

A POSZTTRAUMÁS-STRESSZ ZAVAR GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK HÁROM PARADIGMÁJA

MARTÉNYI FERENC

Eli Lilly Regional Medical Center, Bécs, Ausztria

Érkezett: 2005. 01. 07.

Elfogadva: 2005. 02. 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

Három különböző megközelítés létezik a poszttraumás stressz zavar (PTSD) kezelésében a közölt adatok alapján. A leggyakoribb megközelítést a PTSD-vel diagnosztizáltak kezelése jelenti. A rövid- és hosszú távú relapszus prevenciók kezelés egyaránt a kuratív paradigmát képviselik: a betegséghez kapcsolódó tünetek csökkentésének szándékával. A monoamin oxidáz gátlókra és szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI) hatékonyságára vonatkozó adatok meglehetősen heterogének. Egyrészt az adatok egyértelműek az SSRI-ok hatékonyságát a civil, elsősorban női populáció kezelését illetően, függetlenül a trauma interperszonális, vagy nem-interperszonális jellegétől, ugyanakkor a harci cselekményekhez kapcsolódó PTSD kezelésére vonatkozó placebo kontrollált vizsgálatok eredményei inkonzuzívák vagy negatívak. Három újabban publikált vizsgálat újabb terápiás szempontokat vetett fel a harci cselekményekhez kapcsolódó PTSD kezelését illetően férfiaknál. Egy viszonylag fiatal, nem régen traumatizált férfi, veterán populáció szignifikáns javulást mutatott fluoxetine kezelés hatására placebóval összehasonlítva. Az adjuváns szerotonin 5HT₂ antagonistá profíl javíthatja az SSRI hatást a PTSD kezelésében: nefazodon a placebónál szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a PTSD kezelésében veteránok esetében. és az antidepresszívumok mellé adott adjuváns risperidon szignifikánsan hatékonyabb volt, mint az antidepresszív

monoterápia. Egy további kezelési lehetőség a traumás stressz közvetlen következményeinek csökkentése, az ijedelem, szorongás, alvászavar csökkentése. E szedatív paradigmával kapcsolatosan közölt benzodiazepin adatok nem mutattak hatékonyságot a poszt-traumás mentális következmények akut kezelését illetően. A harmadik kezelési paradigma szándéka a PTSD másodlagos prevenciójával jellemezhető. Röviddel a traumás esemény után alkalmazott benzodiazepinek nem védték ki a traumás stressz mentális következményit. Két kisebb propranolollal folytatott vizsgálat a propranolol kezelés bizonyos hatását mutatta a placebóval, illetve a kezelés hiányával szemben. A PTSD a noradrenalin, szerotonin és számos más neurotranszmitter és neuro-modulátor komplex dizregulációjával jár, így a komplex gyógyszeres kezelésnek is figyelembe kell vennie a jelenlegi monoamin idegi ingerület-átvitel modulációjára épülő gyógyszeres stratégiákon túl más lehetőségeket.

KULCSSZAVAK: poszttraumás stressz zavar, szedatív paradigma, kuratív paradigma, másodlagos prevenció

THREE PARADIGMS IN THE TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

There are three various approaches in the pharmacological treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) among the published data. The most frequently implemented approach is to treat patients suffering from the diagnosis of PTSD.

Rövidítések jegyzéke

BDNF	brain derived neurotrophic factor	HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
CAPS	Clinician Administered PTSD Scale,	HAMA	Hamilton Anxiety Scale
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity skála	IES	Impact of Event Scale
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement skála	MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
CRF	Corticotropine Releasing Factor	MAO	Monoamin-oxidáz
DSM III, III-R, IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (III, III-R és IV revíziói)	PTSD	Post Traumatic Stress Disorder
DTS	Davidson Trauma Scale	SSRI	Szelektív szerotonin reuptake inhibitor
FDA	Food and Drug Administration	TOP-8	Treatment-Oriented PTSD Scale (8 tételes)
		SI-PTSD vagy SIP	Structured Interview for PTSD
		SPRINT	Short PTSD Rating Interview

Both short-term acute and long-term relapse prevention treatments represent a curative paradigm: with an intention to diminish the symptoms associated with the disorder. Data about efficacy of monoamine oxidase inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of PTSD are heterogeneous. Data are relatively consistent with regards of efficacy of SSRIs in the treatment of civilian, predominantly female population, regardless of the type of trauma: interpersonal or non-interpersonal trauma. Placebo controlled trial data in the treatment of combat-related PTSD are inconclusive or negative. Three recently published studies provide new approaches to the treatment of male patients, suffering from combat-related PTSD. A relatively young, recently traumatized male, combat-related population showed significant improvement for fluoxetine compared to placebo. An adjuvant 5HT₂ antagonist profile may improve the SSRI effect in the treatment of PTSD: nefazodone was significantly superior compared to placebo in the treatment of combat-related PTSD, and risperidone treatment add-on to antidepressants showed significant

benefits compared to antidepressant monotherapy in the treatment of combat-related PTSD. The goal of sedative paradigm is to minimize the immediate consequences of the traumatic stress, decrease the fear, anxiety and sleeplessness. Data published about benzodiazepines failed to show effectiveness in the acute management of post-traumatic mental consequences. The intention of the third treatment paradigm is characterized by the secondary prevention of PTSD. Benzodiazepines administered shortly after the traumatic event, failed to prevent the mental consequences of traumatic stress. Two small trials with propranolol administration after the trauma have been shown some benefits compared to placebo or no treatment. PTSD represents a complex dysregulation of numerous neurotransmitters and neuromodulators, therefore the complex pharmacological treatment has to consider approaches beyond the current treatment regimens characterized by modulation of monoamine neurotransmission.

KEYWORDS: posttraumatic stress disorder, sedative paradigm, curative paradigm, secondary prevention

A PTSD gyógyszeres kezelésével kapcsolatos ismereteink az 1980-as évek óta folyó rendszeres pszichofarmakológiai kutatásokra alapulnak. Az adatok többsége a *kuratív* paradigmába illeszkedően az antidepresszívumok hatékonyságára vonatkozik több éve fennálló, diagnosztikailag igazolt PTSD kezelésében. A traumás stressz átélése súlyos szenvedést okoz, így érthető, hogy a terápiás próbálkozások egy része a szenvedés azonnali, gyors csökkentésére irányult a nyugtató, *szedatív* gyógyszeres hatással. Tekintettel arra, hogy a PTSD kialakulása egy jól meghatározott traumás esemény (esetleg események) következtében alakul ki, így nyilvánvalóan felmerül a súlyos traumás eseményt követően rövid időn belül alkalmazott *másodlagos prevenció* lehetősége; adekvát biológiai eszközökkel kivédni a PTSD későbbi kialakulását.

A SZEDATÍV PARADIGMA. PRÓBÁLKOZÁSOK A LELKI SZENVEDÉS CSILLAPÍTÁSÁRA

PTSD-vel diagnosztizált veteránok nagyon kis mintáján (6 beteg) vizsgálták a clonazepam lehetséges hatását az alvászavar kezelésében. Az egy

hetes cross over, placebo kontrollált szimpla vak vizsgálat szerint az este alkalmazott 1-2 mg clonazepam nem befolyásolta az alvászavarokat, különösen nem a PTSD-ben jelentkező rémálmokat (Cates és mtsai, 2004). Egy további vizsgálatban a trauma után rögvést, preventív szándékkal alkalmazott benzodiazepin kezelés sem bizonyult hatékonynak (Gelpin és mtsai, 1996).

