УДК 159.9.07 + 616-085 + 615.03

ИНТЕГРИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННОГО С НАРУШЕНИЯМИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ОПИОИДОВ

INTEGRATED TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER RELATED TO VIOLATION OF OPIOID USE

©Горшков–Кантакузен В. А.
канд. богословия, DSc (hon)
Международное общество гипертензии
г. Мидлсекс, Великобритания
vladimir-gorsh@mail.ru
© Gorshkov–Cantacuzène V.
TD, DSc (hon)
International Society of Hypertension
Middlesex, UK
vladimir-gorsh@mail.ru
©Жуперин С. Е.
Московский технологический университет (институт тонких химических технологий)
г. Москва, Россия
stenley07@mail.ru
© Zhuperin S.
Moscow Technological University (Institute Fine Chemical Technologies)
Moscow, Russia
stenley07@mail.ru

Аннотация. В настоящем обзоре рассмотрены особенности лечения пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, связанным с нарушением употребления опиоидов при хронических болях. Основываясь на опыте многих стран, рассмотрены как положительные, так и отрицательные стороны различных методик лечения, используемых в клинической практике препаратов; взвешены все «за» и «против».

Abstract. This review describes the features of the treatment of patients with post–traumatic stress disorder related to the violation of opioids for chronic pain. Based on the experience of many countries are considered as positive and negative sides of the various methods of treatment used in clinical practice, drugs; weighed all “pros” and “cons”.

Ключевые слова: ПТСР, нарушение употребления опиоидов, интегрированное лечение.

Keywords: PTSD, opioid use disorder, integrated treatment.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР, «вьетнамский синдром») является тяжелым психическим состоянием, возникающим в результате единичной или повторяющихся психотравмирующих ситуаций значимых для индивида и связанных с возможной угрозой жизни, таких как военные действия, тяжелая физическая травма, сексуальное насилие, природная катастрофа и иные [1]. Чаще всего ПТСР распространено среди полицейских, проституток, женщин и детей, подвергавшихся насилию дома. При ПТСР группа характерных симптомов — психопатологические переживания, избегание либо выпадение памяти о травмирующих событиях, высокий уровень тревожности, частые

ночные кошмары — проявляются и сохраняются на протяжении более одного–трех месяцев после психологической травмы. Однако, стоит учитывать, что у большинства людей после психотравмирующих событий ПТСР не развивается.

Достаточно часто встречаются сопутствующая депрессия, алкоголизм, наркомания и другие психологические расстройства; возможны нарушения со стороны нервной, сердечно–сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем. Эпидемиологические исследования показывают [2], что у людей с ПТСР имеются проблемы с употреблением психоактивных веществ. Однако стоит учитывать, что в зарубежной литературе проблема нарушения употребления опиоидов чаще всего рассматривается в рамках заместительной терапии при лечении наркозависимых [3], тогда как в России такая терапия запрещена ст. 3, п. 6 ФЗ №3 «О наркотических средствах и психотропных веществах». Поэтому, настоящий обзор касается лечения пациентов с ПТСР и применением опиоидов по причине хронических болей, хотя может быть использован и зарубежными коллегами для лечения пациентов с ПТСР на фоне заместительной терапии.

Статистика

Для отечественной науки «посттравматическое стрессовое расстройство» сравнительно необычная терминология, так как до недавнего времени «посттравматическими» было принято называть нарушения психики, возникающие в результате черепно-мозговых травм [4]. Во многих странах мира, главным образом в США, настоящий диагноз может быть основанием для компенсаций и льгот, тогда как в России четких социальных позиций пока нет. Считается, что диагностическая категория ПТСР возникла в результате наблюдений, сделанных в период военных действий США в Корее и позволивших выделить группу так называемых «больших стрессовых расстройств» в руководстве DSM–I (1952). Однако, справедливости ради, стоит отметить, что еще в 1916 году Л. О. Даркшевич описывал «травматический невроз» у участников Первой мировой войны. В частности, он отмечал, что этиологический фактор «*накладывает особую печать на те болезненные формы, которые развиваются в зависимости от травм, вызывающих психический шок*».

