його поранення - два у ноги і одне у голову - він отримав вночі, коли нічого не віщувало небезпеку і він був впевнений, що ворога немає поблизу... Каже, що серед військових усього світу існує повір'я, що два рази від смерті рятує Господь Бог, а далі людина відповідає сама за себе - ніхто вже над нею не тримає «захисного покрову». І ще: не правда, що двом смертям не бувати - він вже одного разу пережив клінічну смерть, коли підірвали будову у якій він спав - його просто витягли з під уламків і відкачали побратими. Тому він - особливий щасливчик, якому навіть третій порятунок прийшов відобратимів. Але, ніхто не може зловживати своєю вдачею... до того ж він вже використав усі свої щасливі квитки. Тому далі - він зі смертю лише «сам на сам» і не може так просто спати і «чекати коли в нього прилетить»...

Перебуваючи вже кілька тижнів у безпеці починає скаржитися на те, що його «психіка існує сама по собі, незалежно від нього»: він постійно переживає «дежа вю» і, якщо під час перебування у полоні, це йому якось допомагало перенести усі катування та «інші негаразди», то зараз цей «нав'язливий стан» ним переживається як досить болісний і напружений, та викликає у нього відчуття, що він повільно «божеволіє»... Він не дуже вірить у медикаментозне лікування, адже «наївно» вірити, що ліки можуть його «вилікувати від досвіду війни»...

В розмові вдається його заспокоїти міркуваннями про те, що у полоні переживати, що «це вже з ним колись було» - було стратегією виживання, адже, якщо це одного разу «вже було і пройшло», то це може минуться ще раз і ще раз, а відтак - виживання можливе! Він погоджується, що все саме так, адже у полоні він був переконаний, що його розстріляють по законам ДНР.

Ще більше заспокоїв його другий коментар про те, що він надто довго був у полоні, тому його психіка вже звикла його захищати від переживання небезпеки і не може виключитися, продовжує захищати його «за інерцією» навіть тоді, коли він у безпеці. Психіці просто потрібен час, щоб вона зрозуміла, що ситуація змінилася і він вже не потребує настільки

інтенсивного захисту. Він доповнює мій коментар своєю метафорою «це немов психіка відростила собі захисний прошарок жиру і тепер цей жир не дає мені увійти в контакт із самим собою... потрібен час, щоб цей захисний жир розсмоктався»...

Я пропоную йому полегшити цей процес «відвикання психіки від почуття смертельної небезпеки» прийомом ліків. Він погоджується. 15 мг арипразолу (починаючи з 5 мг) протягом тижня покращило сон, полегшило панічні стани і переживання «дежа вю» та зробило його відкритим для подальшої психотерапії.

ПТСР також тісно пов'язаний із підвищеним ризиком самогубства. Сарін та ін. [17] використовували дані Національного дослідження коморбідності (NCS National Comorbidity Survey), щоб дослідити зв'язок між тривожними розладами, суїцидальними думками та спробами самогубства. І лише ПТСР, на відміну від усіх інших тривожних розладів, міг серйозно спрогнозувати суїцидальні думки і спроби самогубства. Взагалі серед ветеранів Армії США ПТСР тісно пов'язаний зі смертністю від зовнішніх причин, зокрема це вбивства, самогубства, передозування наркотиків і випадкові травми. Тож фахівці, які лікують ПТСР, мають регулярно перевіряти схильність пацієнта до самогубства і брати до уваги суїцидальні думки, аби вчасно вжити запобіжних заходів. Часто в таких ситуаціях сама по собі психотерапія виявляється неефективною і виникає потреба в призначенні медикаментозного лікування. Зважаючи на тривалий латентний період до настання антидепресивного ефекту СИЗС/Н та небезпеку загострення суїцидальної активності при їх застосуванні, більш доцільним у пацієнтів з ПТСР та високим суїцидальним ризиком є використання антипсихотиків 2-го покоління, в механізмі дії яких є значний анксиолітичний і антидепресивний компонент. Саме такими характеристиками визначається арипіпразол. Також суттєве зниження ризику суїцидальних подій при ПТСР завдяки призначенню антипсихотиків, зокрема арипіпразолу, було показано в дослідженні 2021 року [18].