KURATÍV PARADIGMA: A FENNÁLLÓ PTSD KEZELÉSÉNEK STRATÉGIÁJA

Nyílt vizsgálatok. Az α_2 receptor agonista clonidin hatékonyan látszott a hyperarousal, fokozott éberség, ijedelmi reakciók, rémálmok, irritabilitás és agresszió csökkentésében néhány nyílt vizsgálat eredményei szerint demográfiailag nagyon különböző PTSD csoportoknál: háborús veteránoknál, kambodzsai menekülteknél (Kinzie and Leung 1989) és gyermekeknél (Harmon and Riggs 1996). A nem-szelektív β -receptor gátló propranolol is hatékonyan bizonyult nyílt vizsgálatban, háborús veteránok PTSD-jének kezelésében: csökkentve a rémálmokat, irritabilitást, fokozott ijedelmi reakciókat, alvászavart (Kolb és mtsai, 1984). A *noradrenerg* hatású bupropionnal

(75-400 mg) viszonylag kis létszámú veterán betegcsoporton végzett nyílt vizsgálatban (mindössze 14 beteg fejezte be) a PTSD-re kifejtett hatást nem észlelték: a CAPS-sal nyomon követve a 6 hetes vizsgálatban csak a hyperarousal tünetek csökkentek, az intruzív és elhárító tünetek nem változtak szignifikánsan. A PTSD szindrómák mellett észlelt depressziós tünetek ugyanakkor szignifikáns csökkenést mutattak a HAMD-vel (Canive és mtsai, 1998).

Néhány egyéb, kisebb betegcsoporton *szero-tonerg szerekkel* végzett vizsgálatból (SSRI: fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, illetve SNRI: nefazodon) az a következtetés szűrhető le, hogy e szerotonerg hatásmechanizmusú antidepresszívumok a PTSD intruzív, elhárító és hyperarousal tüneteit hatékonyan csökkenthetik. A vizsgálatok végére az antidepresszívumok viszonylag magasabb dózisokat értek el, így a fluvoxamin átlagdózisa 159 mg (Davidson és mtsai, 1998), a paroxetin utolsó vizitnél alkalmazott átlagdózisa 42.5 mg volt (Marshall és mtsai, 1998), a nefazodon esetében a 12 héten 432 mg volt az átlagdózis (Davidson és mtsai, 1998b), vietnami veteránoknál a kezelés tizedik hetére a fluoxetin dózis 80 mg volt, illetve súlyos többszörösen traumatizált civil betegpopulációnál a fluoxetin dózisa a betegek több mint 80%-nál elérte a 80 mg-ot (Folnegovis-Smalz és mtsai, 1997, Nagy és mtsai, 1993).

Több krónikus civil és veterán – összesen 6 – betegcsoportnál végzett, másfél-három hónapos vizsgálatban a szerotonin 5HT₂ receptor gátló és egyben szerotonin reuptake gátló hatású *nefazodon* (300-400 mg-os dózisban) bizonyult hatékonynak. A különböző becslőskálákon mért százalékos állapotjavulást alapul véve (30, 40 és 50 %-os javulás) a betegek 46, 36 és 26 %-ért el rendre. Szignifikánsan magasabb volt a nők között a klinikai válasz mértéke (48. 8%) mint férfiaknál (26%), továbbá igen hasonló szignifikáns különbség mutatkozott a javulást illetően a civilek és veteránok között a civilek javára. Ez a különbség a civil férfiak és veterán férfiak között is megmutatkozott: a civilek átlagos 49%-os tünetcsökkenésével szemben a veteránoknál csak 25%-nyi javulást tapasztaltak (Higaldo és mtsai, 1999). Szignifikáns javulást észleltek mindhárom PTSD tünetcsoportban: az intruzív, az elhárító és izgalmi tünetekben egyaránt.

A nem szelektív, reverzibilis MAO-A gátló *moclobemid* egy 20 fős, 12 hetes nyílt vizsgálatban volt eredményes: a vizsgálat végére 12 betegnél nem lehetett fennálló PTSD-t diagnosztizálni

DSM-III-R szerint, és a PTSD súlyossága is szignifikánsan csökkent (Neal és mtsai, 1997).

Az antidepresszívumokkal foglalkozó irodalmi adatok azt látszanak egyértelműen alátámasztani, hogy noradrenerg hatású antidepresszívumok nem mutatnak hatékonyságot a PTSD tüneteinek csökkentésében (Canive és mtsai, 1998). Ezzel szemben több, a szerotonerg ingerületátvitelt pozitívan moduláló antidepresszívummal kapcsolatos eredmény (SSRI-ok, illetve nefazodon) arra utal, hogy e gyógyszerek a PTSD intruzív, elhárító és hyperarousal tüneteit hatékonyan csökkenthetik, általában magasabb dózistartományban. Adatok bizonyítják a nem-szelektív MAO-gátló hatékonyságát is. Egyéb, nem antidepresszívumokkal kapcsolatos, nyílt vizsgálatok szerint a PTSD egyes tünetcsoportjainak, illetve a PTSD járulékos tüneteinek kezelésében nem- antidepresszívumok is eredményesek lehetnek (pl. a carbamazepin): a tudatba toluló emlékképek, flashback, rémálmok továbbá az agresszivitás, dühkitörések kezelésében mutattak eredményeket (Wolf és mtsai, 1988, Lipper és mtsai, 1986), a *baclofen* az elhárító, és hyperarousal tüneteket javíthatja (Drake és mtsai, 2003).

A továbbiakban a nyilvánosság számára hozzáférhető, publikált illetve előadásokon bemutatott kuratív – a PTSD kezelésére irányuló – *kettős vak vizsgálatok* eredményei kerülnek összefoglalásra.

Benzodiazepinek. Egy kettős vak, placebo kontrollált vizsgálat foglalkozott benzodiazepin, az *alprazolam* lehetséges hatékonyságával PTSD-ben (Braun és mtsai, 1990). A cross-over vizsgálatba bevont civilekből és veteránból álló 16, DSM-III szerint PTSD-vel diagnosztizált beteg közül 10-en fejezték be a 12 hetes placebo kontrollált cross-over vizsgálatot. Az alprazolam nem mutatott szignifikáns hatást egyik PTSD kimenő változóban sem. Az adatok azt sugallják, hogy az alprazolam nem rendelkezik specifikus, a PTSD intruzív, elhárító és hyperarousal tüneteit csökkentő hatással. PTSD-vel diagnosztizált veteránok nagyon kis mintáján (6 beteg) a clonazepam hatástalannak bizonyult a PTSD-ben jelentkező rémálmok kezelésében (Cates és mtsai, 2004).