Уже к концу 70-х годов прошлого столетия был накоплен колоссальный пласт исследований о воздействии разнообразных психических травм, помимо полученных в результате боевых действий, на состояние здоровья человека. Были описаны такие формы, как «патологическое горе» (Lindeman E., 1944), «посттравматический синдром выживших» (Leopold R. L., Dillon H., 1963), «синдром узников концентрационных лагерей» (Franki V., 1959; Niederland W. G., 1964), «синдром выживших» (Niederland W. G., 1968; Lifton R. J., 1967); «синдром изнасилованных» (Burges A. W., Holmstrom L. L., 1974; Hiberman E., 1976), «постэмоциональный синдром» (Poiso Y., Mouzen M. C., 1976), «синдром эмоциональной неустойчивости» (Wefrehs M. H., 1977). Общая этиология и несоответствие с ранее описанными психологическими расстройствами позволили выделить их в качестве самостоятельного синдрома, который был включен в руководство по диагностике и статистике психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM–III) и обрел официальный статус под названием «посттравматическое стрессовое расстройство» — ПТСР (Post Traumatic Stress Disorder — PTSD) в группе тревожных расстройств (APA, 1980).

По данным Национального института охраны психического здоровья [5], ПТСР встречается у 30% ветеранов войны во Вьетнаме, примерно у 10% ветеранов войн в Персидском заливе (операции «Буря в пустыне»), у 25% ветеранов войн в Афганистане и Ираке. Из них, 23% женщин заявили о сексуальном насилии во время службы в армии, а 55% женщин и 38% мужчин подвергались сексуальным домогательствам.

По данным Харьковского Союза ветеранов Афганистана, в войне участвовали 13500 жителей Харьковской области, погибло 242. За послевоенный период умерло 1200, из них 56 человек покончили жизнь самоубийством.

По данным Центра психофизиологической диагностики УВД по Калужской области, у 62% опрошенных ветеранов боевых действий в Чеченской Республике испытывали предельные психические нагрузки, 92% перед началом боевых действий испытывали напряженность различной тяжести; 80% солдат и сержантов, и 60% офицеров перенесли стрессовые ситуации, которые затрудняли эффективность их действий.

Более 13000 военнослужащих, проходящих службу в МВД РФ, и около 26000 ветеранов войн нуждается в психологической реабилитации. Из них, 25% необходимы длительные реабилитационные мероприятия. Признаки ПТСР были выявлены у 14,3% сотрудников МВД [6].

По данным [2], у 25–42% пациентов с ПТСР имеется наркотическая или алкогольная зависимости. Для военнослужащих верхний предел поднимается до 50%. Наиболее распространено ПТСР с употреблением алкоголя — 25–84% [7]. Большой диапазон объясняется наличием различных значений в зависимости от популяции. Употребление кокаина встречается у 21–42% больных ПТСР.

Факторы

Совместная встречаемость ПТСР и нарушения употребления опиоидов объясняются как биологическими, так и психологическими факторами. Биологическая теория предполагает связь между опиоидами и посттравматическим синдромом, находящуюся в гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой (ГГН) оси. То есть в ответ на нейробиологический стресс, вызванный ПТСР, ГГН высвобождает эндогенные опиоиды, анальгезирующего действия которых, однако, оказывается недостаточно, что приводит к потребности употребления экзогенных опиоидов, которые оказываются лучше в ингибировании физиологических симптомов (по крайней мере, в краткосрочный период) [8].

В рамках биологической теории, часть исследователей [5] уделяет большое внимание изучению генов, играющих большую роль в возникновении страшных воспоминаний, как основного симптома ПТСР. Понимание механизма возникновения страшных воспоминаний может помочь усовершенствовать уже имеющиеся и найти новые способы лечения ПТСР. В настоящее время уже выявили [9–11] белок статмин и гастрин–высвобождающий пептид (ГВП).

Статмин (онкопротеин 18) — это белок, участвующий в работе структур мозга, связанных с эмоциями, в первую очередь миндалевидного тела и его соединений, т. е. в процессе формирования страшных воспоминаний. Так опыт на мышах показал [9], что у группы с отсутствующим геном статмина занижена реакция на опасность относительно контрольной группы. Однако, стоит заметить, что нарушение паттерна фосфолирования статмина наблюдается при шизофрении и болезни Альцгеймера [10].

ГВП (GRP) — сигнальное вещество головного мозга, высвобождающееся во время эмоциональных событий. Опыт на мышах [11] показал, что ГВП позволяет контролировать ответную реакцию на страх, а его нехватка может привести к возникновению более продолжительной памяти о страхе.