Симптоми кластеру уникнення крім того, що значно ускладнюють життя пацієнта, аж до практичної інвалідації, часто являють собою суттєву перешкоду до проведення будь-яких психотерапевтичних втручань. В таких випадках доцільною є медикаментозна терапія, в якій арипіпразол займає гідне місце поряд з СИЗС/Н та адреноблокаторами. В структурі хронічного КПТСР кластер уникнення часто доповнюється симптоматикою обсесивно-компульсивного розладу. Є клінічні дані, що аугментація сертраліну арипіпразолом є значно ефективнішою, ніж монотерапія сертраліном в лікуванні посттравматичного ОКР [19].

Кластер гіперактивації, представлений симптомами тривоги і гіперпильності. У випадках комплексного ПТСР симптоматика доповнюється серйозними та поширеними проблемами в регуляції афекту, з гнівливістю, втратою контролю імпульсів, а також стійкими переконаннями про себе як про приниженого, переможеного або нікчемного, що супроводжуються глибоким і всепроникним почуттям сорому, провини. Така симптоматика наближує клінічну картину хронічного КПТСР до межового розладу особистості. Деякі нейрофізіологічні особливості при межовому розладі багато в чому збігаються із такими при ПТСР. У системі контролю «згори донизу» мигдалини пов'язана з низкою кіркових структур, які є важливими для когнітивної обробки стимулів, особливо соціальних стимулів. Вентральні частини префронтальної кори, а також ростральні області передньої поясної звивини, контролюють та керують активністю мигдалини, що призводить до «загасання» її активності. Додатково стратегії когнітивного регулювання ускладнюються за рахунок дорзальних відділів медіальної префронтальної кори, які загалом впливають на активність лімбічної системи. Численні дослідження [20, 22] показують, що модуляція активності мигдалини, що походить із передньої поясної звивини пов'язана також з обранням/визначенням небезпеки. У осіб із межовим розладом ця частина кори гірше функціонує. Уникнення небезпеки відноситься до основних факторів темпераменту в моделі особистості Клонінгера і вважається генетично детермінованим [23]. Також в інших дослідженнях було показано, що у пацієнтів з МРО визначається підвищена готовність мигдалини до активації у відповідь на будь-який стимул [22].

Гнів і роздратування - розповсюджені симптоми ПТСР. Інтенсивний гнів зазвичай стає проблемою пацієнтів із ПТСР, особливо тих, хто отримав травму під час бойових дій. Ветерани В'єтнаму з ПТСР мають більш високий рівень гніву, ніж ветерани без ПТСР, а рівень гніву серед ветеранів Афганістану й Іраку теж вище за середній. Ветеранам із ПТСР потрібно менше часу, щоб розізнитись, ніж тим, у кого немає ПТСР. Також у них спостерігається вищий артеріальний тиск і більша частота серцевих скорочень під час переживання гніву. Ветерани з ПТСР також відзначають більшу тривожність під час лабораторних завдань, коли їх просять згадати щось, що викликає у них гнів. Спалахи гніву в пацієнта можуть стати справжньою проблемою для фахівця через складність встановлення зв'язку і неможливість розпочати лікування. Дослідження австралійських ветеранів виявило, що спалахи гніву є перешкодою до визначення симптомів. Гнів може заважати такому важливому етапу лікування, як активація та опрацювання травматичних спогадів. Високий рівень гніву на початку лікування заважає такому методу, як пролонгована експозиційна терапія. Отож, зменшення гніву має стати основною метою терапії на початковому етапі лікування. Пацієнти мають опанувати навички боротьби з гнівом (наприклад, використання часу для того, щоб охолонути; самоконтроль гніву; виявлення ситуацій, що викликають гнів; релаксація/дихання; дискримінація гніву; розмова з самим собою; затвердження навчання), аби зменшити свій гнів чи змінити форму його вираження. Поряд з психотерапевтичними методиками для зменшення гніву активно використовується медикаментозна терапія, а в деяких випадках вона на перших етапах стає єдиною можливою.