ANTIDEPRESSZÍVUMOK

Egy 46 fős vizsgálatban került sor az *amitriptilin* hatékonyság- vizsgálatára PTSD-ben (Davidson és mtsai, 1990). A DSM-III- szerint PTSD-nek diagnosztizált betegek kb. fele II. világháborús, illetve fele vietnami veterán volt, többségüknél más

I-es tengelyű komorbiditás is szerepelt. Az amitriptilin dózisa átlagosan 175 mg volt. Az amitriptilin kezdetben az elhárító tünetekben, majd az intruzív tünetekben is tendencia szerűen jobbnak mutatkozott a placebónál, szignifikáns különbség volt az amitriptilin javára a depressziós tünetekben is. Az alacsony beteglétszám okán a II-es típusú hibát nem tudták kontrollálni. Ennek fényében az IES-en észlelt, tendenciát mutató eredmények jelzésértékűek az amitriptilin PTSD-ben mutatkozó klinikai hatékonyságát illetően. A PTSD-tüneteire kifejtett hatásától függetlenül érvényesült az amitriptilin antidepresszív hatása is, a mérsékelt depressziós komorbiditást mutatóknál.

Kiseb vietnami veterán betegcsoportnál a *dezipramin* átlagosan $165 \pm 22,5$ mg dózisa átlag 25 ± 3 nap kezelési idő elteltével antidepresszív hatásának bizonyult, de nem befolyásolta a PTSD tüneteket (IES-sel mérve). A vizsgálat azt látszik bizonyítani, hogy az antidepresszív és a PTSD tüneteket csökkentő hatások egymástól függetlenül jelenhetnek meg. A betegcsoport nagyfokú heterogenitása, a magas komorbiditás, és mindenekelelt a PTSD esetében inadekvát cross-over vizsgálati terv gyakorlatilag inkonzulzív kimenetelre vezettek (Reist és mtsai, 1989).

Egy kis létszámú vegyes (civil és veterán) populáción az átlag 60 mg *phenelzinnel* végzett kezelés nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a placebo (Shestatzky és mtsai, 1988). A nagyon kicsiny minta nem tette lehetővé a II-es típusú hiba kontrollját, így a vizsgálat inkább inkonzulzívnek tekinthető, mint negatívnak. Egy nagyobb, 60 fős, vietnami veterán betegcsoporttal végzett 6 hetes vizsgálatokban mind a napi átlag 68 mg-os dózisú phenelzin, mind a 225 mg átlagdózisú *imipramin* szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál az IES összpontszám csökkentésében, valamint intruzív tünetek javításában. A vizsgálatban résztvevő vietnami veterán betegpopuláció igen jelentős (57%) drog-alkohol abúzus és minor depressziós komorbiditást (47%) mutatott. Ezen adatok fényében értékelendő, hogy az antidepresszívum kezelés nem eredményezett javulást a HAMD és Raskin skálákkal mért depressziós tünetekben (Kosten és mtsai, 1991). Egy további veteránokkal folytatott vizsgálat is a phenelzin hatékonyságát mutatta kifejezettebbnek az imipraminnal összehasonlítva (Frank és mtsai, 1988).

Két placebo kontrollált vizsgálatban sem sikerült a *brofaromin* (50-150 mg), egy újabb MAO-inhibitor hatékonyságát PTSD-ben kimutatni. Az Európában lefolytatott vizsgálatban, egy 64 fős

döntően civil betegcsoportnál a beválasztás kritériuma közepesen súlyos DSM-III-R szerint diagnosztizált PTSD volt és depressziós komorbiditás kizáró kritériumként szerepelt (Katz és mtsai, 1994). A vizsgálat 14. hetében a brofaromin kezelés a CAPS összpontszámában nem-szignifikáns előnye mutatkozott. Szignifikáns különbség (mind a CAPS összpontszámokban, mind a CGI-S-ben) csak azon betegcsoportban volt igazolható, kiknél a PTSD egy esztendőnél hosszabb ideje állt fenn. Egy másik civilekkel és veteránokkal végzett, az Egyesült Államokban lefolytatott brofaromin vizsgálatban összesen 114 beteg vett részt (Baker és mtsai, 1995). Bevonási kritériumai hasonlatosak voltak az előző vizsgálatához. A vizsgálatba bevont betegek többsége (60%) mind a brofaromin, mind a placebo csoportban harci cselekmény során élte át a traumatikus eseményt. Nem mutatkozott szignifikáns különbség egyetlen változóban sem. A szerzők a placebóra mutató kifejezett javulással (31%) magyarázták a vizsgálat negatív kimenetelét, mely azonban nem haladta meg lényegében az európai brofaromin vizsgálatban észlelt placebo-javulás értékét (29%). Négy placebo kontrollált, kettős vak vizsgálat volt hivatva bizonyítani regisztrációs célból a *sertralin* hatását PTSD-ben, melyek közül két közel 2×200 fős vizsgálat eredményei kerültek közlésre, másik két vizsgálatban – az FDA törzskönyvezéséről szóló beszámoló szerint – nem sikerült igazolni a sertralin hatását (Gottlieb 1999).

A két publikált 12 hetes akut vizsgálatot befejező valamennyi beteg egy 24 hetes nyílt (középtávú) fenntartó kezelésben részesült tekintet nélkül arra, hogy az akut kezelés végén mutatott-e klinikai választ.

Mindkét 12 hetes vizsgálatban flexibilis dózistitrálással került a hatékony antidepresszívum dózis beállításra: egy illetve két hetes placebo bevezető szakasz után igen óvatos dóziseszkalációval állították be a sertralin dózisát. A résztvevő, összesen 395 beteg többsége nő volt (Brady és mtsai 2000, Davidson és mtsai, 2001). Mindkét vizsgálatban sertralin kezelés szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál a PTSD-specifikus kimenő változók többségében: így a CAPS-2 összpontszámában, a Davidson Trauma Scale (DTS)-ben, de a második vizsgálatban a CAPS intruzív és hyperarousal tünetek esetében nem sikerült szignifikáns különbséget találni. Egy további statisztikai értékelés a sertralin és a placebo hatás-különbségét a traumatikus események jellege szerint értékelte (Stein és mtsai, 2003). Az interperszonális traumás csoport (fizikai és szexu-

ális bántalmazás) – jelentősen nagyobb létszáma okán – megfelelő statisztikai powerrel rendelkezett a szignifikáns sertralin vs placebo különbségek kimutatására, míg a nem-interperszonális csoportban (természeti katasztrófa, baleset, más halálának látványa) sem a CAPS-2 összpontszám változások, sem az IES változások különbsége nem volt statisztikailag szignifikáns. A CAPS-2 és IES összpontszám a gyermekkori traumák esetében (153 fő) szignifikáns előnyt mutatott a sertralin kezelés javára, míg a nem-gyermekkori traumás csoportban (242 fő, a nagyobb power ellenére) a különbség csak megközelítette a szignifikancia szintet. A 12 hetes akut fázis során egyedül a PTSD kezdeti súlyossága (CAPS kiindulási összpontszám) volt összefüggésbe hozható az elhúzódó klinikai válasszal. A kiindulásnál észlelt magas CAPS (>75) összpontszám szignifikáns prediktora volt az elhúzódóbb klinikai válasznak (Londborg és mtsai, 2001). A *relapszus prevenció* (Davidson és mtsai 2001b) vizsgálatba a fél éves (középtávú) nyílt fenntartó vizsgálat végén klinikai választ mutatók kerültek bevonásra. A sertralin kezelés szignifikáns előnyt mutatott a placebóval szemben a relapszus megelőzésében: a relapszus kockázata 6.35-ször magasabb volt a placebo szedők esetében, a sertralin kezeléssel összehasonlítva. A Kaplan-Meier becslés alapján a sertralin kezelték között a kumulatív, relapszusig terjedő idő valószínűsége valamennyi relapszus kritérium szerint a sertralin kezelésnek kedvezett.