Помимо статмина и ГВП была обнаружена [12] разновидность гена 5–HTTLPR, контролирующего уровень серотонина. Выяснено [13–15], что мозжечковая миндалина, отвечающая за эмоции и память, играет активную роль в появлении страха («учит» чего бояться), а также в ранних фазах его погашения («учит» чего не бояться). Префронтальная кора (ПФК), отвечающая за принятие решений и оценку обстановки, также участвует в хранении угасших воспоминаний и ослаблении изначальной реакции. При этом, у каждой зоны ПФК своя роль: *медиальная префронтальная зона ПФК* подавляет центр тревоги и контролирует ответную реакцию на стресс, когда источник стресса поддается контролю; *вентромедиальная ПФК* участвует в процессе долгосрочного угасания страшных воспоминаний.

Независимо от вышеперечисленных факторов следует учитывать индивидуальные психологические особенности человека и, что образ жизни, связанный с тяжелым расстройством употребления опиоидов, увеличивает риск болезней, травм и насилия, приводя к ПТСР; а полученные травмы могут приводить к хроническим болям и, как следствие, к нарушениям употребления опиоидов, создавая таким образом порочный круг неразрывно связанных причин и следствий.

Диагностика и лечение

Между ПТСР и расстройством употребления опиоидов имеется высокая диагностическая корреляция, однако в клинической практике постановка этих двух диагнозов встречается крайне редко. Для простановки достоверного диагноза возможно использование Post Traumatic Stress Disorder Checklist (PCL), Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) и Brief Addiction Monitor (BAM), рекомендованных Американской Остеопатической Академией Медицины Зависимости (American Osteopathic Academy of Addiction Medicine). В отечественной практике чаще всего используется опросник [16], который позволяет выявить широкий круг расстройств аффективного спектра, включая субклинические варианты депрессивных и тревожно–депрессивных расстройств.

Методика [17] позволяет выявить ПТСР у 78% пациентов. При этом, показатели у мужчин несколько выше, чем у женщин.

Идеальное управление ПТСР и расстройствами употребления опиоидов приходит через комплексный план лечения, чего в реальной клинической практике трудно достичь ввиду сопротивления самого пациента и ограниченности клинических ресурсов. В любом случае, лечащий врач должен оставаться в курсе самых новых достижений и клинических рекомендаций, чтобы иметь возможность оказывать самую новейшую и эффективнейшую помощь.

Медикаментозное лечение должно основываться на:

–тяжести расстройств употребления опиоидов и ПТСР;

–реакциях на предыдущие методы лечения ПТСР и/или опиоидной зависимости;

–совместимости с другими применяемыми медикаментами;

–анализе рисков и выгод лечения.

Эффективно при ПТСР использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС; SSRI), — в основном Сертралина и Пароксетина, — которые по рекомендациям The Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) являются первой линией лечения. Механизм действия СИОЗС заключается в блокировании обратного захвата серотонина выделяющими его нейронами, что приводит к увеличению его концентрации в синаптической щели.

Воздействие на серотониновые рецепторы приводит к коррекции пониженного настроения, снижение витальной тоски, тревоги, фобий, что подтверждается исследованиями [18–20]. Российские исследователи [21] указывают на меньшую эффективность СИОЗС по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) при тяжелых депрессиях. Однако, для СИОЗС (в отличие от ТЦА) значительно меньше свойственны антихолинергические побочные эффекты, достаточно редко возникает ортостатическая гипотензия и седация [22], а риск кардиотоксического действия при передозировке значительно ниже [23]. Поэтому препараты этой группы назначаются чаще всего.

Однако, стоит учитывать, что стимуляция серотониновых рецепторов приводит к желудочно–кишечным нарушениям и снижению сексуальной функции (у 25–73% пациентов), а при длительном лечении возможен риск возникновения кровотечений [24]. Повышение уровня серотонина обуславливает снижение дофаминергической передачи и может приводить к экстрапирамидальным расстройствам [25]. Не рекомендуется также назначать препараты группы СИОЗС пациентам с алкогольной зависимостью на фоне ПТСР.

Стоит учитывать побочные эффекты приема СИОЗС, такие как тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запоры, бессонница, головная боль, суицидальное поведение обострение тревоги, тремор остеопороз и иные. При этом, бессонница возникает в 20–25% случаев [26], суицидальное поведение у 80% [27]. Также, следует помнить о *серотониновом синдроме* — потенциально смертельно опасной реакции организма на чрезмерный прием препаратов группы СИОЗС и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО). Основными симптомами данного состояния являются боли в животе, понос, головные боли, тошнота, тревога, эйфория, маниакальный синдром, акатизия, миоклонус и проч.

Применяя СИОЗС в клинической практике стоит также учитывать, что они обладают способностью тормозить метаболизм опиоидов, что приводит к увеличению их концентрации в крови.