Результати досліджень, які довели ефективність арипіпразолу у зниженні гніву, імпульсивності, депресії та тривоги у пацієнтів з межовим розладом [23,24,25,26] цілком можуть бути екстрапольовані на лікування таких проявів у пацієнтів з ПТСР.

Оскільки практично усі пацієнти в нашому дослідженні мали ПТСР, так чи інакше пов'язаний з війною (учасники боїв, вимушені переселенці) аспект травматичної втрати був присутній майже в усіх досліджуваних. Це втрати бойових товаришів, друзів та рідних, майна, роботи, звичного способу життя. Травматична втрата може призвести до ангедонії та депресії: через скорботу за втраченим нормальне повсякденне життя і розваги можуть здаватись безглуздими. У ветеранів із ПТСР втрата в бою товаришів і друзів часто викликають післявоєнне горювання і соціальну фобію. Пайвер і Файлд [27] виявили, що середній показник суми в тих, хто втратив бойових товаришів 30 років тому, був вищий, ніж у тих, хто втратив чоловіка чи дружину за останні півроку. Автори стверджують, що без клінічного втручання сум за померлим може турбувати людину впродовж дуже довгого часу. Лікування симптомів нерозділеного горя і суми може бути настільки ж важливим, як і лікування симптомів основних кластерів ПТСР. На жаль, лікування ускладнень впливу важкої втрати часто не здійснюється. Лікування ПТСР має бути адаптованим до лікування ускладнень від впливу важкої втрати (навчання про смуток, реструктуризацію когнітивних спотворених уявлень про події, відновлення позитивних спогадів про померлого, підтвердження почуття турботи по відношенню до тих, хто загинув тощо).

Солдат, приймав участь у військових діях від 2014 року, потім у самих гарячих точках від лютого 2022 року. Через деякий час, у зв'язку із погіршенням зору, був знятий зі своїх надскладних бойових завдань і призначений відповідальним за військову підготовку та бойовий дух новобранців. Мусив відчувати молодих солдат «рватися у бій, як на цікаву пригоду» з одного боку, та не боятися реального бою - з іншого. Гартував серед них дух побратимства, щоб вони вміли бути однією командою на полі бою.

Пишається, що виховав не одного доброго солдата та став причетним до боротьби українського народу проти «потойбічної п'їтми», яку принесли з собою російська армія.

Згадує, що побачив наживо «картини апокаліпсису», так, як вони, власне описані у Біблії. Каже, що, напевно, ніколи не забуде як у годуючих матерів в місті від постійних обстрілів пропало молоко і вони, виходили з підвалів з волаючими від голоду немовлятами і благали їх -

солдат - дістати їм коров'ячого молока поки їх діти не померли... «Саме так сказано у Біблії: «Війна і смерть забере материнське молоко, щоб життя більше не продовжилось...»»

Каже, що ця пітьма жорстокості та байдужості супротивника, його немов «інфільтрувала зсередини», і він, аби захиститися «інкапсулювався від неї». Тепер він, переважну більшість часу, взагалі нічого не відчуває, можливо, біль від цієї «емоційної пустки»... А часом, він бачить обличчя своїх вихованців-новобранців, які загинули при виконанні бойових завдань. Тоді він відчуває, що це його провина, що він їх недостатньо підготував, недостатньо навчив воювати... Каже, що разом з ними загинули їх батьки і прабатьки, їх ненароджені діти і онуки, цілі родини пішли у небуття... І до цієї загибелі цілих родів відважних воїнів він «теж доклав свою руку»...

Він відмовлявся спілкуватися зі своїми побратимами та своїми рідними, «аби пітьма від нього не розповсюдилася на них»...

До нашої зустрічі він відмовлявся спілкуватися з психологами і психотерапевтами... Він відмовлявся приймати більшість ліків, окрім тих, що «давали йому сон», однак, антидепресивна терапія міртазапіном не давала результату впродовж чотирьох тижнів. Після двох розмов він погодився на додаткові призначення, особисто записав у свій щоденник схему дозування і сам почав слідкувати за регулярністю прийому. Через два тижні лікування комбінації есциталопраму у дозі 20 мг та аripipразолу у дозі 7,5 мг, депресивний стан став відступати і він погодився на зустріч із рідними.