Egy kisebb (42 randomizált beteggel lefolytatott), placebo kontrollált vizsgálat a sertralin klinikai hatását vizsgálta elsősorban harci cselekmények kapcsán kialakult (combat-related) PTSD-ben (Zohar és mtsai, 2002). Bár sem a CAPS összpontszám, sem az intruzív, elhárító, hyperarousal tünetekben nem mutatkozott szignifikáns különbség a sertralin és placebo között, a sertralin kezelés számszerű előnyt mutatott. Az adatok értékelésénél figyelembe kell venni, hogy a vizsgálat ereje (power) nem volt elegendő statisztikailag szignifikáns különbségek detektálására.

Két placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat eredményeit közölték *paroxetinnel* kapcsolatban a PTSD kezelésében. Az egyik vizsgálat 20 és 40 mg fix dózisú paroxetin hatását hasonlította össze placebóval, míg a másik vizsgálat flexibilis dózisztitrációval adott lehetőséget 20 és 50 mg között a megfelelő paroxetin-dózis beállítására. Mindez ideig csak a paroxetinnel áll rendelkezésre pozitív információ két, eltérő dozírozással (flexibilis és fix) folytatott vizsgálat alapján. Mindkét vizsgálatban azonos bevonási és kizárási kritériumokat

alkalmaztak, összesen 858 beteg került randomizációra két vizsgálatban (Marshall és mtsai, 2001, Tucker és mtsai, 2001). A fix dózisú vizsgálat elsődleges végpontját képező CAPS-2 összpontszám csökkenés a kiindulástól végpontig szignifikáns különbséget jelzett a paroxetin csoportok és a placebo kezelt csoport között ($p=0.001$). A 20 mg-os paroxetin csoport és placebo csoport különbsége némileg nagyobb volt, mint a 40 mg-os paroxetin és placebo kezelt csoport különbsége. Mindhárom CAPS tünetcsoportban (intruzív, elhárító, hyperarousal), valamint a TOP-8 skálán a 20 és 40 mg-os paroxetin együttesen valamint külön – külön is szignifikánsan meghaladta a placebo kezelés során mért tünetjavulást. A második – flexibilis dózisztitrációs (átlag dózisa 27,2 mg) – vizsgálat valamennyi PTSD-specifikus kimenő változó analízise során a paroxetin kezelés szignifikáns előnyt mutatott a placebóval szemben. Mindkét vizsgálatban szignifikáns tüneti javulás volt észlelhető a komorbid depressziós tünetekben is. Az eredmények azt sugallják, hogy egyrészt az antidepresszív hatás és a PTSD tünetekre kifejtett – több PTSD specifikus változó által is igazolt – hatás párhuzamos, továbbá azt is jelenti, hogy a PTSD mellett diagnosztizált major depresszió nem befolyásolja negatívan a PTSD tünetekre gyakorolt farmakológiai hatást, illetve fordítva is, a major depresszió mellett jelentkező PTSD, mint komorbiditás nem csökkenti az antidepresszív hatást.

Időrendben az első placebo kontrollált kettős vak SSRI vizsgálat *fluoxetinnel* történt (van der Kolk és mtsai, 1994). A vizsgálatba bevont DSM-III-R szerint PTSD-vel diagnosztizált betegek két igen világosan elkülönülő alcsoportot képeztek: a veterán kórházakban kezelt, rendszeres kompenzációban részesülő férfiak, és trauma klinikákon kezelt civilek, többségében nők, akik főleg szexuális erőszak áldozati voltak. A fluoxetin és placebo hatásra bekövetkező CAPS összpontszám változás különbsége az egész betegmintára kisebb volt, mint a különbség a civilek és veteránok CAPS összpontszám csökkenése között. A betegek két alcsoportját összehasonlítva az derült ki, hogy míg a trauma-klinikán kezelt civil (főként női) csoportnál a fluoxetin szignifikáns előnye volt észlelhető, addig a veteránok között a változás lényegesen csekélyebb volt. Számos tényező magyarázhatja a rendkívül markáns különbséget a két csoport között: a nemi arány különbözősége mellett, a PTSD krónikus volta, az eltérő trauma típus, a veteránok között megmutatkozó súlyos komorbiditás (depresszió, szorongásos betegsé-

gek, drog-alkohol abúzus, stb.) mellett a veterán csoportnál egyike lehetett a terápiás hatást fékező tényezőknek, a betegség diagnózis alapján történő kompenzációja.

Az 1990-es évek végén 54 civil (90 % nő) fejezte be azt a kettős vak 12 hetes vizsgálatot, melyben flexibilisen (napi 10- 60 mg) beállított fluoxetint és placebót hasonlítottak össze. Az átlagos fluoxetin dózis 30 mg volt a vizsgálat során (Connor és mtsai, 1999). Az állapotjavulást jelző Duke Global Rating for PTSD (egy PTSD-re adaptált CGI) már a második héten különbséget mutatott (a legalább „jelentős javulást” elérőknél) az aktív kezelés és a placebo között. A „jelentős javulást” szignifikánsan hamarabb érték el a fluoxetin kezelték, mint a placebo csoport. A gyógyszeres kezelés előnye a placebóval szemben elsősorban a kevésbé krónikus betegeknél (a PTSD fennállása rövidebb, 6 év) nyilvánult meg. A 6 évnél régebben fennálló PTSD esetében nem mutatkozott szignifikáns különbség a két kezelt csoport között.

A szerzők – egy a közlemény alapján post-hoc analízisnek tekinthető – „composite high-end state” összetett kritériumot hoztak létre, mely esetén semmilyen becslő módszer nem utalhatott PTSD fennállására, továbbá a funkcionális becslés (Sheehan Disability Scale) is igen jó teljesítményt mutat. Ezen összetett „high-end” változó alapján szignifikáns különbség mutatkozott a fluoxetine javára: 41%, szemben a placebo kezeltéknél észlelt 4%-kal.

Egy igen kis mintájú (mindössze 12 beteg) kettős vak placebo kontrollált 12 hetes vizsgálatban vietnami veteránoknál a napi átlag 48 mg fluoxetin nem bizonyult hatékonyabbnak a placebónál (Herzberg és mtsai, 2000).

Egy további – közel 200 fős – placebo kontrollált flexibilis dózisztitrációs 12 hetes vizsgálatban viszonylag magas, átlag 57mg fluoxetine dózisa szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál valamennyi PTSD specifikus kimenő változóban (TOP-8, CAPS, DTS) valamint a HAMA és MADRS összpontszámokban. A vizsgálatban résztvevők többsége férfi volt, jelentős részük háborús traumát szenvedett el (Martényi és mtsai, 2002). Az akut fluoxetin kezelésre reagálók ismételt randomizációt követően egy további placebo kontrollált 26 hetes relapszus prevenció vizsgálatban vettek részt, melyben az aktív kezelés hatása szignifikánsak mutatkozott a relapszus kivédésében a placebóval szemben, továbbá világosan megmutatkozott, hogy a 12 hetes akut kezelés után további szignifikáns javulás mutatkozik a hosszabb aktív gyógyszeres terápia hatásaként,

világosan jelezve, hogy az általában alkalmazott 12 hetes akut vizsgálatok nem elegendően hosszúak az optimális tünetjavulás bemutatására. Fenntartó fluoxetin kezelés mellett 3.56-szor alacsonyabb volt a relapszus bekövetkeztének valószínűsége, mint azoknál, akik megszakították az antidepresszív kezelést (Martényi és mtsai, 2002b). A vizsgálatban résztvevő veterán férfi csoport önálló analízise ugyancsak az SSRI (fluoxetin) kezelés szignifikáns előnyét bizonyította mind az akut, mind a fenntartó kezelés során. (Martényi and Basson, 2004). Korábbi publikációkkal összehasonlítva e vizsgálat résztvevői jelentősen fiatalabbak voltak, és a PTSD „kronicitása” is kifejezetten alacsonyabb volt, más, elsősorban vietnami veteránokkal folytatott vizsgálatok résztvevőivel összevetve.