Помимо СИОЗС возможно использование иных препаратов. Исследование [28] показывает, что применение Празозина в равной дневной и ночной дозах ослабляет общую симптоматику ПТСР. Возможно использование D–циклосерина, повышающего активность N–метил–D–аспартата в головном мозге, необходимого для погашения страха. Его использование возможно в комплексной терапии [29].

Что касается совместного приема антидепрессантов и опиоидов, то SAMHSA в документе “Pharmacotherapies for the treatment of opioid use disorders are described in SAMHSA’s Treatment Improvement Protocols (TIP)” в п. 40 советует придерживаться стандартным клиническим рекомендациям для использования Бупренорфина (McNicolas, 2004) не снижая установленной дозы.

Интегрированный подход к лечению ПТСР и расстройства употребления опиоидов должен включать медикаментозное лечение, психотерапию и социальные мероприятия.

Когнитивная поведенческая терапия (КПТ) призвана помочь пациенту научиться думать «по-другому» и реагировать на события, являющиеся толчками развития ПТСР. Наряду с медикаментозной, подобная терапия может помочь пациенту «взять» симптомы болезни под контроль. Существует несколько типов КПТ; рассмотрим некоторые из них.

Метод «сталкивания». Настоящий метод использует ментальные образы, записи и/или посещение мест пережитой травмы, чтобы помочь пациенту взглянуть «в лицо» своему страху, принять его, и взять под контроль.

Когнитивная реструктуризация. Настоящий метод побуждает пациента высказывать удручающие его, чаще всего ошибочные, мысли о пережитой травме, оспаривать их и заменять на более сбалансированные и подходящие.

Внедрение в стрессовую ситуацию. Настоящий метод учит способам уменьшения тревоги и умению с ней справляться, помогая ослабить основные симптомы ПТСР, и помогает корректировать ошибочный ход мыслей, связанный с пережитым.

Важным аспектом психотерапии остается семейная и групповая терапии, то есть вовлеченность близких для пациента людей в процесс лечения. Однако, следует учитывать, что вследствие индивидуальных психологических особенностей пациента групповая терапия может быть невозможна.

До настоящего времени достоверно неизвестно почему одним пациентам помогает больше медикаментозная терапия, а другим — психологическая. Однако, с уверенностью можно сказать, что комбинированная терапия дает лучший результат, чем медикаментозная или психологическая терапии по-отдельности.

Заключение

В заключение хочется отметить, что в настоящее время ПТСР и расстройства употребления опиоидов являются достаточно распространенным комплексным заболеванием, требующим качественной скрининг–диагностики и интегрированного подхода к лечению, в котором должны участвовать как специалисты (неврологи, кардиологи, психиатры, психологи), так и близкие пациента.

Список литературы:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – Fifth. – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. P.271-280

2. Gulliver S. B., Steffen L. E., BA Towards. Integrated Treatment for PTSD and Substance Use Disorder. PTSD Research Quarterly. VOLUME 21/NO.2, 2010

3. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention: position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. 37 p.

4. Боев И. В. Жертвы терроризма (психология, психопатология и терапия). Пособие для врачей и клинических психологов. Ставрополь: изд. СГМА, 2003.

5. Буклет Отдела охраны психического здоровья штата Нью-Йорк, США (2008)

6. Голенков А. В., Куракина Н. Г., Прокопьева Е. А., Голишников Л. И. Нарушения сна у сотрудников внутренних дел // Медицинский вестник МВД, 2014. №2. С. 68–71.

7. Papastavrou E., Farmakas A., Karayiannis G., Kotrotsiou E. Co morbidity of Post–Traumatic–Stress Disorders and Substance Use Disorder. Health Science Journal. 5(2), 2011.

8. Itai Danovich, Sandra Comer, Maria Sullivan. Co-Occuring Post Traumatic Stress Disorder and Opioid Dependence: A Role for Buprenorphine. The Open Addiction Journal, 2009, 2, 21–23.

9. Shumyatsky G. P., Malleret G., Shin R. M., et. al. Stathmin, a Gene Enriched in the Amygdala, Controls Both Learned and Innate Fear. Cell. Nov 18 2005; 123(4) : 697–79

10. Hayashi K., Pan Y., Shu H., Ohshima T., Kansy J. W. ets. Phosphorylation of the tubulin–bilding protein, stathmin, by Cdk5 and MAP kinases in the brain. J Neurochem. 2006 Oct; 99 (1): 237–50. Epub 2006 Aug 21. PMID 16925597.