Щодо депресивної симптоматики при ПТСР, ряд авторів розглядає великий депресивний розлад як коморбідний до ПТСР, інші – як один із проявів хронічного КПТСР. ПТСР часто супроводжується депресією. Наприклад, ветерани В'єтнаму з ПТСР частіше страждають на депресію, ніж ветерани без ПТСР. У ретроспективних дослідженнях більшість пацієнтів з обома розладами зазначали, що ПТСР з'явилося першим. Дворічне вивчення часового зв'язку між симптомами ПТСР і депресією у ветеранів війни в Перській затоці виявило певну взаємозалежність. Початкові симптоми ПТСР прогностували погіршення симптомів депресії, а початкові симптоми депресії прогностували розвиток ПТСР. Бреслау [28] у своєму дослідженні визначила, що існує підвищений ризик важкої депресії в осіб із ПТСР. Ряд публікацій демонструють результати досліджень ефективності аripipразолу в лікуванні депресивних розладів як в рамках БАР та ВДР, так і в рамках ПТСР [29, 30]. Одне з перших таких досліджень, проведених в Університеті Сан-Паулу в 2007 році показало суттєве покращення пацієнтів з ПТСР і депресією за загальною шкалою ПТСР, опитувальниками тривоги і депресії Бека, шкалою соціального функціонування в результаті 16-тижневої монотерапії аripipразолом в гнучкому дозуванні (в середньому 9,6 мг/добу) [31]

Окрім опублікованих результатів досліджень щодо ефективності аripipразолу в лікуванні ПТСР та коморбідних з ним станів, існує великий клінічний досвід зокрема наших фахівців, які працюють з наслідками бойового та небойового екстремального стресу.

Окрім вищеперерахованих ефектів ряд повідомлень вказують на високу ефективність невеликих доз аripipразолу на першому етапі лікування коморбідних з ПТСР проблем із зловживанням психоактивними речовинами, насамперед алкоголю, усуваючи надмірну тривожність і розлади сну, полегшуючи тим самим відмову від ПАР. Проблеми одночасного зловживання психоактивними речовинами (substance abuse) і наявність симптомів ПТСР добре відомі і серед цивільних осіб, і серед ветеранів військової служби. Р. Кулка та співавтори [32] відзначають, що 73 % ветеранів В'єтнаму зловживають алкоголем або мають проблеми з алкогольною залежністю протягом життя. Цілком імовірно, що алкогольна і наркотична залежність перешкоджає лікуванню, продовжуючи симптоми ПТСР, заважаючи проведенню успішної психотерапії, негативно позначається на якості життя пацієнта. Деякі дослідження свідчать, що лікування ветеранів, які страждають від ПТСР і зловживають ПАР, буде більш

успішним, якщо вони лікуватимуть залежність від ПАР і симптоми ПТСР. Пацієнти, які додатково пройшли лікування ПТСР в перші три місяці після боротьби із залежністю від ПАР, мали більше шансів на одужання. Пов'язаність цих діагнозів стала причиною підвищення рівня розвитку інтегрованого лікування ПТСР і залежності від ПАР. Також є дані, що ПТСР часто асоціюється з палінням і що поява симптомів ПТСР часто супроводжується надбанням цієї шкідливої звички. Клінічні дослідження, проведені МакФолом із співробітниками [33] засвідчили, що допомога в боротьбі з палінням ефективніша, якщо інтегрована в лікування ПТСР.

Отже, підсумовучи усе вищесказане, можна вважати арипіпразол одним з найперспективніших антипсихотичних середників для лікування ПТСР в комплексному підході поряд з психотерапією, а в деяких випадках – як монотерапії, зважаючи на його широкий спектр дії і мінімальні побічні ефекти.

Слід також зауважити, що запорукою успішного лікування є створення довірчих партнерських стосунків із пацієнтом при призначенні медикаментозного лікування. Психоосвіта пацієнта щодо побічних ефектів, необхідних доз, тривалості лікування й дотримання режиму може значно поліпшити результати. Побічні ефекти повинні бути розглянуті та обговорені, слід зважити ризики і користь від подальшого лікування.