Szintén veteránok (42 beteg) vettek részt egy placebo kontrollált nefazodon vizsgálatban (Davis és mtsai, 2004). Az átlag 444 mg nefazodon kezelés szignifikánsan ($p=0.04$) hatékonyabbnak bizonyult a placebónál, egy olyan betegpopulációban (amerikai veteránok), ahol más szerekkel történő gyógyszeres kezelés hatékonyságát nem sikerült bizonyítani.

Egy további kisebb, 37 fős kettős vak vizsgálatban maximum 600 mg (átlag 463 mg) nefazodon és maximum 200 mg (átlag 153 mg) sertralin hatását hasonlították össze (McRae és mtsai, 2004). A betegek többsége nő volt, és a traumás események átlag több mint 16 évvel következtek be a vizsgálat kezdete előtt. Valamennyi kimenő változóban szignifikáns javulás volt tapasztalható, így a CAPS összpontszámokban és a CAPS intruzív, elhárító és hyperaousal tüneti pontszámokban is magasán szignifikáns javulás következett be mindkét szerrel kezelték esetében. Nem mutatkozott különbség a sertralin és a nefazodon között sem a hatékonysági adatokban, sem a mellékhatás-profiljait illetően.

A több mint 500 beteg bevonását jelentő vizsgálatban flexibilis dózisztitrációban alkalmazott venlafaxin, sertralin kezelést hasonlítottak össze placebóval (Davidson és mtsai, 2004). A 12 hetes vizsgálatban 1:1:1 arányban kerültek randomizálásra a venlafaxin (37,5-300 mg) sertralin (25-200 mg) valamint a placebo kezelték. Az elsődleges analízis szerint a vizsgálat végpontjában a venlafaxin kezelés mellett -41.8, a sertralin kezelésre -39.4, placebo hatására -34.6 ponttal csökkent a CAPS összpontszám. A különbség a venlafaxin esetében statisztikailag szignifikáns volt ($p<0,05$). A venlafaxin és placebo kezelés hatására mutatkozó javulások közötti különbség a vizsgálat máso-

dik hetétől szignifikáns volt, míg sertralin esetében csak a vizsgálat hatodik hetében mutatkozott különbség a placebóval szemben.

Egy 8 hetes vizsgálatba 28 beteget vontak be, többségüknél depresszió, illetve más szorongásos betegségek szerepeltek a PTSD komorbiditásként (Davidson és mtsai, 2003). A kis minta ellenére a napi maximum 45 mg-os *mirtazapin* kezelés szignifikáns előnye volt bizonyítható a placebóval szemben a SPRINT (Short PTSD Rating Interview) általános klinikai válasz értékelése, valamint a SIP és a HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale- Anxiety) alapján.

Antikonvulzív szerrel egy kettős vak vizsgálat történt. Kis létszámú, vegyes civil és veteránokból álló csoporton végzett 8 hetes kontrollált vizsgálatban a napi átlag 380 mg *lamotrigin* hatékonyabb volt a placebónál az intruzív, elhárító izgalmi tünetekben egyaránt.

A szerzők felvetik, hogy a lamotrigin nem csak monoterápiában lehet hatékony, hanem antidepresszívumokkal kombinálva a kezelésre nem vagy részlegesen reagálóknál is. A vizsgálat eredményeit a kis létszám mellett az is behatárolja, hogy 1 férfi volt csak a 15 beteg között (Herzberg és mtsai, 1999).

Hatvanöt veterán 16 hetes placebo kontrollált vizsgálatban az *adjuváns risperidon* (Bartzikos és mtsai, 2003) kezelés statisztikailag szignifikáns - a CAPS-on mérve közel 10 pontos - előnye mutatkozott a placebóval szemben a kiindulási értékekhez képest. Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0.01$) csak hyperarousal tünetekben mutatkozott a risperidon javára. A vizsgálat jelen formában közlésre került adatai nem adnak felvilágosítást arra, hogy a PTSD tünetekben (CAPS összpontszám és a hyperarousal tünetek) a kezelések közötti különbség mikor érte el a statisztikailag szignifikáns értéket. A vizsgálat abból a szempontból különlegesen fontos, hogy egy - gyakorlatilag - terápia-rezisztens, krónikus veterán populációnál sikerült egy atípusos antipszichotikum adjuváns hatását igazolni a PTSD kezelésében. Nem áll rendelkezésre adat a csoport komorbiditását illetően, ám hasonló populációk esetében a komorbiditás terápiás akadályt jelent. Az átlag 14.3 pontos CAPS összpontszám csökkenés ellenére a csoport igen jelentős részénél továbbra is igen súlyos PTSD maradt fenn.

A centrálisan ható α_1 antagonistá, *adjuvánsan alkalmazott prazosin* napi maximum 10 mg-os dózisa szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebónál a vizsgálat elsődleges végpontját képező „visszatérő és kínzó rémálmok” tüneti pont-

szám javulásában, egy kis létszámú, 20 hetes placebo kontrollált keresztezett (cross over) vizsgálatban (Murray és mtsai, 2003). Ezen túl szignifikáns különbség mutatkozott a CGI-I, a CAPS összpontszám, a CAPS intruzív, elhárító és hyperarousal tüneteiben is a prazosin kezelés javára. A prazosin közvetlen α_1 antagonistá hatásán túl a CRF kiválasztás csökkentése révén is hozzájárulhat a PTSD tüneteiben bekövetkező javuláshoz.

A MÁSODLAGOS FARMAKOLÓGIAI PREVENCIÓ PARADIGMÁJA

Egy randomizált vizsgálat arra a kérdésre próbált választ keresni, hogy közvetlenül a traumát követően alkalmazott *alprazolam* vagy *clonazepam* (tüneti) kezelés befolyásolja-e a hosszabb távú kórkimenetelt (Gelpin és mtsai, 1996). Egy és 6 hónappal a trauma után nem volt különbség a PTSD tüneteket illetően a két csoport között az IES és a Mississippi skálát használva, ugyanakkor 9-en a 13 benzodiazepin kezelték közül kimerítették a PTSD kritériumát 6 hónappal a trauma után, míg ez az arány csak 3/13 volt a benzodiazepin terápiában nem részesülők között. A PTSD mellett a major depresszióban találtak még a szerzők szignifikáns különbséget a két csoport között: azok, akik korai benzodiazepin „prevencióban” részesültek, nem csak PTSD-re, de major depresszió kialakulására is magasabb hajlamot mutattak, mint a benzodiazepin kezelésben nem részesülők (7/13 szemben a 0/13 aránnyal).