11. Shumyatsky G. P., Tsvetkov E., Malleret G, et al. Indentification of a signaling network in lateral nucleus of amygdale important for inhibiting memory specifically reated to learned fear. Cell. Dec 13 2002; 111(6): 905–918.

12. Hariri A. R., Mattay V. S., Tessitore A., et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdale. Science. Jul 19 2002; 297(5580): 400–403.

13. Milard M. R., Quirik G. J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. Nature. Nov 7 2002; 420(6911)): 70–74.

14. Amat J., Baratta M. V., Paul E., Bland S. T., Watkins L. R., Maier S. F. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nat Neurosci. Mar 2005; 8(3): 365–371.

15. Milad M. R., Quinn B. T., Pitman K. R., Orr S. P., Fichl B., Rauch S. L. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. Proc Natl Acad Sci USA. Jul 26 2005; 102(30): 10706–10711.

16. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 432 с.

17. Prins A., Ouimette P., Kimerling R. Et al. The primary care PTSD screen (PC-PTSD): development and operating characteristics. Primary Care Psychiatry, 2003. Vol. 9, №1, p. 9-14.

18. Fournier J. C., DeRubeis R. J., Hollon S. D., Dimijian S., Amsterdam J. D., Shelton R. C., Fawcett J. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. The Journal of the American Medical Association. Jan 2010; 303 (1): 47–53.

19. Kirsch I., Deacon B. J., Huedo–Medina T. B., Scoboria A., Moore T. J., Johnson B. T. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta–Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Medicine. Feb 2008; 5 (2): 45.

20. Fountoulakis K. N., Moller H. J. Efficacy of antidepressant: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. International Journal of Neuropsychopharmacology. Aug 2010; 14(3): 1–8.

21. Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии. Ставрополь, 2009. 74 с.

22. Лечение депрессии у взрослых: обзор дополнений к практическому руководству по лечению депрессии у взрослых. Часть 1 // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия, 2010. №2 (21).

23. Справочное руководство по психофармакологическим и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России / Под ред. С. Н. Мосолова. Изд. 2-е, перераб. М.: БИНОМ, 2004. 304 с.

24. Марценковский И. А. Клиническая фармакология антидепрессантов: механизмы эффективности и побочных эффектов // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия, 2006. №1 (1).

25. Козловский В. Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или психофармакологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2009. Т. 109, №1. С. 85–89.

26. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии [Пер. с англ.] / Под ред. С. Д. Энна и Дж. Е. Койла. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 800 с.

27. Hammad T. A. Review and evaluation of clinical data. Relationship between psychiatric drugs and pediatric suicidal behavior. 42: 115. FDA (2004–08–116).

28. Taylor F. B., Lowe K., Thompson C., et al. Daytime Prazosin Reduces Psychological Distress to Trauma Specific Cues in Civilian Trauma Posttraumatic Stress Disorder. Biol Psychiatry. Feb 3. 2006.

29. Ressler K. J., Rothbaum B. O., Tannenbaum L., et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D–cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. Arch Gen Psychiatry. Nov 2004; 61 (11): 1136–1144.

References:

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. — Fifth. — Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, pp. 271–280.

2. Suzy B. Gulliver, PhD & Laurie E. Steffen, BA Towards. Integrated Treatment for PTSD and Substance Use Disorder. PTSD Research Quarterly, 2010, v. 21, no. 2.

3. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention: position paper / World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. 37 p.

4. Boev I. V. Zhertvy terrorizma (psihologija, psihopatologija i terapija). Posobie dlja vrachej i klinicheskih psihologov. Stavropol: SGMA, 2003.

5. Buklet Otdela ohrany psihicheskogo zdorov'ja shtata N'ju–Jork, SShA (2008).

6. Golenkov A. V., Kurakina N. G., Prokop'eva E. A., Golishnikov L. I. Narushenija sna u sotrudnikov vnutrennih del // Medicinskij vestnik MVD, 2014, no. 2. pp. 68–71.

7. Papastavrou E., Farmakas A., Karayiannis G., Kotrotsiou E. Co morbidity of Post-Traumatic-Stress Disorders and Substance Use Disorder. Health Science Journal. 5 (2), 2011.

8. Itai Danovich, Sandra Comer, Maria Sullivan. Co-Occuring Post Traumatic Stress Disorder and Opioid Dependence: A Role for Buprenorphine. The Open Addiction Journal, 2009, 2, 21–23.