Важливо обговорювати відповідь на лікування, а також координувати зусилля. Це важливо для лікаря, щоб мати постійний діалог із пацієнтом про дію ліків і наявність побічних ефектів. Це важливо й для пацієнта, щоб брати активну участь у лікуванні, а не почувати себе пасивним отримувачем ліків, щоб полегшити симптоми.

Солдат 28 років поступив на стаціонарне лікування після отримання баротравми внаслідок потрапляння артилерійського снаряду у його гармату. Чудом залишився живим, після вибуху якийсь час був без свідомості. Коли прийшов до тями, чув дзвін у вухах, був збудженим, жартував, що він немов «термінатор невразливий». Через два дні його почало нудити, відмовлявся від їжі, почав затинатися, часом «відключався»: не міг ані зрозуміти, що йому говорять, ані зрозуміло відповісти на поставлені йому запитання. З анамнезу життя відомо, що з юних років був активістом громадських рухів. Під час строкової військової служби приймав участь у бойових діях в АТО. У цивільному житті працював на будові у Німеччині. На момент початку війни повернувся в Україну, щоб вступити до лав ЗСУ та виконати свій патріотичний обов'язок.

З блиском в очах розповідає, що у перші ж дні служби артилеристом потрапив під масований обстріл і відчув, як у ньому включився якийсь тваринний інстинкт виживання, коли він «нутром почав відчувати» небезпеку і вміло її уникав. Каже, що зміг вийти з побратимами з під артобстрілу, бо відчував куди снаряд прилетить, а куди - не прилетить... Відчув, що ніби його мозок перетворився на надпотужний комп'ютер кіборга, який працює безвідмовно, блискавично й точно реагуючи на зміни на полі бою. З того моменту дуже ефективно воював «на драйві», не боявся ані обстрілів, ані смерті, адже загинути за свою Вітчизну смертю героя - достойний кінець для справжнього чоловіка! (розповідаючи усе це, він не затинається).

Пишається своїм вмінням воювати. Вважає, що останнє точне потрапляння у його гармату обумовлене тим, що він з напарником надто точно стріляли, саме тому ворог спробував їх ліквідувати... І знову ж таки, це просто чудо, що в цей момент він з напарником лягли відпочити в окоп, тому обидва залишилися живими. Щоправда, його напарник після цих подій втік з частини і вважається дезиртиром...

Наша перша сесія починається з висловлення ним роздратування, що він погано спить, у нього постійний головний біль та тривога, яка нікуди не йде, його тіло «як пожована кулеша», а ним ніхто толком не займається... На що я даю йому спонтанну інтервенцію,

що, очевидно, його щось сильно турбує і він не може ані зрозуміти «що це», ані дати собі з цим ради. На це він, несподівано, відповідає, що він не може спати, бо бачить кошмарні сновидіння. Моє припущення, що у сновидіннях він повертається до бойових дій, він однозначно відхиляє. Тоді я прошу розповісти мені своє будь-яке кошмарне сновидіння. Він погоджується і розповідає: «Він зі своїми побратимами йде відпочивати у нічний клуб, вони гарно собі розважаються: їдять, п'ють пиво, грають у більярд... Потім у клубі з'являється гарна жінка, яка «впадає йому в око». Він починає на неї задивлятися, а вона йому у відповідь підморгувати. Він поглядом запрошує її до свого столу, вона погоджується, підходить і відразу сідає йому на коліна, обіймає його. Сповнений передчуттям «легкої перемоги», він нахиляється до її декольте і раптом бачить, що її шкіра шматками відділена від тіла і звисає, немов пошматовані бинти єгипетської мумії. Потім дивиться на її руки, шию і бачить те саме. Від жаху він починає кричати побратимам, щоб вони її від нього забрали, сам починає її відчайдушно відштовхувати, у його душі зароджується страх, що він заразився від неї невиліковною хворобою... В паніці він просинається...» (затинається сильніше). Після декількох вступних сентенцій, я наважуюся дати йому інтерпретацію, що цей сон містить у собі думку, що «легкої перемоги» може і не бути, що його участь у війні може закінчитися для нього якимось каліцтвом... Несподівано, він погоджується з моєю версією, кажучи, що уявляв собі свою загибель героєм, коли його тіло буде розірване на шматки і він відразу помре. Цього він зовсім не боїться! Однак, після останнього інциденту зрозумів, що все може бути і інакше... Каже, що зовсім не хоче доживати свого віку калікою, аби за ним - безпомічним - хтось доглядав: чи то мати чи то майбутня дружина чи то якась медсестра...