41 intenzív osztályon kezelt beteg vett részt a vizsgálatban, akik kimerítették a DSM-IV PTSD A-1: „stresszor” és A-2 „stresszre jelentkező válasz” kritériumát. A *propranolol* vagy placebo kezelést a traumás esemény után legkésőbb 6 órával megkezdték, maximum napi 4 x 40 mg dózisban adva 10 napig, majd 9 nap alatt a gyógyszert fokozatosan elvonták. A CAPS összpontszámában a csoportátlagok a propranolol hatás számszerű, nem szignifikáns előnyét mutatták a placebóval szemben 1 hónappal a traumás esemény után. Három hónappal a trauma után sem volt szignifikáns különbség a két csoport között a CAPS összpontszámában, sem a PTSD-vel diagnosztizáltak arányában, de a traumás esemény imaginálására bekövetkező pszichofiziológiai változások közül a bőrellenállás változásban szignifikáns különbség mutatkozott. Az a megfigyelés, hogy az intenzív osztályos megfigyelés során a 40 mg kezdő dózisu propranololra és placebóra bekövetkezett átlag pulzusszám-csökkenés közel azonos volt, a szerzők felvetették annak lehetőségét, hogy 40 mg

propranolol nem volt elégséges a poszttraumás hiper-adrenerg állapot hatásának kivédésére (Pitman és mtsai, 2002).

Egy másik nem randomizált, és nem placebo kontrollált propranolol vizsgálatban (Vaiva és mtsai, 2003) ugyancsak akután (közlekedési balesetben, vagy fizikai bántalmazás során) traumatizált személyek vettek részt (11 fő). Kontroll csoportként azok szerepeltek, akik gyógyszeres kezelést nem kívántak elfogadni, de a vizsgálatokba belegyeztek (8 fő). 2-20 órával a traumás esemény után kezdő 3x40 mg-os propranolol kezelés 7 napig tartott, majd fokozatosan csökkentették a dózist. 10 hónappal a trauma után a PTSD előfordulása magasabb volt azok között, akik nem kaptak kezelést (3/8) szemben a propranolol kezeltekkel (1/11). A TOP-8 átlag pontszám is szignifikánsan magasabb volt a kezelést elutasítóknál, mint a gyógyszeres kezelésben részesülők között.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalomban közölt adatok áttekintése alapján bizonyos következtések óvatossággal leszűrhetőek. A benzodiazepinek röviddel a traumás stressz után történő alkalmazásának kettős szándéka lehet: az aktuális alvászavar, és általában a lelki szenvedés csökkentése, továbbá esetlegesen a poszt-traumás következmények hosszú távú befolyásolása. A kezelés ily módon szedatív – nyugtató és preventív szándékkal történhetett, de a publikált – rendkívül szűkös – adatok a benzodiazepinek hatástalanságát tükrözik mindkét esetben (Cates és mtsai, 2004, Gelpin és mtsai, 1996).

A különböző antidepresszívumokkal folytatott – kuratív paradigmájú – vizsgálatok azt sugallják, hogy a tisztán noradrenerg hatásmechanizmusú szerek nem mutatnak eredményességet a PTSD kezelésében (Canive és mtsai, 1998, Reist és mtsai 1989). A MAO gátlók és SSRI-ok hatékonyságával, foglalkozó adatokkal kapcsolatosan bizonyos fokú inkonzisztencia látszik. Az eredményes placebo kontrollált vizsgálatokba bevont betegek jelentős többsége nő volt, és a traumatizációra a polgári élet traumái (nemi erőszak, balesetek, családi erőszak) voltak jellemzők (Marshall és mtsai, 2001, Davidson és mtsai, 2001, Tucker és mtsai, 2001, Connor és mtsai, 1999), ezzel szemben harci cselekményekhez társuló, férfi populációkkal végzett vizsgálatok kimenetele inkonkluzív, vagy negatív maradt (van der Kolk és mtsai 1994, Gottlieb 1999, Baker és mtsai, 1995, Herzberg és mtsai 2000). Az SSRI-ok hatékonyságát civil betegek esetében nem befolyásolta az elszennvedett trauma

jellege; interperszonális, vagy nem-interperszonális trauma (Stein és mtsai, 2003).

A trauma komplexitása okán talán súlyosabb háborús veteránok kezelése kapcsán három vizsgálat pozitív eredményei új terápiás szempontokat vetettek fel. A mintavételezés szempontjából említendő, hogy az SSRI kezelés hatékonysága bizonyosodott be egy viszonylag fiatal, „csak” néhány éve traumatizált férfi (veterán) populáció kezelése kapcsán (Martényi and Basson 2004), mely komorbiditását, és a PTSD kronicitását illetően jelentősen kedvezőbb volt a korábban mások által vizsgált – elsősorban vietnami veterán – betegcsoportokkal. A kezelés farmakodinamikai szempontjából a szerotonin visszavétel gátlás mellett a szerotonin 5HT₂ receptor gátlás további additív, a PTSD kezelésben hatásfokozó lehetséges szerepét jelezték a nefazodon és a risperidon adjuváns adásával kapcsolatban rendelkezésre álló eredmények (Davis és mtsai, 2004, Bartzikos és mtsai, 2003).

A PTSD kialakulásának megelőzésére irányuló farmakoterápiás próbálkozások jelenleg kizárólag a stressz noradrenerg modelljére épülnek. A kis betegminták esetében sem az I-es, sem a II típusú hiba kontrollja nem volt lehetséges, ezért a két publikált propranolol vizsgálat eredményeit igen óvatosan kell kezelni (Pitman és mtsai, 2002, Vaiva és mtsai, 2003), szem előtt tartva, hogy a vizsgálatokban alkalmazott propranolol dózisek szub-optimálisak voltak. Mindezek ellenére a preventió lehetőségére vonatkozó eredmények ígéretesnek látszanak.

A PTSD jelen tudásunk szerint egy komplex biológiai modellben írható le, mely számos neurotranszmitter, neuromodulátor diszfunkcióját foglalja magában (CRF, NPY, CCK, szomatostatin, noradrenalin, szerotonin, stb.). Jelenleg (és még néhány évig bizonyosan) nem állnak rendelkezésre klinikailag alkalmazható CRF vagy CCK antagonisták, így a kuratív és preventív terápiás paradigmák egyelőre továbbra is a monoaminerg (szerotonerg, noradrenerg) neurotranszmisszió modulációján alapulhatnak. A preklinikai és klinikai kutatások célja a három paradigma mindegyikében egy – az idegi ingerületvitel szempontjából – komplexebb megközelítés kimunkálása, hatásmechanizmusaikban a monoaminerg modellen túlmutató gyógyszerek kifejlesztése.