9. Shumyatsky G. P., Malleret G., Shin R. M., et. al. Stathmin, a Gene Enriched in the Amygdala, Controls Both Learned and Innate Fear. Cell. Nov 18 2005; 123(4): 697–79.

10. Hayashi K., Pan Y., Shu H., Ohshima T., Kansy J. W. ets. Phosphorylation of the tubulin-bilding protein, stathmin, by Cdk5 and MAP kinases in the brain. J Neurochem. 2006 Oct; 99 (1): 237–50. Epub 2006 Aug 21. PMID 16925597.

11. Shumyatsky G. P., Tsvetkov E., Malleret G, et al. Indentification of a signaling network in lateral nucleus of amygdale important for inhibiting memory specifically reated to learned fear. Cell. Dec 13 2002; 111(6): 905-918.

12. Hariri A. R., Mattay V. S., Tessitore A., et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdale. Science. Jul 19 2002; 297(5580): 400–403.

13. Milard M. R., Quirik G. J.. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. Nature. Nov 7 2002; 420 (6911)): 70–74.

14. Amat J., Baratta M. V., Paul E., Bland S. T., Watkins L. R., Maier S. F.. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nat Neurosci. Mar 2005; 8 (3): 365–371.

15. Milad M. R., Quinn B. T., Pitman K. R., Orr S. P., Fichl B., Rauch S. L.. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. Proc Natl Acad Sci USA. Jul 26 2005; 102 (30): 10706–10711.

16. Krasnov V. N. Rasstrojstva affektivnogo spektra. Moscow, Prakticheskaja medicina, 2011, 432 p.

17. Prins A., Ouimette P., Kimerling R. et al. The primary care PTSD screen (PC–PTSD): development and operating characteristics. Primary Care Psychiatry, 2003, v. 9, no.1, pp. 9–14.

18. Jay C. Fournier, MA; Robert J. DeRubeis, PhD; Steven D. Hollon, PhD; Sona Dimijian, PhD; Jay D. Amsterdam, MD; Richard C.Shelton, MD; Jan Fawcett, MD. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. The Journal of the American Medical Association. Jan 2010; 303(1): 47–53.

19. Kirsch I., Deacon B. J., Huedo–Medina T. B., Scoboria A., Moore T. J., Johnson B. T. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta–Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Medicine. Feb 2008; 5 (2): 45.

20. Fountoulakis K. N., Moller H. J. Efficacy of antidepressant: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. International Journal of Neuropsychopharmacology. Aug 2010; 14 (3): 1–8.

21. Bykov Ju. V. Rezistentnye k terapii depressii. Stavropol, 2009. 74 p.

22. Lechenie depressii u vzroslyh: obzor dopolnenij k prakticheskomu rukovodstvu po lecheniju depressii u vzroslyh. Chast' 1 // Nejro News: psihonevrologija i nejropsihiatrija, 2010, no. 2 (21).

23. Spravochnoe rukovodstvo po psihofarmakologicheskim i protivojepilepticheskim preparatam, razreshennym k primeneniju v Rossii / Pod red. S. N. Mosolova. Izd. 2-e, pererab. Moscow, BINOM, 2004. 304 p.

24. Marcenkovskij I. A. Klinicheskaja farmakologija antidepressantov: mehanizmy jeffektivnosti i pobochnyh jeffektov // Nejro News: psihonevrologija i nejropsihiatrija, 2006, no. 1 (1).

25. Kozlovskij V. L. Lekarstvennaja rezistentnost' v psihiatrii – problema patofiziologii ili psihofarmakologii? // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova, 2009, v.109, no. 1, pp. 85–89.

26. Farmakoterapija v nevrologii i psihiatrii [Per. s angl.] / Pod red. S. D. Jenna i Dzh. E. Kojla. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agenstvo, 2007. 800 p.

27. Hammad T. A. Review and evaluation of clinical data. Relationship between psychiatric drugs and pediatric suicidal behavior. 42: 115. FDA (2004–08–116).

28. Taylor F. B., Lowe K., Thompson C., et al. Daytime Prazosin Reduces Psychological Distress to Trauma Specific Cues in Civilian Trauma Posttraumatic Stress Disorder. Biol Psychiatry. Feb 3. 2006.

29. Ressler K. J., Rothbaum B. O., Tannenbaum L., et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D–cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. Arch Gen Psychiatry. Nov 2004; 61 (11): 1136–1144.

Работа поступила в редакцию
10.04.2016 г.

Принята к публикации
14.04.2016 г.