Ми домовляємося про наступну зустріч і він емоційно дякує мені за розмову... Але наступна зустріч знову починається з невдоволення, бо його сон ніяк не йде до ладу! Тепер він засинає легко, проте серед ночі просинається і вже не може заснути: йому весь час сниться якась беззмистовна дурня, від якої він ніяк не може позбутися... Я прошу його спробувати мені переповісти цю беззмистовну дурню, якщо у нього вийде. Він досить виразними фразами переповідає мені наступні образи: «Чи то вокзал, чи то широкий під'їзд або довжелезний коридор якоїсь державної установи, по якому тиняються різні люди: цигани, безхатченки, багатодітні сім'ї, люди похилого віку, засмучені жінки, так що не можна зрозуміти куди вони йдуть і чи йдуть кудись взагалі... я сиджу на підлозі, і безцільно за цим спостерігаю...»

Зважаючи на те, що порушення нічного сну викликало помітне роздратування, тривогу та емоційну нестійкість, які заважали плідній психотерапевтичній роботі, пацієнту було запропоновано поєднання психологічних вправ з подолання стресу із медикаментозним лікуванням, зокрема, аріпразол на ніч у дозі 10 мг. Наступні сеанси психотерапії проходили більш плідно, значно зменшилась тривожність (а відповідно і затинання), покращилось загальне самопочуття.

Існує декілька найбільш частих побоювань і помилок пацієнтів, що є перешкодами для ефективного медикаментозного лікування ПТСР, які перераховані нижче. Вони повинні бути вирішені в постійному діалозі

пацієнта з лікарем:

- страх можливих побічних ефектів у сексуальній сфері;
- побоювання, що ліки є милицею і що їх прийом означатиме слабкість;
- страх стати залежним від ліків;
- бажання приймати ліки лише зрідка, коли симптоми стають тяжкими;

- неточне розуміння того, як саме треба приймати ліки;
- перевищення дози, прийом декількох пігулок або незапам'ятовування, коли був попередній прийом ліків, і повторення прийому;
- самолікування з алкоголем або наркотиками одночасно з прийомом запропонованих ліків.

Родина й близькі відіграють основну роль у підтримці пацієнтів із ПТСР. Залежно від характеру психотравмуючої події та її наслідків родина сама може потребувати допомоги фахівців. У всіх випадках необхідно враховувати вплив травми й наявності ПТСР у пацієнта на всіх інших членів родини. Членам родини (за згодою пацієнта) необхідно в доступній формі надати повну інформацію про захворювання, симптоми та їх перебіг, лікування. На додаток до отриманої від фахівця інформації члени родини й близькі повинні бути поінформовані про групи підтримки і взаємодопомоги та заохочуватися до участі в них за місцем проживання. Якщо впливу психотравмуючих обставин піддається вся родина, ПТСР може розвинутися в декількох членів сім'ї. У цьому випадку їх лікування повинно бути добре скоординованим.