Levelezési cím:

Dr. Ferenc Martényi

Kölblgasse 8-10,

A-1031, Wien, Austria

email: martenyi_ferenc@lilly.com

1. ábra. Kontrollált kettős vak vizsgálatok áttekintése a PTSD kezelésében (a kuratív paradigma szerint)

Szerző, forrás	Vizsgált gyógyszer(ek) és a vizsgálat jellege	Vizsgált populáció jellemzői, főbb bevonási kritériumok	Konklúziók
Shestatzky M. és mtsai 1988	Phenelzin, PC 5 hetes, CO kezelés, klinikai végpont 4 hetes kezelés után	10 beteg, PTSD diagnózis DSM-III szerint, harci és nem harci traumás események.	Egyetlen kimenő változó mentén sem bizonyult a phenelzin jobbnak a placebo-nál.
Kosten TR és mtsai 1991	Imipramin vs phenelzin, PC vizsgálat, klinikai végpont 8 hetes kezelés után.	60 beteg, beteg, Vietnami veteránok, PTSD DSM-III szerint. 57% drog/alkohol abúzus, 47 % minor depresszió.	PHEN , IMI>PLC Intruzív tünetek különösen PHEN-re, az elhárító tünetek csak PHEN-re javultak.
Katz RJ és mtsai 1994	Brofaromin, PC, paralel, 12 hetes vizsgálat	55 beteg, főleg civilek, veteránok, döntően férfiak. PTSD DSM-III-R szerint	A vizsgálat nem mutatott szignifikáns különbséget a BROF és a PLC között. Legalább 1 éve fennálló PTSD-nél BROF szignifikánsan jobb volt, mint a PLC.
Baker DG és mtsai 1995	Brofaromin, PC 12 hetes vizsgálat	113 beteg, PTSD DSM-III-R szerint, CAPS>45, MADRS<22. 60% vietnami veterán.	Negatív. Igen magas placebo válasz
Frank JB és mtsai 1988	Imipramin vs phenelzin, PC, 8 hetes, vizsgálat	34 vietnami veterán, PTSD DSM-III szerint.	Az IMIP & Phen> PLC, IES összpontszámában, intruzív tünetekben és tendenciaként az elhárító tünetekben.
Reist C. és mtsai 1989	Desipramin, PC, CO vizsgálat: 28+5+28 nap	27 vietnami veterán (28-64 évesek) PTSD diagnózis DSM-III szerint. Magas komorbiditás	Negatív. Az antidepresszív és a PTSD tünetcsökkentő hatás talán külön jelentkezik.
Davidsen JRT és mtsai 1990	Amitriptylin, PC, 8 hetes vizsgálat	PTSD DSM-III szerint, vietnami és II. világháborús veteránok. Depresszió és szorongásos komorbiditás magas.	AMI PLC 8 hét után az összpontszámában és elhárítás tünetekben
Braun P és mtsai 1990	Alprazolam, PC, CO 5+2+5 hetes vizsgálat	16 civil és veterán PTSD beteg , DSM-III szerint.	Negatív , vagy inkonkluzív. Nemspecifikus szorongásoldó hatás azonban szignifikáns volt
v. der Kolk B és mtsai 1994	Fluoxetin, PC, paralel, 5 hetes vizsgálat	22 nő, 42 ffi (31 veterán és 33 civil), PTSD DSM-III-R szerint.	A civileknél tapasztalható egyértelmű hatékonysággal szemben a veteránoknál feltűnő a hatás hiánya.
Connor KM és mtsai 1999	Fluoxetin, PC 12 hetes vizsgálat	54 civil, 90% nő PTSD diagnózissal DSM-III-R és DSM-IV szerint.	FLX>PLC a 6 évnél rövidebb ideje fennálló PTSD-k esetében . 6 évnél régebben fennálló PTSD esetében nem volt szignifikáns különbség.
Hertzberg MA és mtsai 2000	Fluoxetin, PC 10 hetes vizsgálat	10 vietnami veterán	negatív
Martenyi és mtsai 2002	Fluoxetin, PC, 12 hetes vizsgálat	301 beteg DSM-IV szerint PTSD diagnózissal, civilek és veteránok	FLX>PLC. A teljes populáció és a veteránok esetében is szignifikáns különbség
Marshall RD és mtsai 2001	Paroxetin, PC 12 hetes, fix dózisú vizsgálat	PTSD DSM-IV szerint 186 placebo, 183 PRX 20 mg, 182 PRX 40 mg. 377 nő és 174 férfi.	PAR 20, 40 mg > PLC (20, 40 mg külön-külön és együttesen is)
Tucker P és mtsai 2001	Paroxetin, PC 12 hetes flexibilis dózisztitrációs vizsgálat	307 beteg, 66% nő és 34% férfi, PTSD DSM-IV szerint, CAPS-2	Paroxetin>placebo
Davidson JRT és mtsai 2001	Sertralin, PC 12 hetes vizsgálat	208 beteg, DSM-III-R szerint PTSD, 84% (SER), illetve 72% (PLC) nő	SER>PLC: CAPS összpontszám SER PLC: HAMD és HAMA szerint. Átlag dózis: 146.3 (49.3) mg
Brady K és mtsai 2000	Sertralin, PC 12 hetes vizsgálat	187 beteg, DSM-III-R szerint PTSD, 75.5% (SER) illetve 71% (PLC) nő.	SER>PLC A sertralin átlag dózis 133.3 (59.2) mg
Zohar J és mtsai 2002	Sertralin, PC 10 hetes vizsgálat	42 beteg, DSM-III-R szerint PTSD, 83% (SER) illetve 95% (PLC) férfi. Traumák többsége harci cselekmény.	SER PLC Sertralin végső dózisa: 120 (60) mg volt
Davis L és mtsai 2004	Nefazodon, PC 12 hetes vizsgálat	41 beteg, DSM-IV szerint krónikus PTSD-vel. 40 háborús veterán férfi.	NFZ>placebo átlag dózis: 444 mg
McRae AL és mtsai 2004	Nefazodon vs sertralin, 12 hetes randomizált kettős vak vizsgálat	37 beteg (26 beteg vett részt legalább egy viziten a kiindulás után, 77% nő, 23% férfi).	Valamennyi kimenő változóban magas szignifikáns javulás következett be a csoporton belül. Nem volt szignifikáns különbség a NFZ és SER között egyetlen változóban sem.
Davidson JRT és mtsai 2003	Venlafaxin, sertralin, PC 12 hetes vizsgálat	531 beteg, DSM-IV szerint PTSD diagnózissal; nők aránya: 69-65-64% (VFX, SER, PLC).	VFX>PLC valamennyi változóban SER CAPS összpontszám és CAPS hyperarousal tünetekben valamint a remissziós rátában Átlag napi dózisek: VFX: 225 mg, SER: 151 mg.
Davidson JRT és mtsai 2003	Mirtazapin, PC 8 hetes vizsgálat	26 beteg, PTSD DSM-IV szerint.	Mirtazapin>placebo Átlag dózis: 39 mg/nap.

Szerző, forrás	Vizsgált gyógyszer(ek) és a vizsgálat jellege	Vizsgált populáció jellemzői, főbb bevonási kritériumok	Konklúziók
Bartzokis és mtsai 2003	Risperidon, PC adjuváns 16 hetes kezelés, más farmakoterápia (88%-ban antidepresszívumok) kiegészítéseként	65 férfi: 63 vietnami, 2 öböl-háborús veterán, DSM-IV szerint krónikus PTSD.	Risperidon>placebo.
Raskind MA és mtsai 2003	Prazosin, PC, CO, adjuváns kezelés, stabil, fennálló gyógyszeres kezelés mellett	10 vietnami háborús veterán, PTSD DSM-III-R szerint, CAPS kínzó visszatérő álmok 6.	Prazosin>placebo, valamennyi PTSD-specifikus változóban és a CGI-I-ben.

Rövidítések: PC=placebo-kontrollált; CO=cross over; PLC=placebo; > statisztikailag szignifikáns különbség; † statisztikailag nem specifikus különbség.