Висновки

1. Безумовно, травма фокусована психотерапія є основним методом терапії ПТСР і у випадках свіжого неускладненого ПТСР може бути єдиним методом лікування.
2. Беручи до уваги той факт, що вже тепер ми все частіше стикаємось з комплексним ПТСР з психотичними дисоціативними симптомами, масивними порушеннями афективної сфери і очікуючи в майбутньому на жаль збільшення саме таких випадків, розуміємо, що в таких випадках психотерапія може бути малоефективною або взагалі недосяжною.
3. На даний момент психофармакотерапія ПТСР переважно зосереджується на антидепресантах СІЗЗС/Н, адреноблокаторах і коротких курсах бензодіазепінів.
4. Попередні спроби антипсихотичної психофармакотерапії ПТСР були зосереджені переважно на групах «донів» і «пінів», побічні ефекти яких (седація, кардіо-метаболічні, дискінетичні) ставали на заваді успішного лікування.
5. Антипсихотик нової групи «даблпип-ріп» - аріпіпразол показує ефективність впливу на усі кластери ПТСР: інтрузивний, уникаючий, гіперактивації, до того ж демонструючи свою ефективність в лікуванні КПТСР та коморбідних із ПТСР розладів, що доводиться багатьма дослідженнями і практичним досвідом.
6. Є сенс більш уважно передивитись місце антипсихотичної медикаментозної терапії в лікуванні ПТСР, враховуючи особливості аріпіпразолу та можливо інших новітніх антипсихотиків, і розглядати їх як ефективний засіб для аугментації, а іноді й монотерапії в лікуванні ПТСР і КПТСР.

Посилання

1. Friedman MJ. PTSD History and Overview. US Department of Veterans Affairs, October 6, 2022. Publisher Full Text. https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/essentials/history_ptsd.asp
2. Seal KH, Bertenthal D, Miner CR, Sen S, Marmar C. Bringing the war back home: mental health disorders among 103,788 US veterans returning from Iraq and Afghanistan seen at Department of Veterans Affairs facilities. Arch Intern Med. March 12, 2007; 167(5): 476-82. doi:10.1001/archinte.167.5.476.PMID: 17353495
3. Belsher BE, Tiet QQ, Garvert DW, Rosen CS. Compensation and Treatment: Disability Benefits and Outcomes of US Veterans Receiving Residential PTSD Treatment. Journal of Traumatic Stress. October 9, 2012; 25 (5): 494-502. <https://doi.org/10.1002/jts.21747>
4. Forbes D, Creamer M, Bisson,JI, Cohen JA et al. A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions. Journal of Traumatic Stress. October, 2010; 23(5): 537-552.

5. Management of post-traumatic stress VA/DoD Clinical Practice Guideline Working Group. — Washington : VA Office of Quality and Performance, 2003.
6. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder American Psychiatric Association. — Arlington : American Psychiatric Association, 2004.
7. Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder Australian Centre for Posttraumatic Mental Health. — Melbourne, Australia : National Health and Medical Research Council, 2007.
8. Sonis J, Cook JM. Medication versus trauma-focused psychotherapy for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019, Dec.282:112637 - doi: 10.1016/j.psychres.2019.112637.
9. Чабан О.С., Франкова І.А. Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні посттравматичного стресового розладу. *НейроNews. Психоневрол. нейропсихіатр.* 2015, 2(66): 8-18.
10. Сошенко Т, Габінська А. Ефективність психотерапії та фармакотерапії в лікуванні ПТСР у військовослужбовців і ветеранів. *НейроNews Психоневрологія та нейропсихіатрія.* №3 (96), 2018; С. 32-36
11. Волошин П.В., Марута Н.О., Шестопалова Л.Ф. та ін. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах: методичні рекомендації. ДУ «Інститут неврології психіатрії та наркології НАМН України», Харків, 2014; 80 с.
12. Коростій В.І., Поліщук В.Т., Заворотний В.І. Психофармакотерапія в комплексному лікуванні та реабілітації посттравматичного стресового розладу. *Міжнарод. неврол. журн.*, 6(76), 2015: с. 59-71.
13. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA et al. Psychological and pharmacological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016 Feb;43:128-41.
14. Naylor JC, Kilts JD, Bradford DW, Strauss JL et al. A pilot randomized placebo-controlled trial of adjunctive aripiprazole for chronic PTSD in US military Veterans resistant to antidepressant treatment. *International Clinical Psychopharmacology* 2015, 30:167-174
15. Chen-Cheng Lin, Hsin-An Chang, Yueh-Ming Tai et al. Subchronic administration of aripiprazole improves fear extinction retrieval of Pavlovian conditioning paradigm in rats experiencing psychological trauma. *Behav Brain Res.* 2019 Apr 19;362:181-187.
16. Langlang Cheng, Jingjing Zhu, Feng Ji et al. Add-on atypical anti-psychotic treatment alleviates auditory verbal hallucinations in patients with chronic post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett.* 2019 May 14;701:202-207.
17. Sareen J. Posttraumatic Stress Disorder in Adults: Impact, Comorbidity, Risk Factors, and Treatment. *Can J Psychiatry.* 2014 Sep; 59(9): 460-467. doi: 10.1177/070674371405900902
18. Delapa2z NR, Hor WK, Gilbert M et al. An Emulation of Randomized Trials of Adminstrating Antipsychotics in PTSD Patients for Outcomes of Suicide-Related Events. *J Pers Med.* 2021 Mar; 11(3): 178. doi: 10.3390/jpm11030178
19. Rossi R, Niolu C, Siracusano A et al. A Case of Comorbid PTSD and Posttraumatic OCD Treated with Sertraline-Aripiprazole Augmentation. *Case Rep Psychiatry.* 2020 Jan 27;2616492. doi: 10.1155/2020/2616492
20. Schmitt R, Winter D, Niedtfeld I, Herpetz SC, Schmahl C. Effects of Psychotherapy on Neuronal Correlates of Reappraisal in Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2016 Nov, 1(6): 548-557.
21. Barnow S, Herpetz SC, Spitzer C, Stopsack M, Preuss UW, Grabe HJ, Kessler C, Freyberger HJ. Temperament and character in patients with borderline personality disorder taken gender and comorbidity into account. *Psychopathology*, 2007 40(6), 369-378
22. Herpetz SC. Neurobiologie und Borderline-Persönlichkeitsstörung. *Psychotherapie im Dialog.* December 2007: 342-346. DOI: 10.1055/s-2007-986271.
23. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gill F et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* May 2006; 163(5): 833-8.

- Doi:10.1176/ajp.2006.163.5.833.
24. Nickel MK, Loew TH, Pedrosa Gill F. Aripiprazole in the treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. May 2007; 191(4): 1023-6. Doi:10.1007/s00213-007-0740-0.
 25. J. D Parker, A. Naeem. Pharmacologic Treatment of Borderline Personality Disorder. *Am Fam Physician*. Mar 1,2019;99(5):Online: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0301/od2.html>
 26. J. Stoffers-Winterling, OJ Storebø, K.Lieb. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. *Curr Psychiatry Rep*. Jun 5, 2020; 22(8):37. doi: 10.1007/s11920-020-01164-1. PMID: 32504127; PMCID: PMC7275094
 27. L Pivar, N. P Field. Unresolved grief in combat veterans with PTSD. *Journal of Anxiety Disorders*. Feb, 2004; 18 (6):745-55
 28. N. Breslau. The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma Violence Abuse*. 2009 Jul; 10(3):198-210. doi: 10.1177/1524838009334448.
 29. J. D. Richardson, D. Fikretoglu, A. Liu & D.Mcintosh, Aripiprazole augmentation in the treatment of military-related PTSD with major depression: A retrospective chart review. *BMC Psychiatry*, May 17 , 2011; 11(86). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-86>
 30. Shuxin Luan, Hongquan Wan, Lei Zhang, Hua Zhao. Efficacy, acceptability, and safety of adjunctive aripiprazole in treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Feb 8, 2018; 14: 467-477
 31. Andreoli SB, Ribeiro WS, Quintana MI et al. Violence and post-traumatic stress disorder in São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil: the protocol for an epidemiological and generic survey. *BMC Psychiatry*. June 7,2009; 9(34). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-34>
 32. R. A. Kulka, W. E. Schlenger, J. A. Fairbanks et al. *Trauma And The Vietnam War Generation: Report Of Findings From The National Vietnam Veterans Readjustment Study*. Brunner Mazel Publishers; 1st edition (March 1, 1990) 352 pages
 33. M. McFall, A.J. Saxon, C. A. Malte et al. Integrating tobacco cessation into mental health care for posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. Dec 8, 2010; 304(22): 2485-2493. Doi: 10.1001/jama.2010.1769