IRODALOM

- Baker DG, Diamond BI, Gillette G, Hamner M, Katzelnick D, Kellet T, Mellman TA, Pontius E, Rosenthal M, Tucker P A: double blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122(4): 386-389.
- Bartzikos G, Lu PH, Turner J, Minz J, Saunders S: Risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. Poster, presented at the Society of Biological Psychiatry 58th Meeting, May 15-17, San Francisco, 2003, *Biol Psychiatry*, 2003;53: 1S-217S: 135S.
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM: Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1837-1844
- Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B: Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51(6): 236-238.
- Canive JM, Clark RD, Calais LA, Qualls C, Tuason VB: Bupropion treatment in veterans with posttraumatic stress disorder: An open study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18: 379-383.
- Cates ME, Bishop MH, Davis LL, Lowe JS, Woolley TW: Clonazepam for treatment of sleep disturbances associated with combat-related posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1395-1359.
- Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, and Davidson JRT: Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1999 175:17-22.
- Davidson JRT, Kudler H, Saunders WB, Erickson L, Smith R, Stein RM, Lipper S, Hammett EB, Mahorney SL, Cavenar JO Jr: Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(3):259-266.
- Davidson JRT, Weisler RH, Malik M, Tupler LA : Fluvoxamine in civilians with posttraumatic stress disorder *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):93-95.
- Davidson JRT, Weisler JR, Malik ML and Connor KM: Treatment of posttraumatic stress disorder with nefazodone. *Int Clin Psychopharmacol* 1998b;13(3):111-113.
- Davidson JRT Rothbaum BO, van der Kolk BE et al: Multicenter, double blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001: 58:485-492.
- Davidson J, Pearlstein T, Londeborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, Maddock R, Hegel MT, Farfel G: Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001b Dec;158(12):1974-81.
- Davidson JRT, Weisler RH, Butterfield MI, Casat CD, Connor CM, Barnett S, Meter S: Mirtazapine vs. Placebo in posttraumatic stress disorder: A pilot trial. *Biol Psychiatry* 2003;53:188-191.
- Davidson JRT, Lipschitz A, Musgnung J: Venlafaxine XR and sertraline in posttraumatic stress disorder: A placebo controlled study. Presented at the Intl. Congress of Biol Psychiatry, Sydney, Australia, February 9-13, 2004, *Biol Psychiatry*. 2004;5(suppl 1):135.
- Davis LL, Lewell ME, Ambrose S, Farley J, English B, Bartolucci A, Petty F: A placebo-controlled study of nefazodone for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. A preliminary study. *J Clin Psychopharm* 2004;24: 291-297.
- Drake RG, Davis LL, Cates ME, Jewell ME, Ambrose SM and Lowe JS: Baclofen treatment for posttraumatic stress disorder. *The Ann Pharmacother* 2003;37: 1177-1181.
- Folnegovic-Smalz V, Folnegovic Z, Heinigsberg N : Efficacy of fluoxetine in PTSD patients. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 32S.
- Frank JB, Kosten TR, Giller ER Jr, Dan E: A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145: 1289-1291.
- Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):390-394.
- Gottlieb S: Sertraline approved for post-traumatic stress disorder. *BMJ* 1999: 319:1089.
- Harmon RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in pre-school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(9):1247-1249.
- Herzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Hudler HA and Davidson JRT: A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(9): 1226-1229.
- Herzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Hudler HA, Davidson JRT: Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann. Clin. Psychiatry*, 2000; 59: 460-464
- Hidalgo R, Hertzberg MA, Mellman T, Petty F, Tucker P, Weisler R, Zisook S, Chen S, Churchill E, Davidson J :Nefazodone in post-traumatic stress disorder: results from six open label trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:60-68.
- Katz RJ, Lott MH, Arbus P, Crocq L, Herlobsen P, Lingjaerde O, Lopez G, Loughrey GC, McFarlane DJ, McIvor R: Pharmacotherapy of post traumatic stress disorder with a novel psychotropic. *Anxiety* 1994;1(4): 169-174.
- Kinzie JD and Leung P: Clonidine in Cambodian patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1989;177: 546-550.

- Kolb LC, Burris BC, Griffiths S: Propranolol and clonidine in the treatment of the chronic post-traumatic stress disorders of war. In: van der Kolk, B.A. Editor. 1984. Post Traumatic Stress Disorder: Psychological and Biological Sequelae American Psychiatric Press, Washington DC, pp. 98–105.
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL Jr: Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:6:366-370.
- Lipper S, Davidson JRT, Grady TA, Edinger JD, Hammitt EB, Mahorney SL, Cavenar JO Jr: Preliminary study of carbamazepine in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986; 27:849-854
- Londborg PD, Hegel MT, Goldstein S, Goldstein D, Himmelhoch JM, Maddock R, Patterson WM, Rausch J, Farfel GM: Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 2001;62(5):325-331.
- Marshall RD, Beebe KL, Oldham M and Zaninelli R: Efficacy and safety of paroxetine treatment of chronic PTSD: A fixed dose. Placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158: 1982 - 1988
- Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, Knight CB, Abate LA, Goetz D, Campeas R, Liebowitz MR: An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:10-18.
- Martényi F, Brown E, Zhang H, Prakash A, Koke SC: Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3) :199-206.
- Martényi F, Brown E, Zhang H, Koke SC, Prakash A: Fluoxetine v placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002b;181: 315-320.
- Martényi F, Basson BB: Fluoxetine in the treatment of combat related PTSD: A subanalysis of a placebo-controlled trial of Bosnian, Croatian and Serbian veterans of the war in the former Yugoslavia (1992-1995). Presented at the 17th ECNP Congress, Stockholm, 9-13 October, 2004. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14 (Supplement 3), Page S315.
- McRae AL, Brady KT, Mellman TA, Sonne SC, Killeen TK, Timmerman MA, Bayles-Dazet W: Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 2004;9: 190-196.
- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, Dobie DJ, Hoff D, Rein RJ, Straits-Tröster K, Thomas RG, McFall MM: Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: A placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:371-373
- Nagy L, Morgan CA, Southwick SM, Charney DS: Open prospective trial of fluoxetine for post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharm* 1993;13:107-113.
- Neal LA, Shapland W, Fox C: An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharm*. 1997;12(4):231-237.
- Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahille L, Orra SP: Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry*, 2002; 51: 189-192
- Reist C, Kaufman CD, Haier RJ, Sengdahl C, DeMet EM, Chiciz-DeMet A, Nelson JN: A controlled trial of desipramine in 18 men with post traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146: 513-516.
- Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B: A controlled trial of phenelzine in post traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988; 24: 149-155.
- Stein DJ, van der Kolk BA, Austin C, Fayyad R, Clary C: Efficacy of sertraline in post-traumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. Poster presented at the 16th European College of Neuropharmacology Congress September 20-24, 2003, Prague.
- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD: Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder. Results of a placebo-controlled, flexible-dose titration trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:860-868.
- Vaiva G, Ducrocq F, Jezequela K, Averlanda B, Lestavela P, Brunetb A, Marmar CR: Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003;54: 947-949
- van der Kolk B, Dreyfuss D, Michales M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, Saxe G: Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J.Clin. Psychiatry*: 1994; 55:517-522.
- Wolf ME, Alavi A, Mosnaim AD: Post traumatic stress disorder in Vietnam veterans clinical and EEG findings: possible role of carbamazepine. *Biol Psychiatry* 1988;23:642-644.
- Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, Austin K: Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress