

Pharmacotherapy of pandemic and post-pandemic stress-related mental disorders

Farmakoterapia pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych związanych ze stresem

Janusz Heitzman

Department of Forensic Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology

ABSTRACT

Objectives. The outbreak of the COVID-19 pandemic at the end of 2019, caused by the SARS-CoV-2 virus, manifested in the form of severe acute respiratory failure, also results in a reduced mental condition and resilience on an unprecedented scale and with consequences that are difficult to assess.

Literature review. It has been observed that the clinical picture of mental disorders manifested in reaction to confrontation with the pandemic trauma does not strictly

coincide with the diagnostic criteria of commonly used diagnoses, i.e. acute stress reaction (ASR), acute stress disorder (ASD), and post-traumatic stress disorder (PTSD). In the case of PTSD in particular, it is difficult to adopt unambiguous criteria for a precise diagnosis during the ongoing pandemic. The occurrence of mental disorders in response to pandemic trauma depends on individual risk factors, the nature of traumatic stress, and environmental factors.

Conclusions. The phenomenon of a widespread population confrontation with the pandemic, more than the intensity of the stressor itself, prompts us to recall the possibility of effective pharmacological support in already existing pandemic mental disorders and to prepare for pharmacological intervention against mental disorders that will manifest themselves after the pandemic has expired.



Received: 27.10.2020

Accepted: 17.12.2020

KEYWORDS

- PTSD
- ASD
- COVID – 19
- pharmacotherapy
- mental disorders

SŁOWA KLUCZOWE

- PTSD
- ASD
- COVID – 19
- farmakoterapia
- zaburzenia psychiczne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Janusz Heitzman
Institute of Psychiatry and Neurology
Department of Forensic Psychiatry
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warsaw, Poland
email: heitzman@ipin.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Wybuch pod koniec 2019 roku pandemii COVID-19, wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2, ujawniającej się w postaci ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej, skutkuje również obniżeniem sprawności i odporności psychicznej na niespotykaną skalę i o trudnych do oszacowania konsekwencjach.

Przegląd piśmiennictwa. Zaobserwowano, że obraz kliniczny zaburzeń psychicznych ujawniających się w reakcji na konfrontację z urazem o charakterze pandemii nie pokrywa się ściśle z kryteriami diagnostycznymi

powszechnie stosowanych dotąd diagnoz: ostrej reakcji na stres – ASR (*acute stress reaction*), ostrego zaburzenia stresowego – ASD (*acute stress disorder*), zaburzenia stresowego pourazowego – PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Szczególnie w odniesieniu do PTSD trudno jest przyjmować, w czasie trwającej nadal pandemii, jednoznaczne kryteria precyzyjnej diagnozy. Wystąpienie zaburzeń psychicznych w reakcji na pandemiczną traumę jest zależne od indywidualnych czynników

ryzyka, charakteru traumatycznego stresu, czynników środowiskowych.

Wnioski. Zjawisko powszechnej populacyjnej konfrontacji z pandemią, bardziej niż samo natężenie stresora, skłania do przypomnienia o możliwości skutecznego wspomaganie farmakologicznego w już istniejących pandemicznych zaburzeniach psychicznych i każe myśleć o przygotowaniu się na farmakologiczną interwencję wobec zaburzeń psychicznych, jakie ujawnią się po wygaszeniu pandemii.

Types of pandemic stress

Outbreaks were invariably associated with states of panic and a sense of threat to individual safety. Common health consequences of the epidemic have been described, including anxiety, insomnia, increased alcohol consumption, and loss of energy (Morganstein *et al.*, 2017). The psychological and psychiatric consequences of an epidemic in modern times (with the unprecedented acceleration of virus transmission throughout the world as a result of globalisation, climate change, and the speed of population movement) manifest themselves primarily as a subjectively felt, real, or perceived sense of threat from other people; as fear, uncertainty, and anxiety; as well as in the form of other symptoms that fall within the domain of reactions to traumatic stress. The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, which manifests as severe acute respiratory failure, also results in reduced mental condition and resilience with difficult to quantify consequences (Gorbalenya *et al.*, 2020). It has been observed that the clinical picture of psychiatric disorders manifesting in response to confrontation with pandemic trauma does not closely match the diagnostic criteria of commonly used diagnoses, i.e. acute stress reaction – ASR, acute stress disorder – ASD, post-traumatic stress disorder – PTSD. It is difficult to adopt clear-cut criteria for a precise diagnosis, especially during the continuing pandemic and in particular with regard to PTSD. In May 2020, “Lancet Psychiatry” published a paper including a systematic review with meta-analysis on psychiatric and neuropsychiatric disorders associated with the 2002 and 2012 coronavirus outbreaks as compared with COVID-19. This study concluded that if SARS-CoV-2 infection follows a similar course as SARS-CoV or MERS-CoV, most patients should recover without mental illness. However, it has been found at the same time that SARS-CoV-2 can cause delirium in a significant proportion of patients in the acute stage of the disease, and clinicians should be aware of the potential for depression, anxiety, fatigue, post-traumatic stress disorder, and less common neuropsychiatric syndromes in the longer term (Rogers *et al.*, 2020). Consideration of the manifestation

of mental disorders in the pandemic population is currently difficult. This is undoubtedly due to the lack of previous empirical studies and the wide variation in virus spread, morbidity, and mortality across countries. The mere fact of experiencing an epidemic emergency and being within its range for a prolonged period can cause the perception of the degree of life-threatening danger it poses to be much greater. Although the fact that the entire population is confronted with the pandemic is not in doubt, it is not possible or necessary to diagnose post-traumatic symptoms in everyone. The difficulty in describing pandemic-related mental disorders is further intensified by their atypical nature. Ongoing research is likely to produce reliable data in some time. The diversity of psychological response to trauma, such as the COVID-19 pandemic, prompts us to isolate risk factors, protective factors, and refine the diagnosis. Its adoption will have consequences, together with the necessity to specify therapeutic indications, including pharmacotherapy. The occurrence of psychiatric disorders in response to pandemic trauma depends on individual risk factors, the nature of the traumatic stress, and environmental factors. It can be assumed that in the group of people unable to cope with the trauma, whose symptoms will later be more intense, there will be people deprived of natural protective mechanisms, i.e. experiencing the lack of social support, affected by other psychiatric and somatic disorders, exposed to the lack of access to reliable information, and having negative experiences related to the lack of rational crisis management by state authorities. Before making a diagnosis, in the population confronted with the pandemic, we should isolate those who succumb to its social consequences, especially panic, a sense of imminent danger, including those exposed to traumatising information from infected persons, and those experiencing an immediate, serious threat to life, including their loved ones, families, and quarantined persons. The mere fact of confirming infection with SARS-CoV-2 virus confronts the infected person with a huge number of stressors of biological, economic, social, and medical nature. Without analysing the impact of stressors, it would be impossible to diagnose acute stress reaction or acute stress disorder.

Among the stressors, the individually perceived and the real degree of threat-to-life ones are of particular importance. The psychopathological response that depends on this requires a reminder of the possibility of effective pharmacotherapy in already existing pandemic mental disorders and preparation for pharmacological intervention against secondary mental disorders that will emerge after the pandemic has been extinguished (most notably in PTSD). Before discussing the focus of pharmacotherapy, it is worth noting that therapeutic determination cannot be compromised by the risk of considering natural defensive reactions as pathological and thus, at greater risk, of making false-positive diagnoses (Southwick *et al.*, 1993). Inclusion of pharmacological treatment must be cautious and preceded by a careful analysis of the clinical picture. Initiating it too early may eliminate the body's individual natural defenses in coping with stress as well as make it impossible to adapt to a difficult situation and cause dependence on drugs. Pharmacological interventions, even when we assume that the response to trauma is transient and short-term, must address the specific diagnosis. Thus, the diagnosis of acute stress reaction (ASR), the duration of which does not exceed 48 hours (ICD-10), requires finding that this acute reaction was followed by an adjustment disorder – up to the third month after the onset of the stressful stimulus, and not persisting over 6 months, while the diagnosis of acute stress disorder (ASD) with persistence of symptoms for 3–30 days (DSM-5) will precede the diagnosis of PTSD, made at least after 6 months of confrontation with the trauma and with persistence of symptoms for at least 30 days (DSM-5, ICD-10). Our previous ideas about diagnosing post-traumatic disorders (especially PTSD) assume that the entire symptom spectrum develops after the stressor has passed or after leaving the threatening area. With the difficult to specify duration of the pandemic, including possible recurrences and relapses, it is unlikely or even impossible to make a diagnosis determined by the time of onset and duration of symptoms. The fact that there are symptoms specific to PTSD in acute stress disorder (DSM-5) allows effective therapy to be initiated whenever possible. Therefore, it becomes necessary to apply pharmacotherapeutic standards in a flexible manner, adapted to the suffering requiring urgent intervention and the severity of respective symptoms, taking into account the great role of non-pharmacological psychological support and increasing the sense of security in the organisational, informational, and medical areas (Heitzman, 2020).

Pandemic and acute mental decompensation

The defense and escape responses occurring in a situation of direct or indirect confrontation with SARS-CoV-2 are attempted to be characterised on the basis of previous

experience in response to life-threatening conditions due to warfare, terrorist attacks, or natural disasters. This allows to check and review the existing ways of providing support.

The following groups of people can be distinguished in the pandemic population:

- informed of the danger and restricted by sanitary recommendations,
- quarantined,
- symptomatic and asymptomatic infected persons,
- those affected professionally and economically.

In each of these groups, anxiety, depressive, and even psychotic symptoms are revealed in varying degrees of severity. However, all psychological and psychotherapeutic help (the most important in this case) cannot be accidental and based solely on the therapy of neurotic disorders experiences. In acute non-pandemic emergencies, even early, one-time psychological help – debriefing, occurring within 48–72 hours after the trauma, must generally be conducted in a professional manner and based on the specific relationship between the immediate, almost at arm's length, unresolved trauma and the victim in post-traumatic shock. In the case of a pandemic, the usefulness of debriefing understood as listening to the exposed person and allowing the trauma to be worked through becomes questionable. The basic principle of aid should in the first instance be limited to meeting the genuine needs of the vulnerable persons. Therefore, before early psychological help is involved, safety measures – organisational, informational, and medical – should be taken. Psychological intervention must not force the victim to re-experience the trauma when they are not adequately prepared to do so. When a victim of mass exposure has no information on the fate of his or her loved ones, or does not know where to get the medical (e.g. biological tests to confirm infection) and material assistance he or she needs, debriefing will not only not help, but may even cause harm. It is worth noting that the use of debriefing by untrained therapists is no longer a safe method and can lead to a threatening resurgence of trauma. This does not negate the fact that a person experiencing a trauma with a high severity stressor requires immediate support, elimination of associated stressors and temporary administration of anti-anxiety or sleep medication. The usual short-term expressive, dynamic support and augmenting therapy is then aimed at dealing with the trauma and integrating with it (“getting accustomed”). This helps to lower anxiety levels, strengthen defense mechanisms, and restore emotional balance related to safety, predictability, and a sense of self-consistency. The very first experiences during the unfolding of the COVID-19 pandemic remind us that in the aftermath of trauma, a natural adaptive response is triggered, causing 70–80% of affected people to cope with the consequences of the trauma on their own or with the help of their social network. The remaining

20–30% develop a maladaptive response, perhaps even requiring long-term therapy (Ritchie, 2003). The fact that we are more likely to encounter adjustment disorder and inability to adapt to post-trauma situations is because we are more likely to be exposed to stressors that do not have the characteristics of a bloody catastrophe and their intensity is ordinary (repetitive) rather than exceptional or extreme. The stressor is usually an infectious disease known from previous experience or death from natural causes. Individual predispositions are more important in dealing with trauma. They affect the possibility of reducing anxiety, improving mood, quick return to socio-occupational functioning, control of aggressive and dissocial behaviour and prevent the development of other disorders. In order to prevent the consolidation of adaptive disorders predisposing to the development of ASD or PTSD, preventive intervention should involve “promoting a normal response to an abnormal event.” Such preventive interventions are especially needed when someone is struggling with the loss of a loved one in the aftermath of COVID-19, or during illness by accompanying an infected person. Prevention therapy is nothing more than “psychological first aid” for adjustment disorders. It interweaves organisational and psychological actions, depending on the situation. This includes comforting the affected person, providing comfort, shelter from further danger and distress, ensuring physical needs are met, enhancing a sense of the real world, facilitating return to loved ones, helping to tell the story of the trauma, “venting” feelings, integrating into a support system, identifying sources of help, and identifying needs for future intervention. Although it would seem that people with more experience in the past are more familiar with trauma, it turns out that the need for preventive intervention is important both for people who are experienced and familiar with past trauma and for those who are confronted with a serious risk situation for the first time. Preventive intervention should cover general health issues and an assessment of the ability to return to the former role. The help provided will be effective if permanent personality change following the trauma is prevented. These undesirable personality changes include the persistence of a hostile attitude towards the world, social withdrawal and alienation, permanent feelings of emptiness and hopelessness, a sense of constant threat and “being on the edge,” and the persistence of immature reaction patterns and patterns of conflict (Raphael *et al.*, 1996). It is important to be aware that “pandemic-affected” people may deny the need for psychological help and, therefore, the need to be protected against the possibility of secondary traumatising and an overabundance of “therapists.” Before complex therapeutic techniques are initiated, it is imperative to think about protecting the life of the exposed person and removing them from the potentially infectious area. In the second instance, it is only possible to aim for the affected person to “let go”

of their consternation, sadness or rage, and then it is necessary to protect them from possible self-destructive actions (Raphael *et al.*, 1996; Heitzman, 2007).

Acute pandemic and post-pandemic stress disorder

The most typical and common features of the clinical picture of acute pandemic stress disorder are increased levels of fear and anxiety, a prolonged anxiety reaction, and an inability to detach from the ongoing experience of trauma. Prolonged persistence of fear and a sense of helplessness in the face of an inability to escape an epidemic threat can induce states of panic, despair, and feelings of hopelessness.

In acute pandemic stress disorder, we may also encounter comorbid depression, generalised anxiety, specific phobias, intrusive symptoms, dissociative disorders, avoidance symptoms and hyperactivity, as well as alcohol and substance abuse disorders. Since it is difficult today to define the action of a pandemic stressor as limited as to time, area of action and affected population, it can be assumed that effective pharmacological intervention will require both symptoms that appear at the beginning of the epidemic and those that continue for many months.

In acute pandemic stress disorder (ASD) and in post-pandemic stress disorder (PTSD), the following groups of symptoms (axial according to DSM-5 and ICD-10/11 classification) may manifest, which are also indications for rational pharmacotherapy (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992; Towers *et al.*, 2015).

Intrusive symptoms include recurrent recollection of epidemic threats in the form of intrusive personal memories and those transmitted through electronic media; recurrent tormenting dreams with epidemic-related content; repetitive dissociative reactions, related to the sense of unreality of the threat that has completely changed the person's previous status, rhythm of daily functioning, and plans for the future; and a persistent sense of harm and suffering. This area includes the intrusive following of media information about the epidemic as well as the obsessive (often inappropriate and ineffective) use of hygiene procedures.

Symptoms of mood disorders are mainly manifested in sadness, inability to express joy, contentment, and inability to express positive feelings. However, prolonged exposure may induce the manifestation of a depressive spectrum disorder. Poor general medical condition associated with difficulties in treatment of pre-existing somatic conditions, experienced sense of threat of viral infection in the case of people in the risk group (quarantined, working in exposure to greater than average contact with infected people) may affect the increased risk of suicidal thoughts, self-destructive behaviour, and suicide. Also, increased susceptibility to psychotic disorder associated with poor general medical condition (293.81

according to DSM-5, F06.2 according to ICD-10) cannot be excluded. It appears that one of the most troublesome complaints will be disruptive mood dysregulation disorder (296.99 by DSM-5, F34.8 by ICD-10) (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992). Diagnostic criteria for this disorder include severe and recurrent outbursts of anger shown verbally and through behaviour and chronic irritable mood that persists for most of the day, almost daily. In the group of people not affected by poor general medical condition, we can expect episodes of major depressive disorder lasting at least 2 weeks. With the necessary symptoms of depressed mood (sadness, emptiness, hopelessness) or loss of interest and the ability to feel pleasure manifesting in the form of subjective complaints, significant changes in appetite and weight exceeding 5% per month may occur. They may be accompanied by almost daily insomnia or excessive sleepiness, slowed or agitated movement, fatigue or feelings of lack of energy, feelings of lack of self-worth, inadequate guilt, reduced ability to think or concentrate, recurrent thoughts of death exceeding fear of death, and even recurrent, unspecified suicidal thoughts. The above symptoms are associated with experiencing a state of distress as well as impaired social and occupational functioning and economic and existential threat (Heitzman, 2020).

Dissociative symptoms are a predominant build-up of a sense of unreality and identity insecurity by way of denial – “it couldn’t happen; it can’t affect me.” At the same time, a sense of stupefaction, symptoms of disturbed perception (delusions and pseudo-hallucinations connected with excessive vigilance to the environment and the presumed source of infection), a sense of slowing down of the passing time, difficulties in remembering certain aspects of traumatic events (dissociative amnesia) may also appear.

Avoidance symptoms, as an attempt to push away the traumatic burden, take the form of escaping from recurrent thoughts, feelings, and memories about the pandemic and its effects as well as people and situations that evoke tormenting thoughts, feelings, and memories.

Symptoms of excessive hyperexcitability appear to be the most prevalent burden among the pandemic population. The primary symptoms experienced here are sleep disturbances (difficulty falling asleep, maintaining sleep, lack of a feeling of rest after sleep); unprovoked irritability and outbursts of anger (verbal aggression and aggressive behaviour directed at other people or objects; domestic violence); hypervigilance; difficulty in concentrating and focusing attention; and increased reactivity to external stimuli (Morganstein *et al.*, 2017; Heitzman, 2020). Intrusive symptoms, characteristic of PTSD, occur after the immediate exposure has already ceased. They take the form of the intrusion of persistent and unpleasant memories, threat images, and trauma-like thoughts, including emotions and sensory experiences, re-experiencing threatening situations (flashbacks), and recurring

nightmares. The authenticity and immediacy of the existing threats will also warrant not only the need to mitigate or eliminate the immediate impact of the stressors, but also to initiate treatment (Heitzman, 2020). NICE guidelines (developed before the pandemic) highlight that PTSD can develop in a person of any age and among 20–30% of people who experience traumatic events. It is hard to say if the same will be true when confronted with COVID-19. Although individual symptoms typical of PTSD manifest immediately after a traumatic event, the onset of the disorder is delayed in approximately 15% of those exposed. In the case of the COVID-19 pandemic, it is difficult to discuss the occurrence of symptoms only after the stressor has ceased to have effect (the end of the pandemic) as it is not possible to determine when the pandemic will end. The guidelines also mention that treatment for PTSD is only effective if a diagnosis is made.

A symptom area warranting treatment will also include a diagnosis of complex PTSD, a disorder listed in ICD-11 that develops among individuals with PTSD. In addition to the core symptoms of PTSD, it additionally includes severe problems with affect dysregulation, persistently low self-esteem, feelings of defeat, beliefs about one’s worthlessness, profound feelings of shame and guilt (NICE, 2018).

Neurobiology of trauma response determines the need for pharmacotherapy

Post-traumatic disorders are dominated by anxiety disorders resulting from dysregulation of multiple neurotransmitter systems. Their influence on structures, such as amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex, results in symptoms requiring pharmacological intervention. The described neurobiological bases of the disorders, which determine the therapeutic area, are disturbances in noradrenergic regulation, disturbances in serotonergic and glutamatergic activity, disturbances in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (abnormalities in corticotropin secretion – CRH), or kindling. They influence the increased level of responsiveness and predisposition to reveal symptoms. Based on these mechanisms, the effects of respective drugs on specific symptoms can be explained (Ravindran & Stein, 2009). Although research into this area of neurobiological conditioning developed nearly 40 years ago in response to the need to treat persistent chronic PTSD symptoms, it is reasonable to believe that effective pharmacological intervention in the symptomatic areas of pandemic and post-pandemic psychiatric disorders currently described will utilise knowledge based essentially on the experience of post-traumatic stress disorder in a group of veterans of wars, victims of attacks and violence.

Noradrenergic dysregulation. The fact of catecholaminergic dysregulation in PTSD is not disputed.

Individuals with chronic PTSD are found to have particular activity and dysregulation of the “alarm centre,” which is the *locus coeruleus* (LC) and related areas, such as amygdala, hippocampus, thalamus, and medial prefrontal cortex, which are responsible for emotions, memories, and the response to stress. By activating the LC via the sympathetic nervous system, stressors release norepinephrine from it; this is responsible for the increased blood flow to the heart, increased respiratory rate, pupil dilation, the so-called “fight or flight” response, and cognitive functions, such as memory, attention, and learning ability. Subsequent research has confirmed that under the influence of an emotional stressor, sensory information reaching the hypothalamus and other brain structures via the basolateral nucleus of the amygdala play a major role in the conditioning of threat and panic (Ravindran & Stein, 2009). This fact was the starting point for the development of a therapeutic strategy in PTSD consisting in suppression of agitation in the *locus coeruleus*, reduction of noradrenergic activity and, in clinical terms, reduction of hyperactivity, alertness, insomnia, or sudden freezing. Tricyclic antidepressants (TCAs), MAO inhibitors (also selective and reversible), benzodiazepines, beta-blockers, and clonidine have all been shown to be effective, although the latter (which inhibits the release of norepinephrine and generally has a hypotensive effect) should be used with caution due to the risk of exacerbating depression.

Damage to the serotonergic system. Serotonergic dysfunction in PTSD can be diagnosed independently and together with catecholaminergic dysregulation (Krystal, 1990). Dysfunction in the serotonergic area and the efficacy of pro-serotonergic substances have been linked to PTSD-specific symptoms, such as sleep dysregulation, irritability, impulsivity, suicidal tendencies, mood instability, anxiety, re-experiencing, avoidance, and numbness. The improvement in the mentioned symptoms under the influence of serotonergic drugs was indirect evidence for the role of the serotonergic system in PTSD. The efficacy of serotonin reuptake inhibitors in PTSD has recently been confirmed by studies using functional neuroimaging. It has been reported that paroxetine (SSRI) can affect hippocampal neurogenesis (van der Kolk *et al.*, 1994; Davidson & van der Kolk, 1996; Duman *et al.*, 2001). There are papers indicating an indirect role of serotonin in PTSD – by modulating other brain areas important in the anxiety and fear response (raphe nucleus, locus coeruleus, and amygdaloid nucleus), and by modulating effects of serotonin on the HPA axis (Nemeroff & Owens, 2004).

HPA axis dysfunction. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction has been confirmed in many psychiatric disorders, including PTSD (Lo *et al.*, 2008; Pariante & Lightman, 2008; Sinha, 2008). Numerous studies have also shown that in PTSD, contrary to a normal stress response, we do not have elevated levels of CRH and cortisol, but rather it is noticeably reduced, and this is true in urine, saliva, or serum. Despite various

methodological concerns raised about the results of these studies, it has been emphasised that differences in cortisol levels are more dependent on the trauma exposure itself than on PTSD (Meewisse *et al.*, 2007). It has also been observed that the pathophysiology of PTSD depends not only on the effects of glucocorticoids on the brain structures themselves, but also on their interaction with other neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). It has been noted that the smaller hippocampal volume is not only due to the neurotoxic effects of cortisol, but damage to the hippocampus with glucocorticoids as a result of acute stress may be a predisposing factor for PTSD (Roosendaal *et al.*, 2006; Herbert *et al.*, 2006).

Disturbances in glutamate levels. Glutamate, which is the major excitatory neurotransmitter in the CNS, plays a key role in modulating CRH release in response to stress (Zelena *et al.*, 2005). The study of the ionotropic (second to metabotropic) glutamatergic receptor, N-methyl-D-aspartate (NMDA), in PTSD was of great importance. The effects of ketamine, an NMDA antagonist, and transient glutamate release have been linked to dissociative symptoms in PTSD and formation of memory engrams. It has been hypothesised that elevated glutamate concentration may not only lead to hippocampal damage, but also to the encoding and consolidation of traumatic memories (Joca *et al.*, 2007).

Kindling. Although the phenomenon of “kindling” has received less attention recently, it is worth recalling that it is an example of spreading (flare-up) of electrical stimulation in the limbic system in response to irritation by stimuli, at a low excitability threshold. The phenomenon of intrusion, described among the symptoms of PTSD, i.e. the intrusion of memories of the trauma into one’s consciousness even many years after the trauma took place and experiencing them as if they were happening anew, is explained by a particular way of transmission of impulses in the brain, i.e. kindling (van der Kolk, 1987). Effective treatment to stop increasing intrusion will, therefore, be related to anti-kindling activity. Substances of this nature include mainly carbamazepine, which efficacy has also been observed in the treatment of PTSD.

Elevated levels of responsiveness and predisposition to morbidity. The fact that not all those exposed to trauma exhibit symptoms of PTSD was the beginning of the search for a genetically determined predisposition. Some hypothesis supporting this are the observed anomalies in gene location on chromosome 5 in individuals predisposed to develop PTSD symptoms in response to trauma. Genetic factors undoubtedly influence the differential recovery (time, intensity) after a stressor (van der Kolk *et al.*, 1994). The search for drugs that reduce the strength of the trauma response (clonazepam, buspirone) can be linked to the search for drugs that have a protective effect on the brain – protecting against the effects of stress (tianeptine) – and hypothetically prevent the development of PTSD symptoms. Among the genetic

indicators of PTSD, serotonin transporter gene and genes related to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function have been studied (Ressler *et al.*, 2011).

Symptomatic directions of pharmacological intervention

Psychiatric disorders that have a direct causal relationship with the pandemic are mostly manifested by anxiety, panic, or obsessive disorders associated with legitimate sanitary recommendations. In extreme cases, especially in previously mentally unstable individuals, we may encounter psychotic exacerbations and even shared psychosis (*folie à deux*) (Moukaddam & Shah, 2020). It cannot be ruled out that coronavirus-positive, acutely ill, quarantined patients and their relatives will develop symptoms of acute stress disorder (308.3 – DSM-5), characterised as distress, where:

- the triggering factor will be a unique, biological stressor of a supra-regional nature, confronting everyone with death, in the face of which the defense mechanisms used so far failed;
- destructive staying distressed will be particularly intense when the stressor takes a chronic form.

It is worth noting that in the time of pandemic and widespread confrontation with the psychological dimension of trauma, there is an anticipatory need for individual prevention of the disease. This manifests itself in the widely perceived use of past experience (often scientifically unsubstantiated) to prevent infection. This translates into a general attitude towards increased immune support, e.g. with dietary supplements and vitamins, as well as prophylactic use of drugs with anxiolytic and antidepressant effects not justified by symptoms. It can be observed among patients that doctors are expected to prescribe psychotropic medication before symptoms become a real problem. When confronted with the pandemic and its effects on mental health, previous therapeutic experience may unfortunately be of little use.

Limitations for the use of pharmacotherapy in pandemic stress disorder

Current experience with the use of pharmacotherapy to inhibit the progression of symptoms of acute stress disorder (ASD) is not based on convincing evidence. Controlling the potential medical causes of the manifested neuropsychiatric disorders (providing general medical assistance) comes to the forefront of therapy. This involves ensuring safety, removing the exposed from the source of danger to basic life functions, meeting physical and existential needs, restoring a sense of normality, and psycho-education. Pharmacotherapy can be used to help manage symptoms such as excessive agitation, insomnia,

or pain. The use of benzodiazepines has been evaluated most frequently, but most of the available literature suggests using benzodiazepines very cautiously or even advises against their use because of the lack of evidence of efficacy, and the risk of adverse effects (e.g. addiction) that may outweigh the potential benefits. There are few studies evaluating the efficacy of using pharmacotherapy (propranolol, hydrocortisone, gabapentin) immediately after exposure to trauma to prevent future development of PTSD. The limitation for drawing conclusions regarding the use of pharmacotherapy in the pandemic is that experience to date has been based primarily on the evaluation of a therapeutic effect relating to an entirely non-pandemic population of veterans exposed to trauma. This raises a fundamental question, i.e. can the experience gained in treating non-pandemic post-traumatic stress disorder be applied to a pandemic-affected population? The lack of relevant research only suggests the use of analogous therapeutic restrictions as has been done for veterans or victims of violence. Recent NICE guidance (2018) has taken into account the possibility of confronting one or more traumatic events rather than experiencing a “traumatic experience.” Such events may be trauma associated with serious health problems, which, from today’s perspective, opens the way for COVID-19 pandemic-related mental health disorders to be included among them (NICE, 2018). The EPA’s guidelines for treating PTSD using e-mental health apps are worth mentioning here. Although they were published in 2017, they may be of particular relevance in a pandemic situation, as short-term online and mobile interventions have been found to be noticeably clinically effective for PTSD (Gael *et al.*, 2017).

Pharmacological treatment

Based on NICE guidance (2018), pharmacological treatment for post-traumatic disorders is a second-line treatment and should be considered after psychotherapeutic interventions. Reasons for not choosing psychotherapy may include an immediate life-threatening condition, lack of patient consent to psychotherapy, lack of access to psychotherapy, its ineffectiveness or suicide risk (NICE, 2018). NICE guidance generally refer to the treatment of PTSD manifesting in around 25–30% of people who have experienced traumatic events, on the assumption that individual PTSD symptoms develop immediately after the traumatic event, even when a diagnosis of PTSD has not yet been made. The guidance in relation to pharmacotherapy explicitly states that it refers to adults exposed to trauma and even warns against the use of medication in children. The basic limitations formulated by NICE virtually eliminate the use of drugs, especially benzodiazepines, to prevent the development of PTSD. Because of the high risk of initiating pharmacological treatment

within the first month of exposure to trauma, the NICE committee takes the position that this treatment should be initiated in a specialist setting. The guidance also notes that when drug or alcohol abuse co-exists with PTSD, these people should not be excluded from therapy (NICE, 2018). The clinical practice guidelines for the management of PTSD and Acute Stress Reaction, published in 2010 (version 2.0) and 2017 (version 3.0) by the Department of Defense and the Department of U.S. Army's Veterans Affairs and developed by a panel of multidisciplinary experts, take a similar position, assessing both the quality of the evidence and the strength of the recommendation. They point out the responsibility of the physician to adapt the therapeutic suggestions in the guidance to the specific clinical situation (VA/DoD, 2017). General principles of using pharmacotherapy in post-traumatic disorder recommend monotherapy and monitoring the therapeutic effect for at least 8 weeks. When the patient tolerates the drug, it is recommended to continue it for at least another 4 weeks, and when the drug is not tolerated – to discontinue it and switch to another effective drug. If no improvement is observed after 8 weeks, consider increasing the initial dose of the drug to the maximum that is tolerated. Treatment recommendations include assessment of possible side effects of medications taken, transient side effects, regularity of medication intake and reassessment of maintenance treatment (VA/DoD, 2010). Developing relatively quickly after confronting pandemic stressors, symptoms characteristic of acute stress disorder (ASD) and post-traumatic stress disorder (PTSD) may co-occur with pre-existing disorders, such as generalised anxiety disorder (GAD), panic disorder, specific phobias, depression, dissociative disorder, or substance dependence. Therefore, pharmacological recommendations must take into account the existing symptoms, on the one hand, and protect against their progression, on the other. There are isolated reports indicating, for example, the efficacy of naltrexone in reducing the severity of PTSD symptoms and in reducing alcohol consumption in addicted patients with PTSD (Katz *et al.*, 2017).

Therapeutic recommendations

Benzodiazepines. There are no clear pharmacotherapeutic recommendations for the management with medication of anxiety, restlessness, and sleep disturbances manifesting in the course of pandemic acute stress disorder. The use of benzodiazepines, as already noted, does more harm than good. Although benzodiazepines are well established in the treatment of panic disorder and generalised anxiety disorder, all studies emphasise the risk of addiction and recommend short-term use of no more than 4 weeks (Landowski, 2000). The effect of alprazolam on a decrease in corticotropin-releasing factor (CRF) levels in the locus coeruleus and a simultaneous increase in CRF concentration in the hypothalamus has been described

(Vargas *et al.*, 1992). At the same time, there are findings available which highlight that initiating benzodiazepines (alprazolam, clonazepam) in a group of patients experiencing trauma during the first 18 days and continuing treatment for 6 months results in a much more frequent occurrence of PTSD than in the control group (Gelpin *et al.*, 1996). The negative assessment of the effects of using benzodiazepines after trauma is based on the observed increase in the anxiety reactions and impaired recovery. There is also a risk of increased depressive symptoms and paradoxical reaction in the form of anxiety (after alprazolam). It is important to remember the difficulty of withdrawal from, for example, alprazolam (0.5–6 mg) and the possibility of an abstinence syndrome. It can be surmised that the risky and *ad hoc* inclusion of benzodiazepines, while controlling panic in the short term, undermines the natural activation of the defense response (Friedman, 2003). A symptom that requires urgent intervention after exposure to pandemic-related trauma is sleep disturbance. The use of benzodiazepines (temazepam) has a beneficial effect on impaired falling asleep and sleep nightmares. It is worth considering that the more severe they are, the greater the likelihood of developing PTSD in the future. Benzodiazepines, while effective in the short-term treatment of anxiety and insomnia (in ASD), must be used with caution because of the much higher incidence of developing substance abuse and addiction as comorbid disorders in patients with future PTSD. The inclusion of benzodiazepines in the treatment of pandemic post-traumatic symptoms cannot be seen as recommended; it can only be based on an individual assessment of the clinical condition.

Adrenolytic drugs. The attempts to control symptoms of anxiety, panic, sleep disturbance, aggression, and agitation in acute stress disorder (ASD) with benzodiazepines, which have been unsuccessful in the long term, have encouraged the use of adrenolytic drugs. It has been observed that administration of propranolol (40–160 mg/day), a beta-adrenergic receptor antagonist, reduces the severity of agitation and negative memories of the trauma and prolongs the time to manifestation of PTSD. Among patients receiving propranolol, the most significant improvements have been noted in relation to anxiety disorders, a reduction in symptoms of hyperarousal, and, through beneficial effects on blocking traumatic memory consolidation, prevention of the development of PTSD (Pitman *et al.*, 2002; Stein *et al.*, 2007). However, despite initial hopes, attempts to use propranolol prophylactically immediately after exposure to traumatic stimuli to reduce the possibility of developing PTSD and mitigate its course have yielded negative results (Hoge *et al.*, 2012). Regarding other adrenergic drugs, the use of the prazosin – a selective α_1 -adrenergic antagonist – has been reported to have a beneficial effect on sleep disturbances in trauma victims, reducing difficulty falling asleep, prolonging total sleep time and reducing the content of

trauma-related nightmares. However, attempts to use the clonidine and guanfacine – α 2-adrenergic agonists – in chronic PTSD to reduce increased excitability and tension have not been successful (Ravindra & Stein, 2009; Taylor *et al.*, 2008; Raskind *et al.*, 2003; Ipser *et al.*, 2006). The use of propranolol in the management of symptoms of anxiety, hyperactivity, and sleep disturbance occurring in pandemic acute stress disorder appears to have a low risk of adverse effects.

Antidepressants

SSRIs. NICE guidance allow the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), subject to continuous monitoring, only in situations of resistance to psychotherapy and troublesome depressive symptoms. The initiation of pharmacotherapy for depression or PTSD will depend on the severity of symptoms of one or the other condition. Repeatedly, NICE notes that SSRIs are less effective than recommended psychological interventions. It is generally preferable to initiate antidepressant treatment to enable psychotherapy for PTSD or to prevent depressive disruptive behaviour as soon as possible (NICE, 2018). As it was not clear from the studies which SSRI (sertraline, paroxetine, fluoxetine) was more effective, the NICE committee agreed to leave it to clinicians to choose which SSRI to use. Of the available SSRI drugs, *i.e.* sertraline, paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, and escitalopram, only the first two are approved by the FDA (U.S. Food and Drug Administration) to treat PTSD. The effectiveness in PTSD of drugs from the SSRI group is confirmed by many studies. These address efficacy not only in the acute phase of PTSD symptoms, but also in maintaining improvement and preventing relapse (sertraline, paroxetine, fluoxetine), (Ravindran & Stein, 2009; NICE, 2018). With regard to fluvoxamine, citalopram, and escitalopram, no beneficial effects of these drugs on post-traumatic symptoms were found. Recommendations published by the Cochrane Collaboration (2014) highlight that SSRIs are most effective especially in the long-term treatment of PTSD. Recommendations from the Department of Defense and the Department of U.S. Army Veterans Affairs emphasise that sertraline and venlafaxine in particular are effective in a civilian population unrelated to war stress (Amos *et al.*, 2014). The use of SSRI medications in acute stress disorder prior to the manifestation of depressive symptoms and full spectrum PTSD is not explicitly recommended. Some reservations about the efficacy of fluoxetine in ASD relate only to its small anxiety-reducing effect – especially during the first 2–3 weeks of use. In this group of drugs, paroxetine (10–60 mg) and sertraline (50–200 mg) are the most effective. These medications not only reduce the symptoms of PTSD, but equally reduce the severity of suicidal tendencies, aggressive, and impulsive behaviours. The relatively small range of adverse

effects is not insignificant (Friedman, 2003). Although drugs from this group are still considered to be the most effective for PTSD, it is important to bear in mind that their inclusion can be fraught with the manifestation of side effects, such as nausea, headaches and dizziness, diarrhoea, anxiety, irritability, agitation, and serotonin syndrome. In acute pandemic stress disorder, the use of SSRIs should be combined with psychotherapeutic and educational interventions in conjunction with assessment of the efficacy and safety of pharmacotherapy (Ravindran & Stein, 2009; VA/DoD, 2017).

SNRIs. The use of selective norepinephrine/serotonin reuptake inhibitors (venlafaxine, duloxetine, milnacipran) in the treatment of ASD/PTSD is only described with regard to venlafaxine. A significant improvement in the severity of post-traumatic symptoms was observed in comparison with placebo (analogous to sertraline and paroxetine), in particular with regard to re-experiencing and avoidance symptoms. The only therapeutic limitation was the risk of administering venlafaxine in patients with hypertension due to the possibility of its exacerbation (Ravindran & Stein, 2009; VA/DoD, 2017; Ipser & Stein, 2011).

Other antidepressants. The fact that SSRIs are not always effective in people diagnosed with PTSD has led researchers to look for therapeutic options among other antidepressants. The search included both well-known classical antidepressants and new molecules. There has been interest in trazodone which blocks serotonin 5-HT₂ receptors in addition to inhibiting serotonin reuptake. It has been noted that trazodone, although not very effective in monotherapy, has a noticeable potentiating effect in the treatment with SSRIs. On the one hand, it has an antidepressant effect, synergistically with SSRIs, and on the other hand, through the use of anxiolytic effects, it becomes useful in the treatment of anxiety and sleep disorders (Friedman, 2003). The studies conducted with the selective GABA inhibitors – tiagabine, topiramate, and divalproex have not produced convincing evidence of efficacy (Raskind *et al.*, 2003). The inclusion of bupropion, mirtazapine, nefazodone, and reboxetine in treatment for PTSD had similarly inconsistent results. The efficacy of these medications has been observed among patients with symptoms of comorbid depression in addition to PTSD (Ipser & Stein, 2011). Lithium – despite its clinical properties of reducing autonomic system arousal, suppressing aggression, irritability, anxiety, and aiding sleep – is not recommended in post-traumatic disorders due to lack of research (Friedman, 2003). Vortioxetine introduced in 2013 has not yet been included in studies.

TCAs. Studies have shown that tricyclic antidepressants (TCAs), such as amitriptyline, are more effective than placebo in managing PTSD symptoms. However, due to their less selective effect on neurotransmitters (serotonin and norepinephrine), they are classified as second – and third-line drugs. Although they reduce recurrent memories, have an antidepressant effect and

reduce anxiety, and their cost is low, their use is limited by side effects, such as dry mouth, dry conjunctivitis, constipation, orthostatic hypotonia, tachycardia, ventricular arrhythmias, weight gain, and sleepiness. They are contraindicated in patients with coronary disease and prostatic hyperplasia. The therapeutic dose range of these drugs is between 150–300 mg/day (VA/DoD, 2017).

MAOIs. The efficacy of this group of drugs in the treatment of PTSD is debatable. Because of the high risk of side effects, doctors are cautious about drugs in this group. The hopes of non-selective and irreversible MAOIs (phenelzine) have not led to a breakthrough here, although it seems that drugs from this group may have a complementary effect in the treatment of such disorders accompanying PTSD as sleep disturbances, sexual dysfunctions, or dizziness. The clinical relevance of MAOIs in the treatment of post-traumatic disorders is limited by the potential for serious side effects related to interactions with other drugs or the need for dietary restrictions (Ipser & Stein, 2011; van der Kolk *et al.*, 1994; Davidson & van der Kolk, 1996).

RIMAs. Reversible inhibitors of monoamine oxidase A in ongoing studies have not shown therapeutic efficacy in PTSD (Ipser & Stein, 2011).

Anticonvulsants. Carbamazepine and valproate have been found to be effective in chronic PTSD, especially in reducing hyperarousal. Carbamazepine (400–1600 mg) has a greater effect on re-experiencing symptoms and increased aggressiveness, while valproic acid (50–1750 mg) has a reducing effect on avoidance symptoms and numbing. The use of these drugs requires careful monitoring for adverse reactions, of which there is a risk. Recent evidence also reports good efficacy in PTSD of

lamotrigine (50–400 mg), topiramate (200–400 mg) and gabapentin (300–3600 mg), particularly beneficial in managing dissociative disorders (Friedman, 2003).

Second generation antipsychotics (SGAs). When there are such symptoms as significant behavioural disturbance, excessive agitation, and psychotic symptoms, and other medications and psychotherapy used so far have not been effective, NICE suggests considering including an antipsychotic (risperidone). Antipsychotics should be considered as an addition to psychological therapy and may have a beneficial effect in treating PTSD symptoms in adults. Also for antipsychotics, the NICE committee left it up to clinicians to choose a particular antipsychotic, and using the example of risperidone was only because the evidence on its efficacy was based on the largest number of trial participants (NICE, 2018). While classical neuroleptics, due to their side effects, are not recommended for PTSD, the efficacy of new generation neuroleptics in the treatment of PTSD is increasingly convincing. Their positive effect in managing dissociative symptoms is not disputed. Most controlled trials of long-term pharmacotherapy for anxiety disorders in PTSD accept the addition of second-generation antipsychotics to SSRIs (Taylor *et al.*, 2008). However, this requires careful attention to the clinical picture of the patients in order to terminate therapy at the appropriate time and prevent the development of a depressive syndrome. Risperidone (4–16 mg), olanzapine (5–20 mg), and quetiapine (50–750 mg) appear to be effective against persistent recurrence of trauma memories, avoidance, numbing symptoms, and excessive agitation and aggressiveness (Friedman, 2003; van der Kolk, 1987).

Tables 1 and 2 show the preferred medications for ASD and PTSD.

Table 1 Preferred drugs for the treatment of ASD

ASD				
Symptom	Group of drugs	Drug	Daily dose	Restrictions and comments
Generalised anxiety Panic disorder	Benzodiazepines	Alprazolam	0.5–6 mg	Use not longer than 4 weeks – risk of addiction!
	New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Discontinuation after alleviation of symptoms
		Olanzapine	5–20 mg	
		Quetiapine	50–750 mg	
	Classic neuroleptics	Fenactil	50–300 mg	Single dose preferred; extrapyramidal symptoms
	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate
Other	Tianeptine	37.5 mg	No randomised clinical trials	
Numbness Alienation Stupefaction	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety
		Paroxetine	20–50 mg	
		Sertraline	50–200 mg	
		Fluvoxamine	50–300 mg	
		Citalopram	20–60 mg	
Derealisation Depersonalisation Dissociative amnesia	New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Should be discontinued once symptoms have subsided
		Olanzapine	5–20 mg	
		Quetiapine	50–750 mg	
	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate
Other	Tianeptine	37.5 mg	No randomised clinical trials	

Table 2 Preferred drugs for the treatment of PTSD

PTSD						
Symptom	Group of drugs	Drug	Daily dose	Limitations		
Intrusion	Benzodiazepines	Alprazolam	0.5–6 mg	Only in the initial phase of treatment!!!		
Recurrent re-experiencing trauma	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate		
Dissociative episodes	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety		
Physiological hypersensitivity to trauma symbolism		Paroxetine	20–50 mg			
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
Nightmares		Citalopram	20–60 mg	Effective in children		
		TCAs.	Amitriptyline	150–300 mg	Anticholinergic side effects	
		α 2-adrenergic agonists	Clonidine	0.2–0.6 mg		
		New generation neuroleptics	Risperidone	4–16 mg	Discontinuation after alleviation of symptoms	
			Olanzapine	5–20 mg		
			Quetiapine	50–750 mg		
Anticonvulsants		Carbamazepine	400–1600 mg			
		Valproic acid	50–1750 mg	Low doses in children		
Avoidance	SSRIs	Fluoxetine	20–60 mg	Risk of inducing anxiety		
Dissociative amnesia Emotional anaesthesia (depressive symptoms)		Paroxetine	20–50 mg	Effective in children		
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
		Citalopram	20–60 mg			
		TCAs.	Amitriptyline		150–300 mg	Anticholinergic side effects
		SARIs	Trazodone		200–400 mg	Do not combine with fluoxetine
Hyperactivity Delayed falling asleep Irritability	SSRIs	Paroxetine	20–50 mg			
		Sertraline	50–200 mg			
		Fluvoxamine	50–300 mg			
		Citalopram	20–60 mg			
Aggression	Beta-adrenergic blockers	Propranolol	40–160 mg	Controlling blood pressure and heart rate		
Excessive vigilance						
Exaggerated response to a stimulus	Anticonvulsants	Carbamazepine	400–1600 mg			
		Valproic acid	50–1750 mg	Low doses in children		
Impairment of concentration						

New directions in pharmacotherapy

Research in the effective management of post-traumatic syndromes is still ongoing. In addition to the studies on topiramate mentioned above, ketamine (a partial NMDA receptor antagonist – D-cycloserine), and prazosin (α 1-adrenergic receptor antagonist, a drug not registered in Poland) are also researched. The rationale for the special interest in enhancing glutamatergic transmission is based on the assumption that new memories replace traumatic and intrusive ones. Other studies, however limited to small groups, are still pilot studies on CRH antagonists, neurokinin-1 antagonists, and neuropeptide Y. The results of administering 3,4-methylenedioxymethamphetamine, known as “ecstasy” and referring to the use of psychostimulants in enhancing the effects of psychotherapy for PTSD, are assessed

similarly. The study of genetic markers mediating the response to treatment effects of various psychotropic drugs is of great expectation (Ravindran & Stein, 2009; Green, 2015).

Summary

Despite the well-established position of SSRIs as first-line drugs in the treatment of psychological consequences following trauma, such treatment is not always effective. Because not all patients respond to SSRIs, it may be necessary to supplement treatment with SGAs, potentiation, or the inclusion of drugs with novel mechanisms of action (e.g. tiagabine) (Amos *et al.*, 2014). Current trends in pharmacotherapy are not only aimed at reducing the severity of acute stress disorder symptoms, but also at

preventing the development of PTSD. Minimising the use of benzodiazepines and adding propranolol, second-generation antipsychotics, and possibly anticonvulsants to SSRIs as needed proved to be most important.

Drawing conclusions about pharmacological management of pandemic and post-pandemic stress disorders is difficult because potential patients are still in the threat environment and we lack knowledge about the possible end of the pandemic. Symptomatic treatment of pandemic anxiety disorder must be tailored to the intensity of the acting traumatic stimulus and differentiated according to whether we are dealing with an infected person, a somatically ill person with a diagnosis of COVID-19 and possible comorbidities, the loved ones of such a person, or a previously mentally unstable person who is hypersensitive to anxiety-generating public communication. It must be stressed that the primary

action prior to pharmacotherapy should be to ensure that the person affected in any way by the stressor feels safe. Safety in the information, organisational and medical areas is primarily ensured by psychological and educational interventions. Pharmacological intervention in pandemic and post-pandemic stress disorder has so far benefited from previous knowledge about the treatment of ASD and PTSD. The prolonged period of the pandemic (for the time being, it is impossible to talk about a return to normality), changes in lifestyle, work, education, use of medical assistance may give rise to new symptoms, i.e. chronic stress, chronic fatigue, somatic symptoms, or a particular type of adaptation to a chronic state of emergency with difficult-to-define consequences for the psychological state. It may turn out that the previously known pharmacological ways of dealing with stress will prove insufficient. ■

Wymiary pandemicznego stresu

Wybuchy epidemii niezmiennie wiązały się ze stanami paniki i poczuciem zagrożenia dla indywidualnego bezpieczeństwa. Opisywano powszechne konsekwencje zdrowotne epidemii, w tym lęk, bezsenność, zwiększone spożycie alkoholu i zanik energii (Morganstein i wsp., 2017). Psychologiczne i psychiatryczne konsekwencje epidemii w czasach nam współczesnych (przy niespotykanym przyspieszeniu transmisji wirusa na cały świat w wyniku globalizacji, zmian klimatycznych i szybkości przemieszczania się ludności) ujawniają się przede wszystkim jako subiektywnie odczuwane, rzeczywiste lub domniemane poczucie zagrożenia ze strony innych ludzi, jako strach, niepewność i niepokój, a także w postaci innych objawów, które mieszczą się w obszarze reakcji na traumatyczny stres. Pandemia COVID-19, wywołana przez wirusa SARS-CoV-2, która ujawnia się w postaci ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej, skutkuje również obniżeniem sprawności i odporności psychicznej o trudnych do oszacowania konsekwencjach (Gorbalenya i wsp., 2020). Zaobserwowano, że obraz kliniczny zaburzeń psychicznych ujawniających się w reakcji na konfrontację z urazem o charakterze pandemii nie pokrywa się ściśle z kryteriami diagnostycznymi powszechnie stosowanych diagnoz: ostrej reakcji na stres – ASR (*acute stress reaction*), ostrego zaburzenia stresowego – ASD (*acute stress disorder*), zaburzenia stresowego pourazowego – PTSD (*posttraumatic stress disorder*). Szczególnie w odniesieniu do PTSD trudno jest przyjmować, zwłaszcza w czasie trwającej nadal pandemii, jednoznaczne kryteria precyzyjnej diagnozy. W maju 2020 r. „Lancet Psychiatry” opublikował pracę obejmującą systematyczny przegląd z metaanalizą dotyczącą

zaburzeń psychiatrycznych i neuropsychiatrycznych związanych z epidemiami koronawirusa z 2002 i 2012 roku w porównaniu z COVID-19. W pracy tej stwierdzono, że jeżeli zakażenie SARS-CoV-2 przebiega podobnie jak w przypadku SARS-CoV lub MERS-CoV, to większość pacjentów powinna wyzdrowieć bez choroby psychicznej. Stwierdzono jednak równocześnie, że SARS-CoV-2 może powodować majaczenie u znacznej części pacjentów w ostrym stadium choroby, a klinicyści powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia depresji, lęku, zmęczenia, zaburzenia stresowego pourazowego i rzadszych zespołów neuropsychiatrycznych w dłuższej perspektywie (Rogers i wsp., 2020). Rozważania na temat ujawniania się objawów zaburzeń psychicznych w populacji pandemicznej są obecnie trudne. Niewątpliwie wynika to z braku wcześniejszych badań empirycznych oraz znacznego zróżnicowania w rozprzestrzenianiu się wirusa, w zachorowalności i śmiertelności w poszczególnych krajach. Sam fakt wystąpienia nagłego zdarzenia epidemicznego i znalezienie się długotrwale w zasięgu jego oddziaływania może powodować postrzeżenie stopnia zagrożenia dla życia, jakie ono niesie, jako znacznie większego. Mimo że fakt skonfrontowania się z pandemią całej populacji nie budzi wątpliwości, to nie ma możliwości i potrzeby diagnozowania u wszystkich objawów potraumatycznych. Trudności w opisie zaburzeń psychicznych związanych z pandemią potęguje ich nietypowy charakter. Prowadzone badania prawdopodobnie pozwolą za jakiś czas uzyskać wiarygodne dane. Zróżnicowanie psychicznej reakcji na traumę, jaką jest pandemia COVID-19, skłania do wyodrębnienia czynników ryzyka, czynników ochronnych i doprecyzowania stawianej diagnozy. Przyjęcie jej będzie pociągało za sobą konsekwencje m.in. w koniecznym określeniu wskazań

terapeutycznych, w tym farmakoterapii. Wystąpienie zaburzeń psychicznych w reakcji na pandemiczną traumę jest zależne od indywidualnych czynników ryzyka, charakteru traumatycznego stresu, czynników środowiskowych. Można przypuszczać, że w grupie osób nieradzących sobie z traumą, u których ujawnią się później nasilone objawy, znajdują się osoby pozbawione naturalnych mechanizmów ochronnych: doświadczające braku wsparcia społecznego, dotknięte innymi zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi, narażone na brak dostępu do wiarygodnej informacji, mające negatywne doświadczenia związane z brakiem racjonalnego zarządzania kryzysem przez służby państwowe. Przed postawieniem diagnozy powinniśmy wyodrębnić w populacji skonfrontowanej z pandemią osoby ulegające jej społecznym konsekwencjom, szczególnie panice, poczuciu niebezpieczeństwa, w tym narażone na traumatogenny przekaz informacyjny od osób zarażonych, a także osoby doświadczające bezpośredniego, poważnego zagrożenia życia, włącznie z ich najbliższymi, rodzinami i osobami objętymi kwarantanną. Już sam fakt potwierdzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 konfrontuje osobę zarażoną z ogromną liczbą stresorów o charakterze biologicznym, ekonomicznym, społecznym i medycznym. Bez analizy wpływu stresorów niemożliwe byłoby postawienie diagnozy ostrej reakcji na stres czy ostrego zaburzenia stresowego.

Pośród stresorów szczególne znaczenie mają indywidualnie postrzegany oraz realny stopień zagrożenia życia. Zależna od tego psychopatologiczna odpowiedź wymaga przypomnienia możliwości skutecznej farmakoterapii w już istniejących pandemicznych zaburzeniach psychicznych i przygotowania się na farmakologiczną interwencję wobec wtórnych zaburzeń psychicznych, jakie ujawnią się po wygaszeniu pandemii (najbardziej w PTSD). Przed przystąpieniem do omówienia kierunków farmakoterapii warto zauważyć, że determinacja terapeutyczna nie może być obciążona ryzykiem uznania za patologiczne naturalnych reakcji obronnych i przez to większym ryzykiem stawiania diagnoz fałszywie pozytywnych (Southwick i wsp., 1993). Włączenie leczenia farmakologicznego musi być rozważne i poprzedzone dokładną analizą obrazu klinicznego. Zbyt wczesne jego zainicjowanie może: zniwelować indywidualne, naturalne możliwości obronne organizmu w radzeniu sobie ze stresem, uniemożliwić adaptację do sytuacji trudnej, a także wywołać uzależnienie od leków. Interwencje farmakologiczne, nawet gdy wychodzimy z założenia, że reakcja na traumę ma charakter przejściowy i krótkotrwały, muszą odnosić się do konkretnie postawionej diagnozy. I tak zdiagnozowanie ostrej reakcji na stres (ASR), której czas trwania nie przekracza 48 godzin (ICD-10), wymaga stwierdzenia, że po tej ostrej reakcji nastąpiło zaburzenie adaptacyjne (przystosowawcze) – do 3. miesiąca od zadziałania bodźca stresogennego i nieutrzymujące się ponad 6 miesięcy, zaś rozpoznanie

ostrego zaburzenia stresowego (ASD) z utrzymywaniem się objawów w okresie 3–30 dni (DSM-5) będzie poprzedzało diagnozę PTSD, postawioną co najmniej po 6 miesiącach konfrontacji z urazem i z utrzymywaniem się objawów przez co najmniej 30 dni (DSM-5, ICD-10). Nasze dotychczasowe wyobrażenia o diagnozowaniu zaburzeń potraumatycznych (szczególnie PTSD) zakładają rozwijanie się całego spektrum objawowego już po ustąpieniu działania stresora, względnie po usunięciu się z obszaru zagrażającego. W przypadku trudnego do określenia czasu trwania pandemii, możliwych nawrotów i wznowy mało prawdopodobne lub wręcz niemożliwe jest postawienie diagnozy warunkowanej czasem pojawienia się i trwania objawów. Fakt, że w ostrym zaburzeniu stresowym (DSM-5) występują objawy właściwe dla PTSD, pozwala na zainicjowanie skutecznej terapii, kiedy tylko będzie to możliwe. Konieczne zatem staje się stosowanie farmakoterapeutycznych standardów w sposób elastyczny, dostosowany do wymagającego pilnej interwencji cierpienia i nasilenia poszczególnych objawów, przy uwzględnianiu ogromnej roli pozafarmakologicznego wsparcia psychologicznego oraz zwiększania poczucia bezpieczeństwa w obszarze organizacyjnym, informacyjnym i medycznym (Heitzman, 2020).

Pandemia i ostra dekompensacja psychiczna

Reakcje obronne i uciezkowe podejmowane w sytuacji konfrontacji pośredniej lub bezpośredniej z SARS-CoV-2 próbuje się scharakteryzować w oparciu o dotychczasowe doświadczenia z reakcji na stany zagrożenia życia wskutek działań wojennych, zamachów terrorystycznych czy katastrof naturalnych. To pozwala na sprawdzanie i weryfikowanie dotychczasowych sposobów udzielania pomocy.

W pandemicznej populacji możemy wyróżnić grupy osób:

- poinformowanych o zagrożeniu i ograniczonych sanitarnymi zaleceniami,
- objętych kwarantanną,
- zakażonych objawowych i bezobjawowych,
- dotkniętych zawodowymi i ekonomicznymi konsekwencjami.

W każdej z tych grup ujawniają się w różnym stopniu nasilenia objawy lękowe, depresyjne, a nawet psychotyczne. Wszelka pomoc psychologiczna i psychoterapeutyczna (w tym wypadku najważniejsza) nie może być jednak przypadkowa i bazować wyłącznie na doświadczeniach wyniesionych z terapii zaburzeń nerwicowych. W ostrych niepandemicznych zagrożeniach nawet wczesna, jednorazowa psychologiczna pomoc – debriefing – następująca w ciągu 48–72 godzin po traumie z zasady musi być prowadzona w sposób fachowy i opierający się na specyficznej relacji między bezpośrednim, niemal na wyciągnięcie ręki, niezakończonym urazem a będącą

w szoku pourazowym ofiarą. W przypadku pandemii przydatność debriefingu rozumianego jako wysłuchanie osoby narażonej i umożliwienie przepracowania traumy staje się wątpliwa. Podstawowa zasada pomocy w pierwszej kolejności winna ograniczać się do zaspokojenia autentycznych potrzeb narażonych. Zanim zatem włączy się wczesną pomoc psychologiczną, powinny zostać podjęte działania zapewniające poczucie bezpieczeństwa – działania o charakterze organizacyjnym, informacyjnym i medycznym. Interwencja psychologiczna nie może zmuszać ofiary do ponownego przeżywania urazu, gdy nie jest ona do tego odpowiednio przygotowana. Gdy ofiara zbiorowego narażenia nie ma informacji o losie swych bliskich lub nie wie, gdzie może uzyskać potrzebną jej pomoc medyczną (np. przeprowadzić testy biologiczne potwierdzające zakażenie) i materialną, debriefing nie tylko jej nie pomoże, ale może wręcz zaszkodzić. Warto zaznaczyć, że stosowanie debriefingu przez nieprzeszkolonych terapeutów przestaje być metodą bezpieczną i może doprowadzić do zagrażającego odnowienia się traumy. Nie neguje to faktu, że osoba doświadczająca urazu o dużej sile stresora wymaga natychmiastowego wsparcia, wyeliminowania stresorów towarzyszących i czasowego podawania leków przeciwłękowych lub nasennych. Stosowana zwykle wtedy krótkotrwała ekspresyjna, dynamiczna terapia wspierająca i wzmacniająca nakierowana jest na odreagowanie urazu i zintegrowanie się z nim („oswojenie”). Pozwala to na obniżenie poziomu lęku, wzmocnienie mechanizmów obronnych i przywrócenie równowagi emocjonalnej związanej z bezpieczeństwem, przewidywalnością i poczuciem spójności siebie. Już pierwsze doświadczenia z okresu rozwijania się pandemii COVID-19 przypominają nam, że w następstwie urazu uruchamiana jest naturalna reakcja przystosowawcza, która sprawia, że 70–80% ofiar samodzielnie lub przy pomocy swojej sieci społecznej poradzi sobie z konsekwencjami traumy. U pozostałych 20–30% ujawnia się reakcja nieprzystosowania, być może nawet wymagająca terapii długoterminowej (Ritchie, 2003). To, że częściej spotykamy się zaburzeniem adaptacyjnym i nieumiejętnością przystosowania się do sytuacji po urazie, wynika z faktu, że bardziej jesteśmy narażeni na stresory niemające cech krwawej katastrofy i ich natężenie jest raczej zwykle (powtarzalne) niż wyjątkowe, ekstremalne. Stresorem jest najczęściej znana z wcześniejszych doświadczeń choroba zakaźna czy śmierć z przyczyn naturalnych. Większe znaczenie w radzeniu sobie z traumą mają indywidualne predyspozycje. To one wpływają na możliwość zredukowania lęku, poprawę nastroju, szybki powrót do funkcjonowania społeczno-zawodowego, opanowanie zachowań agresywnych i dysocjalnych oraz pozwalają zapobiec rozwojowi innych zaburzeń. Aby nie doszło do utrwalenia się zaburzeń adaptacyjnych predysponujących do rozwoju ASD czy PTSD, interwencja prewencyjna winna zakładać „wspieranie normalnej reakcji na nienormalne zdarzenie”.

Takie prewencyjne interwencje są szczególnie potrzebne w czasie, gdy ktoś zmaga się z utratą bliskiej osoby w następstwie COVID-19, czy w czasie choroby poprzez towarzyszenie osobie zarażonej. Terapia prewencyjna to nic innego jak „psychologiczna pierwsza pomoc” w zaburzeniach adaptacyjnych. Przeplatają się w niej, w zależności od sytuacji, działania organizacyjne i psychologiczne. Mieści się tu: pocieszenie osoby poszkodowanej, zapewnienie jej komfortu, schronienie przed dalszym zagrożeniem i distresem, zabezpieczenie fizycznych potrzeb, wzmocnienie odczucia realnego świata, ułatwienie powrotu do bliskich, ułatwienie opowiedzenia historii urazu, „wentylacja” uczuć, włączenie w system wsparcia, wskazanie źródeł pomocy, identyfikacja potrzeb dla przyszłej interwencji. Choć wydawać by się mogło, że osoby bardziej doświadczone w przeszłości są oswojone z urazami, okazuje się, że potrzeba prewencyjnej interwencji ważna jest zarówno w wypadku osób doświadczonych i oswojonych z urazami z przeszłości, jak i tych, które po raz pierwszy konfrontują się z sytuacją poważnego zagrożenia. W prewencyjnej interwencji powinny mieścić się ogólne kwestie zdrowotne i ocena możliwości powrotu do pełnionej wcześniej roli. Udzielana pomoc będzie skuteczna, jeśli zapobiegnie się trwałej zmianie osobowości w następstwie traumy. Do tych niepożądanych zmian osobowościowych należą: utrzymywanie się wrogiej postawy wobec świata, wycofanie i wyobcowanie społeczne, permanentne uczucie pustki i beznadziejności, poczucie nieustannego zagrożenia i „bycia na krawędzi” oraz utrzymywanie się konfliktowych i niedojrzałych wzorów reakcji (Raphael i wsp., 1996). Trzeba mieć świadomość, że osoby „pandemicznie dotknięte” mogą negować konieczność udzielania im psychologicznej pomocy i dlatego też trzeba chronić je przed możliwością wtórnej traumatyzacji i nadmiarem „terapeutów”. Zanim zainicjuje się złożone techniki terapeutyczne, bezwzględnie należy myśleć o ochronie życia osoby narażonej i usunięciu jej z potencjalnego obszaru zakaźnego. W drugiej kolejności dopiero można dążyć do tego, by osoba poszkodowana „wyrzuciła” z siebie przerażenie, smutek czy wściekłość, a następnie należy zabezpieczyć ją przed możliwymi działaniami autodestrukcyjnymi (Raphael i wsp., 1996; Heitzman, 2007).

Ostre pandemiczne i popandemiczne zaburzenie stresowe

Najbardziej typową i powszechną cechą obrazu klinicznego ostrego pandemicznego zaburzenia stresowego jest zwiększenie poziomu lęku i niepokoju, przedłużająca się reakcja lękowa i niemożność oderwania się od stałego przeżywania traumy. Przedłużone utrzymywanie się strachu i poczucia bezradności wobec niemożności ucieczki od epidemicznego zagrożenia może wywoływać stany paniki, rozpacz i poczucie beznadziejności.

W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym będziemy mogli spotkać się ponadto ze współistniejącą depresją, lękiem uogólnionym, specyficznymi fobiami, objawami natrętnymi, zaburzeniami dysocjacyjnymi, objawami unikania i nadmiernej pobudliwości, a także z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem alkoholu i substancji psychotropowych. Ponieważ trudno dzisiaj określić działanie pandemicznego stresora jako ograniczone co do czasu, obszaru działania i populacji poszkodowanej, można przyjąć, że skutecznej interwencji farmakologicznej będą wymagały zarówno objawy, które pojawiają się na początku epidemii, jak i te, które będą ich kontynuacją utrzymującą się przez wiele miesięcy.

W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym (ASD) oraz w po pandemicznym zaburzeniu stresowym (PTSD) mogą ujawniać się poniższe grupy objawów (osiowych wg klasyfikacji DSM-5 i ICD-10/11), będące zarazem wskazaniem do podjęcia racjonalnej farmakoterapii (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992; Towers i wsp., 2015).

Objawy natrętne to: nawracające rozpamiętywanie zagrożeń epidemicznych w formie natrętnych wspomnień osobistych i przekazywanych za pośrednictwem mediów elektronicznych; nawracające dręczące sny o treści związanej z epidemią; powtarzalne reakcje dysocjacyjne związane z poczuciem nierzeczywistości zagrożenia, które całkowicie zmieniło dotychczasowy status osoby, rytm codziennego funkcjonowania i planów na przyszłość; utrzymujące się poczucie krzywdy i cierpienia. W tym obszarze mieści się natrętne śledzenie informacji medialnych o epidemii, jak również obsesyjne (często niewłaściwe i nieskuteczne) stosowanie zabiegów higienicznych.

Objawy zaburzeń nastroju ujawniają się głównie w smutku, niezdolności do wyrażania radości, zadowolenia, niezdolności do ekspresji pozytywnych uczuć. Przedłużający się czas narażenia może jednak indukować ujawnianie się spektrum zaburzenia depresyjnego. Zły stan ogólnomedyczny związany z utrudnieniami w leczeniu istniejących wcześniej schorzeń somatycznych, przeżywane poczucie zagrożenia infekcją wirusową w przypadku osób z grupy ryzyka (pozostających w kwarantannie, pracujących w narażeniu na większy niż przeciętnie kontakt z osobami zarażonymi) może wpływać na zwiększone ryzyko myśli samobójczych, zachowań autodestrukcyjnych i samobójstw. Nie można też wykluczyć zwiększonej podatności na wystąpienie zaburzenia psychiatrycznego związanego ze złym stanem ogólnomedycznym (293,81 wg DSM-5, F06,2 wg ICD-10). Wydaje się, że jedną z najbardziej dokuczliwych dolegliwości będzie dezorganizujące zaburzenie regulacji nastroju (296,99 wg DSM-5, F34,8 wg ICD-10) (DSM-5, 2013; ICD-10, 1992). W kryteriach diagnostycznych tego zaburzenia znajdują się ciężkie i nawracające wybuchy gniewu okazywanego werbalnie i poprzez zachowanie oraz przewlekły drażliwy nastrój utrzymujący się przez większą część dnia, niemal codziennie. W grupie osób

niedotkniętych złym stanem ogólnomedycznym możemy spodziewać się występowania epizodów większego zaburzenia depresyjnego, trwających co najmniej 2 tygodnie. Przy koniecznych do postawienia rozpoznania objawach obniżonego nastroju (smutku, pustki, braku nadziei) lub utraty zainteresowań i zdolności do odczuwania przyjemności ujawnianych w postaci subiektywnych skarg mogą pojawiać się znaczące zmiany łaknienia i masy ciała przekraczające 5% w ciągu miesiąca. Towarzyszyć im może niemal codzienna bezsenność lub nadmierna senność, spowolnienie lub pobudzenie ruchowe, zmęczenie lub poczucie braku energii, poczucie braku własnej wartości, nieadekwatne poczucie winy, zmniejszona zdolność myślenia lub koncentracji, nawracające myśli o śmierci przekraczające lęk przed śmiercią, a nawet nawracające, nieskonkretyzowane myśli samobójcze. Powyższe objawy wiążą się z przeżywaniem stanu cierpienia, i upośledzeniem funkcjonowania społecznego i zawodowego oraz zagrożenia ekonomicznego i egzystencjalnego (Heitzman, 2020).

Objawy dysocjacyjne to dominujące narastanie poczucia nierzeczywistości i niepewność tożsamości, na zasadzie zaprzeczania „to się nie mogło zdarzyć, to nie może mnie dotyczyć”. Równocześnie może ujawnić się poczucie oszołomienia, objawy zaburzonego spostrzegania (złudzenia i pseudohalucynacje związane z nadmierną czujnością w stosunku do otoczenia i domniemywanym źródła zakażenia), poczucie spowolnienia upływającego czasu, trudności w zapamiętaniu pewnych aspektów traumatycznych wydarzeń (amnezja dysocjacyjna).

Objawy unikania, jako próba odsunięcia od siebie traumatycznego obciążenia, mają charakter ucieczki od nawracających myśli, uczuć i wspomnień dotyczących pandemii i jej skutków oraz ludzi i sytuacji przywołujących dręczące myśli, uczucia i wspomnienia.

Objawy nadmiernej pobudliwości wydają się być najbardziej rozpowszechnionymi obciążeniami wśród pandemicznej populacji. Podstawowe objawy, z którymi się tutaj spotykamy, to: zaburzenia snu (trudności w zaśnięciu, utrzymaniu snu, brak poczucia odpoczynku po śnie); nieprovokowana drażliwość i wybuchy gniewu (agresja słowna i zachowanie agresywne skierowane do innych osób lub przedmiotów, przemoc domowa); nadmierna czujność; trudności w koncentracji i skupieniu uwagi; wzmożona reaktywność na zewnętrzne bodźce (Morganstein i wsp., 2017; Heitzman, 2020). Objawy intruzywne, charakterystyczne dla PTSD, pojawiają się już po ustąpieniu bezpośredniego narażenia. Mają formę wdzierania się uporczywych i przykrych wspomnień, obrazów zagrożeń i myśli przypominających traumę, łącznie z emocjami i doznaniem zmysłowymi, ponownym przeżywaniem na nowo sytuacji zagrożenia (flash backi) i nawracającymi koszmarowymi snami. Autentyczność i bezpośredniość istniejących zagrożeń będzie również uzasadniała nie tylko potrzebę złagodzenia lub eliminacji bezpośredniego wpływu stresorów, lecz także włączenia

leczenia (Heitzman, 2020). Wytyczne NICE (opracowane przed pandemią) podkreślają, że PTSD może rozwinąć się u osoby w każdym wieku i wśród 20–30% osób doświadczających traumatycznych wydarzeń. Trudno powiedzieć, czy podobnie będzie w przypadku konfrontacji z COVID-19. Chociaż pojedyncze, typowe dla PTSD objawy ujawniają się natychmiast po traumatycznym zdarzeniu, to u ok. 15% narażonych początek zaburzenia jest opóźniony. W przypadku pandemii COVID-19 rozważania o wystąpieniu objawów dopiero po zaprzestaniu działania stresora (ustąpieniu pandemii), są utrudnione, bowiem nie można określić momentu zakończenia pandemii. W wytycznych jest też mowa o skuteczności leczenia PTSD tylko wtedy, gdy postawione zostanie rozpoznanie.

Obszarem objawowym uzasadniającym podjęcie leczenia będzie również rozpoznanie złożonego PTSD (*complex PTSD*), zaburzenia ujętego w ICD-11, które rozwija się wśród osób z PTSD. Poza podstawowymi objawami PTSD dodatkowo stwierdza się w nim poważne problemy z regulacją afektu, uporczywie utrzymującą się niską samoocenę, poczucie klęski, przekonanie o swojej bezwartościowości, głębokie poczucie wstydu i winy (NICE, 2018).

Neurobiologia reakcji na traumę określa potrzebę farmakoterapii

W zaburzeniach potraumatycznych dominują zaburzenia lękowe będące efektem rozregulowania wielu systemów neuroprzekaźnikowych. Ich wpływ na takie struktury jak: jądro migdałowe, hipokamp i kora przedczołowa skutkuje ujawnianiem się objawów wymagających interwencji farmakologicznej. Opisywane neurobiologiczne podstawy zaburzeń, które wyznaczają obszar terapeutyczny, to: zaburzenia w regulacji noradrenergicznej, zaburzenia aktywności serotoninerdycznej, glutaminergicznej, osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (nieprawidłowości w wydzielaniu kortykotropiny – CRH), czy zjawisko kindlingu. Wpływają one na podwyższony poziom reagowania i predyspozycje do ujawniania objawów. W oparciu o powyższe mechanizmy można wyjaśnić wpływ poszczególnych leków na określone objawy (Ravindran, Stein, 2009). Chociaż badania nad tym obszarem neurobiologicznych uwarunkowań rozwinęły się blisko 40 lat temu w reakcji na potrzebę terapii utrzymujących się przewlekłe objawy PTSD, można sądzić, że skuteczna interwencja farmakologiczna w opisywanych obecnie obszarach objawowych pandemicznych i popandemicznych zaburzeń psychicznych wykorzysta wiedzę opartą zasadniczo na doświadczeniach ze stresem porazowym w grupie weteranów wojen, ofiar zamachów i przemocy.

Zaburzenia regulacji noradrenergicznej. Nie budzi wątpliwości fakt dysregulacji katecholaminergicznej

w PTSD. U osób z chronicznym PTSD stwierdza się szczególną aktywność i rozregulowanie „centrum alarmowego”, jakim jest miejsce sinawe (*locus ceruleus*, LC) oraz powiązane z nim takie obszary, jak jądro migdałowe, hipokamp, wzgórze i przyśrodkowa kora przedczołowa, które odpowiadają za emocje, wspomnienia i reakcję na stres. Stresory, aktywując LC za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego, uwalniają z niego noradrenalinę, a to odpowiada za zwiększenie przepływu krwi do serca, zwiększenie częstości oddechów, rozszerzenie źrenic, tzw. odpowiedź „walcz lub uciekaj” oraz za funkcje poznawcze, takie jak pamięć, uwaga czy zdolność uczenia się. Późniejsze badania potwierdziły, że pod wpływem emocjonalnego stresora informacja sensoryczna trafiająca za pośrednictwem jądra podstawno-bocznego ciała migdałowego do podwzgórza i innych struktur mózgu odgrywa główną rolę w warunkowaniu zagrożenia i paniki (Ravindran, Stein, 2009). Fakt ten stanowił punkt wyjścia do opracowania strategii terapeutycznej w PTSD polegającej na wygaszaniu pobudzenia w miejscu sinawym, zmniejszaniu aktywności noradrenergicznej, a w rozumieniu klinicznym na zmniejszaniu nadpobudliwości, czujności, bezsenności czy nagłego zneruchomienia. Skuteczne w tym działaniu okazały się zarówno trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory MAO (również selektywne i odwracalne), benzodiazepiny, beta-adrenolityki i klonidyna – choć lek ten (hamujący uwalnianie noradrenaliny i generalnie o hipotensyjnym działaniu) z uwagi na ryzyko nasilenia depresji powinien być stosowany z dużą ostrożnością.

Uszkodzenie systemu serotoninerdycznego. Zaburzenie aktywności serotoninerdycznej w PTSD może być stwierdzane niezależnie oraz łącznie z dysregulacją katecholaminergiczną (Krystal, 1990). Dysfunkcje w obszarze serotoninerdycznym i skuteczność substancji proserotoninerdycznych powiązano ze specyficznymi dla PTSD objawami, takimi jak zaburzenia w regulacji snu, drażliwość, impulsywność, tendencje suicydalne, zmienność nastroju, lęk, ponowne przeżywanie, unikanie i odrętwienie. Poprawa w zakresie wymienionych objawów pod wpływem leków serotoninerdycznych była pośrednim dowodem na rolę w PTSD układu serotoninerdycznego. Skuteczność w PTSD leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny potwierdzały ostatnio badania z wykorzystaniem funkcjonalnego neuroobrazowania. Stwierdzono, że paroksetyna (SSRI) może mieć wpływ na neurogenezę hipokampu (van der Kolk i wsp., 1994; Davidson, van der Kolk, 1996; Duman i wsp., 2001). Są prace wskazujące na pośrednią rolę serotoniny w PTSD – poprzez modulowanie innych obszarów mózgu ważnych w reakcji lęku i strachu (jądro szwu, jądro pnia mózgu, jądro migdałowe) oraz modulujące działanie serotoniny na oś HPA (Nemeroff, Owens, 2004).

Dysfunkcja osi HPA. Dysfunkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) została potwierdzona

w wielu zaburzeniach psychicznych, w tym w PTSD (Lo i wsp., 2008; Pariante, Lightman, 2008; Sinha, 2008). Liczne badania wykazały również, że w PTSD, odwrotnie niż w normalnej reakcji na stres, nie mamy podwyższonego poziomu CRH i kortyzolu, lecz jest on zauważalnie obniżony, i to zarówno w moczu, jak i w ślinie czy w surowicy. Mimo różnych wątpliwości metodologicznych zgłaszanych do wyników tych badań podkreślano, że różnice w poziomie kortyzolu bardziej zależne są od samej ekspozycji na traumę niż od PTSD (Meewisse i wsp., 2007). Zaobserwowano również, że patofizjologia PTSD zależna jest nie tylko od wpływu glukokortykoidów na same struktury mózgu, ale również od ich interakcji z innymi neuroprzekaznikami (noradrenalina, serotonina). Zauważono, że mniejsza objętość hipokampu nie jest tylko wynikiem neurotoksycznego działania kortyzolu, ale uszkodzenie hipokampu glukokortykoidami w wyniku ostrego stresu może stanowić czynnik predysponujący do PTSD (Roosendaal i wsp., 2006; Herbert i wsp., 2006).

Zaburzenia w poziomach glutaminianu. Glutaminian, który jest głównym pobudzającym neuroprzekaznikiem w OUN, odgrywa kluczową rolę w modulowaniu uwalniania CRH w odpowiedzi na stres (Zelena i wsp., 2005). Duże znaczenie miało badanie w PTSD jonotropowego (drugiego obok metabotropowego) receptora glutaminergicznego – N-metylo-D-asparaginianu (NMDA). Wpływ ketaminy – antagonisty NMDA – i przejściowe uwalnianie glutaminianu wiązano z objawami dysocjacyjnymi w PTSD i tworzeniem śladów pamięciowych. Wysunięto hipotezę, że podwyższone stężenie glutaminianu nie tylko może prowadzić do uszkodzenia hipokampu, ale też do kodowania i utrwalania traumatycznych wspomnień (Joca i wsp., 2007).

Kindling. Chociaż zjawisku „kindlingu”, w ostatnim czasie poświęca się nieco mniej uwagi, to warto przypomnieć, że stanowi ono przykład rozprzestrzeniania się (rozniecania) stymulacji elektrycznej w układzie limbicznym w odpowiedzi na podrażnienie przez bodźce, przy niskim progu pobudliwości. Opisywane wśród objawów PTSD zjawisko intruzji, czyli wdzierania się do świadomości wspomnień urazu nawet wiele lat po jego zadziałaniu i przeżywania ich tak, jakby działały się na nowo, wyjaśniane jest poprzez szczególny sposób przenoszenia się impulsów w mózgu, jakim jest kindling (van der Kolk, 1987). Skuteczne leczenie powstrzymujące narastającą intruzję będzie zatem związane z działaniem antykindlingowym. Do substancji mających taki charakter zalicza się głównie karbamazepinę, której skuteczność obserwowano również w leczeniu PTSD.

Podwyższony poziom reagowania i predyspozycja do zachorowalności. Fakt, że nie u wszystkich narażonych na traumę, ujawniają się objawy PTSD, stanowił początek do poszukiwania genetycznie uwarunkowanych predyspozycji. Pewną hipotezę uzasadniającą stanowią stwierdzone anomalie w lokalizacji genów

na 5 chromosomie u osób predysponowanych do tego, by ujawniły się u nich objawy PTSD w odpowiedzi na traumę. Czynniki genetyczne niewątpliwie mają wpływ na zróżnicowane odzyskiwanie równowagi (czas, intensywność) po zadziałaniu stresora (van der Kolk i wsp., 1994). Poszukiwania leków obniżających siłę reagowania na uraz (klonazepam, buspiron) można powiązać z poszukiwaniami leków mających ochronny wpływ na mózg – chroniących przed skutkami stresu (tianeptyna) – i hipotetycznie zapobiegających rozwinięciu się objawów PTSD. Wśród wskaźników genetycznych PTSD bada się m.in. gen transportera serotoniny i geny związane z czynnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (Ressler i wsp., 2011).

Objawowe kierunki farmakologicznej interwencji

Pozostające w bezpośrednim związku przyczynowym z pandemią zaburzenia psychiczne w większości przejawiają się stanem niepokoju, paniki czy zaburzeń obsesyjnych związanych z uzasadnionymi zaleceniami sanitarnymi. W skrajnych przypadkach, szczególnie u osób wcześniej psychicznie niestabilnych, możemy spotkać się zaostrzeniami psychotycznymi, a nawet z psychozą udzieloną (*folie à deux*) (Moukaddam, Shah, 2020). Nie można wykluczyć, że u osób z pozytywnym wynikiem testu na obecność koronawirusa, chorujących z ostrą niewydolnością oddechową, poddanych kwarantannie i wśród ich bliskich będą rozwijały się objawy ostrego zaburzenia stresowego (308,3 – DSM-5) mające charakter distresu, gdzie:

- czynnikiem wyzwalającym będzie wyjątkowy, biologiczny stresor, o ponadregionalnym charakterze, konfrontujący wszystkich ze śmiercią, wobec którego zawodzą dotychczas stosowane mechanizmy obronne;
- destrukcyjne pozostawanie w stanie distresu będzie szczególnie nasilone, gdy stresor przybierze postać przewlekłą.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w okresie pandemii i powszechnej konfrontacji z wymiarem psychologicznym traumy istnieje antycypowana potrzeba indywidualnej profilaktyki choroby. Przejawia się to w powszechnie dostrzeganym wykorzystywaniu dotychczasowych doświadczeń (często naukowo nieuzasadnionych) mających zapobiec zakażeniu. Przenosi się to na ogólne nastawienie do zwiększonego wspomagania odporności np. suplementami diety i witaminami, a także profilaktycznego i nieuzasadnionego objawami stosowania leków o działaniu anksjolitycznym i przeciwdepresyjnym. Można zauważyć wśród pacjentów oczekiwanie od lekarzy, by ordynowali leki psychotropowe, zanim objawy staną się rzeczywistym problemem. W obliczu konfrontacji z pandemią i jej skutkami dla zdrowia psychicznego dotychczasowe doświadczenia terapeutyczne niestety mogą okazać się mało przydatne.

Ograniczenia dla zastosowania farmakoterapii w pandemicznym zaburzeniu stresowym

Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem farmakoterapii w celu zahamowania progresji objawów ostrego zaburzenia stresowego (ASD) nie są oparte na przekonujących dowodach. Na pierwsze miejsce w terapii wysuwa się opanowanie potencjalnych przyczyn medycznych ujawniających się zaburzeń neuropsychiatrycznych (udzielenie pomocy ogólnomedycznej). Związane jest to z zapewnieniem bezpieczeństwa, usunięciem narażonych ze źródła zagrożenia dla podstawowych funkcji życiowych, zaspokojenie potrzeb fizycznych i egzystencjalnych, przywrócenie poczucia normalności i psychoedukacja. Farmakoterapia może być wykorzystana jako wsparcie w opanowaniu takich objawów, jak: nadmierne pobudzenie, bezsenność czy ból. Najczęściej oceniano stosowanie benzodiazepin, jednak większość dostępnych publikacji sugeruje stosowanie benzodiazepin bardzo ostrożnie lub wręcz odradza ich stosowanie z powodu braku dowodów na skuteczność, a także ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych (np. uzależnienia), które może przewyższać potencjalne korzyści. Istnieje niewiele badań oceniających skuteczność zastosowania farmakoterapii (propranolol, hydrokortyzon, gabapentyna) bezpośrednio po narażeniu na traumę, aby zapobiec rozwinięciu się PTSD w przyszłości. Ograniczeniem dla wyciągania wniosków dotyczących stosowania farmakoterapii w pandemii są dotychczasowe doświadczenia opierające się głównie na ocenie efektu terapeutycznego odnoszącego się do narażonej na uraz, całkowicie innej niż pandemiczna, populacji weteranów. Powstaje zatem zasadnicze pytanie: czy można doświadczenia pozyskane w leczeniu niepandemicznych zaburzeń pourazowych wykorzystać w populacji dotkniętej pandemią? Brak stosownych badań sugeruje jedynie stosowanie analogicznych ograniczeń terapeutycznych, jak miało to miejsce w odniesieniu do weteranów czy ofiar przemocy. W ostatnich wytycznych NICE (2018) wzięto pod uwagę możliwość konfrontowania się z jednym lub z wieloma traumatycznymi wydarzeniami” zamiast przeżyciem „traumatycznego doświadczenia”. Takimi wydarzeniami mogą być urazy związane z poważnymi problemami zdrowotnymi, co z dzisiejszej perspektywy otwiera drogę do umieszczenia wśród nich zaburzeń psychicznych związanych z pandemią COVID-19 (NICE, 2018). W tym miejscu warto wspomnieć o wytycznych EPA dotyczących leczenia PTSD z wykorzystaniem aplikacji e-zdrowia psychicznego. Choć zostały one opublikowane w 2017 roku, to w sytuacji pandemii mogą one mieć szczególne znaczenie – w wypadku PTSD stwierdzono bowiem zauważalną skuteczność kliniczną krótkoterminowych interwencji internetowych i mobilnych (Gaebel i wsp., 2017).

Leczenie farmakologiczne

W oparciu o wytyczne NICE (2018) leczenie farmakologiczne w zaburzeniach potraumatycznych należy do drugiego rzutu terapeutycznego i powinno być rozważane po oddziaływaniach psychoterapeutycznych. Powodem rezygnacji z wyboru psychoterapii może być stan bezpośredniego zagrożenia życia, brak zgody pacjenta na psychoterapię, brak do niej dostępu, jej nieskuteczność lub zagrożenie samobójstwem (NICE, 2018). Wytyczne NICE odnoszą się zasadniczo do leczenia PTSD ujawniającego się u ok. 25–30% osób, które doświadczyły traumatycznych wydarzeń, przy założeniu, że poszczególne objawy PTSD rozwijają się natychmiast po traumatycznym zdarzeniu, nawet gdy rozpoznanie PTSD nie zostało jeszcze postawione. Wytyczne w odniesieniu do farmakoterapii wyraźnie zaznaczają, że odnoszą się do narażonych na traumę dorosłych i wręcz przestrzegają przed stosowaniem leków u dzieci. Podstawowe ograniczenia sformułowane przez NICE praktycznie eliminują stosowanie leków, a szczególnie benzodiazepin w celu zapobieżenia rozwijaniu się zespołu PTSD. Ze względu na duże ryzyko inicjowania leczenia farmakologicznego w okresie pierwszego miesiąca od narażenia na traumę komitet NICE stoi na stanowisku, że leczenie to powinno być inicjowane w warunkach specjalistycznych. W wytycznych zwraca się również uwagę, by w sytuacji współistniejącego z PTSD nadużywania narkotyków lub alkoholu nie wykluczać tych osób z terapii (NICE, 2018). Podobne stanowisko prezentują wytyczne dotyczące dobrej praktyki w PTSD i w ostrej reakcji na stres, opublikowane w 2010 roku (wersja 2,0) i w 2017 roku (wersja 3,0) przez Departament Obrony i Departament ds. Weteranów Armii Stanów Zjednoczonych, a opracowane przez zespół wielodyscyplinarnych ekspertów, oceniające zarówno jakość dowodów, jak i siłę zalecenia. Zwracają uwagę na odpowiedzialność lekarza za dostosowanie zawartych w wytycznych propozycji terapeutycznych do konkretnej sytuacji klinicznej (VA/DoD, 2017). Ogólne zasady stosowania farmakoterapii w zaburzeniu potraumatycznym zalecają monoterapię i monitorowanie efektu terapeutycznego przez co najmniej 8 tygodni. Gdy pacjent toleruje dany lek, zaleca się jego kontynuację co najmniej przez kolejne 4 tygodnie, a gdy lek nie jest tolerowany, należy przerwać jego stosowanie i przejść na inny skuteczny lek. Jeżeli po 8 tygodniach nie obserwuje się poprawy, należy rozważyć zwiększenie dawki początkowej leku do maksymalnej, jaka jest tolerowana. Zalecenia terapeutyczne obejmują ocenę ewentualnych skutków ubocznych przyjmowanych leków, przejściowych działań niepożądanych, systematyczności przyjmowania leków oraz ponowną ocenę leczenia podtrzymującego (VA/DoD, 2010). Rozwijające się stosunkowo szybko, po konfrontacji z pandemicznymi stresorami, objawy charakterystyczne dla ostrego zaburzenia stresowego

(ASD) i zaburzenia stresowego pourazowego (PTSD) mogą współwystępować z istniejącymi wcześniej takimi zaburzeniami, jak zaburzenie lękowe uogólnione (GAD), zaburzenie paniczne, specyficzne fobie, depresja, zaburzenia dysocjacyjne czy uzależnienie od substancji. Rekomendacje farmakologiczne z jednej strony muszą zatem uwzględniać istniejące już objawy, a z drugiej zabezpieczać przed ich progresją. Są pojedyncze doniesienia wskazujące np. na skuteczność naltreksonu w zmniejszaniu nasilenia objawów PTSD oraz w ograniczaniu spożycia alkoholu u uzależnionych pacjentów z PTSD (Katz i wsp., 2017).

Rekomendacje terapeutyczne

Benzodiazepiny. Nie istnieją jednoznaczne rekomendacje farmakoterapeutyczne służące do opanowywania przy pomocy leków zaburzeń lękowych, niepokoju i zaburzeń snu ujawniających się w przebiegu pandemicznego ostrego zaburzenia stresowego. Zastosowanie benzodiazepin, jak to już zauważono, przynosi więcej szkody niż pożytku. Mimo iż benzodiazepiny mają swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu lęku napadowego i lęku uogólnionego, to wszystkie badania podkreślają ryzyko uzależnienia i zalecają ich krótkotrwałe stosowanie nie dłuższe niż 4 tygodnie (Landowski, 2000). Opisywano wpływ alprazolamu na spadek poziomu kortykoliberyny (CRF) w miejscu sinawym i równoczesny wzrost koncentracji CRF w podwzgórzu (Vargas i wsp., 1992). Jednocześnie dostępne są wyniki badań, które podkreślają, że rozpoczęcie stosowania benzodiazepin (alprazolamu, klonazepamu) w grupie pacjentów doświadczających urazu w czasie pierwszych 18 dni i kontynuowanie leczenia przez 6 miesięcy skutkuje wystąpieniem PTSD o wiele częściej niż w grupie kontrolnej (Gelpin i wsp., 1996). Negatywna ocena wpływu stosowania benzodiazepin po doznanej traumie opiera się na obserwowanym nasileniu reakcji lękowych i utrudnionym powrocie do zdrowia. Istnieje również ryzyko nasilenia objawów depresyjnych oraz wystąpienia lęku paradoksalnego (po alprazolamie). Trzeba pamiętać o trudnościach w odstawieniu np. alprazolamu (0,5–6 mg) i możliwości wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Można przypuszczać, że ryzykowne i doraźne włączenie benzodiazepin, co prawda opanowuje krótkotrwałe panikę, ale osłabia naturalne uruchamianie reakcji obronnej (Friedman, 2003). Objawem, który wymaga pilnej interwencji po narażeniu na traumę związaną z pandemią, są zaburzenia snu. Zastosowanie benzodiazepin (temazepamu) wpływa korzystnie na upośledzenie zasypiania i koszmary senne. Warto wziąć pod uwagę, że im bardziej są one nasilone, tym większe jest prawdopodobieństwo, że w przyszłości rozwinie się PTSD. Benzodiazepiny, choć są skuteczne w doraźnym leczeniu lęku i bezsenności (w ASD), muszą być stosowane ostrożnie z uwagi na o wiele wyższą częstotliwość rozwinięcia się nadużywania substancji

i uzależnienia jako zaburzeń współistniejących w grupie pacjentów z przyszłym PTSD. Włączenie benzodiazepin do leczenia pandemicznych objawów potraumatycznych nie może być traktowane jako zalecenie – może wynikać jedynie z indywidualnej oceny stanu klinicznego.

Leki adrenolityczne. Nieskuteczne w perspektywie dłuższego czasu próby opanowania objawów lęku, paniki, zaburzeń snu, agresji i pobudzenia w ostrym zaburzeniu stresowym (ASD) przy pomocy benzodiazepin zachęciły do stosowania leków adrenolitycznych. Zauważono, że podawanie propranololu (40–160 mg/dzień), będącego antagonistą receptorów β -adrenergicznych, zmniejsza nasilenie pobudzenia i negatywnych wspomnień traumy oraz wydłuża czas do ujawnienia się PTSD. Wśród pacjentów otrzymujących propranolol zauważono najbardziej znaczącą poprawę w odniesieniu do zaburzeń lękowych, zmniejszenie objawów nadmiernego pobudzenia, a poprzez korzystny wpływ na blokowanie konsolidacji pamięci traumatycznej zapobieganie rozwojowi PTSD (Pitman i wsp., 2002; Stein i wsp., 2007). Mimo początkowych nadziei próby profilaktycznego stosowania propranololu bezpośrednio po narażeniu na traumatyczne bodźce, by ograniczyć możliwość wystąpienia PTSD i złagodzić jego przebieg, dały jednak wynik negatywny (Hoge i wsp., 2012). Jeśli chodzi o inne leki adrenergiczne, odnotowano, że użycie selektywnego antagonisty α_1 -adrenergicznego – prazosyny – działa korzystnie w zaburzeniach snu u ofiar urazów, zmniejsza trudności z zasypianiem, wydłuża całkowity czas snu i ogranicza treści koszmarów sennych związanych z urazem. Próby stosowania w przewlekłym PTSD w celu zmniejszenia wzmożonej pobudliwości i napięcia agonistów α_2 -adrenergicznych: klonidyny i guanfacyny, nie przyniosły jednak pozytywnych efektów (Ravindran, Stein, 2009; Taylor i wsp., 2008; Raskind i wsp., 2003; Ipser i wsp., 2006). Wydaje się, że zastosowanie propranololu w opanowaniu objawów lęku, nadpobudliwości i zaburzeń snu występujących w pandemicznym ostrym zaburzeniu stresowym jest obarczone niewielkim ryzykiem objawów niepożądanych.

Leki przeciwdepresyjne

SSRI. Wytyczne NICE dopuszczają, poddane stałemu monitorowaniu, stosowanie leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jedynie w sytuacji oporu wobec psychoterapii i dokuczliwych objawów depresyjnych. Rozpoczynanie farmakoterapii depresji bądź PTSD będzie zależało od nasilenia objawów jednego lub drugiego schorzenia. Wielokrotnie NICE zauważa, że SSRI są mniej skuteczne niż zalecane interwencje psychologiczne. Zasadniczo preferowane jest inicjowanie leczenia przeciwdepresyjnego po to, by jak najszybciej umożliwić psychoterapię PTSD lub zapobiec depresyjnym zachowaniom destrukcyjnym (NICE, 2018). Ponieważ z badań jednoznacznie

nie wynikało, który z SSRI (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna) jest bardziej skuteczny, komitet NICE zgodził się pozostawić lekarzom wybór SSRI, jaki powinien być stosowany. Z dostępnych leków z grupy SSRI: sertralina, paroksetyna, fluoksetyna, fluoksamina, citalopram i escitalopram, tylko dwa pierwsze są zatwierdzone przez FDA (amerykańską agencję żywności i leków) do leczenia PTSD. Efektywność w PTSD leków z grupy SSRI potwierdza wiele badań. Dotyczą one skuteczności nie tylko w fazie ostrych objawów PTSD, ale również w utrzymywaniu poprawy i w zapobieganiu nawrotom (sertralina, paroksetyna, fluoksetyna), (Ravindran, Stein, 2009; NICE, 2018). W odniesieniu do fluoksaminy, citalopramu i escitalopramu nie stwierdzono korzystnego wpływu tych leków na objawy potraumatyczne. Zalecenia opublikowane przez Cochrane Collaboration (2014) podkreślają, że SSRI są najbardziej skuteczne szczególnie w długoterminowym leczeniu PTSD. W rekomendacjach Departamentu Obrony i Departamentu ds. Weteranów Armii Stanów Zjednoczonych podkreśla się, że szczególnie sertralina i wenlafaksyna są skuteczne w cywilnej populacji niezwiązanej ze stresem wojennym (Amos i wsp., 2014). Wykorzystanie leków z grupy SSRI w ostrym zaburzeniu stresowym przed ujawnieniem się objawów depresyjnych i pełnego spektrum PTSD nie jest zalecane wprost. Pewne zastrzeżenia co do skuteczności fluoksetyny w ASD dotyczą jedynie jej małego wpływu redukującego lęk – zwłaszcza w ciągu pierwszych 2–3 tygodni stosowania. W tej grupie leków największą skutecznością cieszy się paroksetyna (10–60 mg) i sertralina (50–200 mg). Leki te nie tylko redukują objawy operacyjne PTSD, ale w równym stopniu zmniejszają nasilenie tendencji suicydalnych, zachowań agresywnych i impulsywnych. Nie bez znaczenia jest stosunkowo mały zakres działań niepożądanych (Friedman, 2003). Choć leki z tej grupy nadal są uważane za najbardziej skuteczne w PTSD, to trzeba mieć na uwadze, że ich włączanie może być obarczone ujawnieniem się objawów ubocznych, takich jak: nudności, bóle i zawroty głowy, biegunka, niepokój, nerwowość, pobudzenie, zespół serotoninowy. W ostrym pandemicznym zaburzeniu stresowym zastosowanie SSRI powinno być łączone z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi i edukacyjnymi w połączeniu z oceną skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii (Ravindran, Stein, 2009; VA/DoD, 2017).

SNRI. Wykorzystanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny/serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran) w leczeniu ASD/PTSD jest opisywane jedynie w odniesieniu do wenlafaksyny. Zauważono znaczącą poprawę w zakresie nasilenia objawów potraumatycznych w porównaniu z placebo (analogicznie jak wypadku sertraliny i paroksetyny), w szczególności w odniesieniu do objawów ponownego przeżywania i unikania. Jedyne ograniczenie terapeutyczne dotyczyło ryzyka podawania wenlafaksyny

u pacjentów z nadciśnieniem ze względu na możliwość jego wzrostu (Ravindran, Stein, 2009; VA/DoD, 2017; Ipser, Stein, 2011).

Inne leki przeciwdepresyjne. Fakt, że u osób ze zdiagnozowanym zespołem PTSD nie zawsze skuteczne są leki z grupy SSRI, skłonił badaczy do poszukiwania możliwości terapeutycznych wśród innych leków przeciwdepresyjnych. Poszukiwano zarówno wśród dobrze znanych klasycznych leków przeciwdepresyjnych, jak i nowych cząsteczek. Zainteresowanie wzbudził trazodon, który poza hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny blokuje receptory serotoninowe 5-HT₂. Zauważono, że trazodon, jakkolwiek mało skuteczny w monoterapii, ma dostrzegalne działanie potencjalizujące leczenie przy pomocy SSRI. Z jednej strony działa przeciwdepresyjnie, synergistycznie z SSRI, a z drugiej poprzez wykorzystanie działania anksjolitycznego staje się przydatny w leczeniu stanów lękowych i zaburzeń snu (Friedman, 2003). Badania prowadzone z selektywnymi inhibitorami GABA: tiagabiną, topiramatem i divalproexem, nie dały przekonujących dowodów skuteczności (Raskind i wsp., 2003). Podobnie niespójne efekty przyniosło włączenie do leczenia w PTSD bupropionu, mirtazapiny, nefazodonu i reboxetyny. Skuteczność tych leków zaobserwowano wśród pacjentów, u których poza PTSD zaobserwowano objawy współistniejącej depresji (Ipser, Stein, 2011). Lit – pomimo swoich właściwości klinicznych zmniejsza pobudzenia układu autonomicznego, wygaszania agresji, drażliwości, lęku, wspomaganie snu – z uwagi na brak badań w zaburzeniach potraumatycznych nie jest zalecany (Friedman, 2003). Wortioksetyna, wprowadzona na rynek w 2013 roku, nie została jeszcze włączona do badań.

TLPD. Badania wykazały, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), jak np. amitryptylina, mają wyższą niż placebo skuteczność w zwalczaniu objawów PTSD. Z uwagi jednak na mniej selektywne działanie w stosunku do neuroprzebieżników (serotoniny i noradrenaliny) zalicza się je do leków drugiego i trzeciego rzutu. Choć redukują one nawracające wspomnienia, działają przeciwdepresyjnie i redukują lęk, a koszt ich jest niski, to ich stosowanie ograniczają działania niepożądane, takie jak suchość w ustach, suchość spojówek, zaparcia, hipotonia ortostatyczna, tachykardia, komorowe zaburzenia rytmu, przyrost masy ciała i senność. Są przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wieńcową i z przerostem prostaty. Zakres dawek terapeutycznych tych leków zawiera się w przedziale 150–300 mg/dobę (VA/DoD, 2017).

IMAO. Skuteczność tej grupy leków w leczeniu PTSD jest dyskusyjna. Z uwagi na duże ryzyko działań niepożądanych lekarze ostrożnie podchodzą do leków z tej grupy. Nadzieje związane z nieselektywnymi i nieodwracalnymi IMAO (fenelazyna) nie spowodowały tutaj przełomu, choć wydaje się, że leki z tej grupy mogą mieć działanie uzupełniające w leczeniu takich zaburzeń towarzyszących PTSD, jak zaburzenia rytmu snu,

dysfunkcje seksualne czy zawroty głowy. Przydatność kliniczna IMAO w leczeniu zaburzeń potratycznych jest ograniczona możliwością wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z interakcjami z innymi lekami czy koniecznością ograniczeń dietetycznych (Ipser, Stein, 2011; van der Kolk i wsp., 1994; Davidson, van der Kolk, 1996).

RIMAs. Odwracalne inhibitory monoaminoooksydazy typu A w prowadzonych badaniach nie wykazały skuteczności terapeutycznej w PTSD (Ipser, Stein, 2011).

Leki przeciwdrgawkowe. Stwierdzono skuteczność karbamazepiny i walproinianów w chronicznym PTSD, zwłaszcza w obniżeniu nadmiernego pobudzenia. Karbamazepina (400–1600 mg) w większym stopniu wpływa na objawy ponownego przeżywania i wzmożoną agresywność, natomiast kwas walproinowy (50–1750 mg) wpływa redukująco na objawy unikania i odrętwienie. Stosowanie tych leków wymaga dokładnego śledzenia, czy nie pojawią się objawy niepożądane, których ryzyko istnieje. Ostatnie doniesienia mówią również o dobrej efektywności w PTSD lamotryginy (50–400 mg), topiramatu (200–400 mg) i gabapentyny (300–3600 mg), szczególnie korzystnej w zwalczaniu zaburzeń dysocjacyjnych (Friedman, 2003).

Leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPPIIG).

W sytuacji występowania znaczących zaburzeń zachowania, nadmiernego pobudzenia i objawów psychotycznych, a także nieskuteczności dotąd stosowanych innych leków i psychoterapii NICE sugeruje rozważenie włączenie leku przeciwpsychotycznego (risperidonu). Leki przeciwpsychotyczne powinny być traktowane jako uzupełnienie terapii psychologicznej i mogą wywierać

korzystny efekt w leczeniu objawów PTSD u dorosłych. Również w przypadku leków przeciwpsychotycznych komitet NICE pozostawił klinicydom prawo wyboru określonego leku przeciwpsychotycznego, a posługiwanie się przykładem risperidonu wynikało jedynie z faktu, że dowody na temat jego skuteczności opierały się na największej liczbie uczestników badania (NICE, 2018). O ile klasyczne neuroleptyki, z uwagi na swoje objawy uboczne, nie są zalecane w PTSD, to skuteczność neuroleptyków nowej generacji w leczeniu PTSD jest coraz bardziej przekonująca. Ich pozytywny efekt w zwalczaniu objawów dysocjacyjnych nie budzi wątpliwości. Większość kontrolowanych prób długotrwałej farmakoterapii zaburzeń lękowych w PTSD uznaje dodawanie do SSRI leków przeciwpsychotycznych II generacji (Taylor i wsp., 2008). Wymaga to jednak uważnego śledzenia obrazu klinicznego chorych, by w odpowiednim momencie zakończyć terapię i nie dopuścić do rozwinięcia się zespołu depresyjnego. Risperidon (4–16 mg), olanzapina (5–20 mg) i kwetiapina (50–750 mg) wydają się być skuteczne wobec uporczywego nawracania wspomnień urazu, objawu unikania i odrętwienia oraz nadmiernego pobudzenia i agresywności (Friedman, 2003; van der Kolk, 1987).

Tabele 1 i 2 przedstawiają preferowane leki stosowane w ASD i PTSD.

Nowe kierunki farmakoterapii

Badania nad skutecznym opanowaniem zespołów pourazowych cały czas się toczą. Poza badaniami wspomnianego topiramatu dotyczą one ketaminy (częściowego antagonisty receptora NMDA – D-cykloseryny) i prazosyny

Tabela 1 Preferowane leki stosowane w ASD

ASD				
Objaw	Grupa leków	Lek	Dawka dzienna	Ograniczenia i uwagi
Lęk uogólniony Zaburzenia paniczne	benzodiazepiny	alprazolam	0,5–6 mg	stosowanie nie dłużej niż 4 tygodnie – ryzyko uzależnienia!
	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	odstawienie po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	neuroleptyki klasyczne	fenactil	50–300 mg	preferowana dawka jednorazowa; objawy pozapiramidowe
	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
	inne	tianeptyna	37,5 mg	brak randomizowanych prób klinicznych
Odrętwienie Wyobcowanie Oszołomienie	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
		paroksetyna	20–50 mg	
		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	skuteczny u dzieci
Derealizacja Depersonalizacja Amnezja dysocjacyjna	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	należy odstawić po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
	inne	tianeptyna	37,5 mg	brak randomizowanych prób klinicznych

Tabela 2 Preferowane leki stosowane w PTSD

PTSD				
Objaw	Grupa leków	Lek	Dawka dzienna	Ograniczenia
Intruzja	benzodiazepiny	alprazolam	0,5–6 mg	tylko w początkowej fazie leczenia!!!
Nawracające przeżywanie traumy	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
Epizody dysocjacyjne				
Nadwrażliwość fizjologiczna na symbolikę traumy	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
Koszmary senne		paroksetyna	20–50 mg	
		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	skuteczny u dzieci
	TLPD	amitryptylina	150–300 mg	uboczne objawy antycholinergiczne
	agoniści α_2 -adrenergiczni	klonidyna	0,2–0,6 mg	
	neuroleptyki nowej generacji	risperidon	4–16 mg	odstawienie po ustąpieniu objawów
		olanzapina	5–20 mg	
		kwetiapina	50–750 mg	
	leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	400–1600 mg	
		kwas walproinowy	50–1750 mg	niskie dawki u dzieci
Unikanie	SSRI	fluoksetyna	20–60 mg	ryzyko indukowania lęku
Amnezja dysocjacyjna		paroksetyna	20–50 mg	skuteczny u dzieci
Anestezja emocjonalna (objawy depresyjne)		sertralina	50–200 mg	
		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	
	TLPD	amitryptylina	150–300 mg	uboczne objawy antycholinergiczne
	SARI	trazodon	200–400 mg	nie łączyć z fluoksetyną
Nadpobudliwość	SSRI	paroksetyna	20–50 mg	
Opóźnione zasypianie		sertralina	50–200 mg	
Drażliwość		fluwoksamina	50–300 mg	
		citalopram	20–60 mg	
Agresja	blokery β -adrenergiczne	propranolol	40–160 mg	kontrolowanie ciśnienia i tętna
Nadmierna czujność				
Wyolbrzymiony odzew na bodziec	leki przeciwdrgawkowe	karbamazepina	400–1600 mg	
Upośledzenie koncentracji		kwas walproinowy	50–1750 mg	niskie dawki u dzieci

(antagonisty receptorów α_1 -adrenergicznych, leku niezarejestrowanego w Polsce). Uzasadnienie szczególnego zainteresowania się wzmacnianiem transmisji glutaminergicznej opiera się na założeniu zastępowania przez nowe zapisy pamięciowe tych traumatycznych i natrętnych. Inne badania, ograniczone jednak do niewielkich grup, mają nadal charakter pilotażowy i dotyczą antagonistów CRH, antagonistów neurokininy-1 i neuropeptydu Y. Podobnie ocenia się wyniki podawania 3,4-metylenodioxymetamfetaminy znanej jako „ecstasy” i nawiązującej do stosowania psychostymulantów we wzmacnianiu efektów psychoterapii w PTSD. Duże nadzieje budzi badanie markerów genetycznych pośredniczących w odpowiedzi na efekty leczenia różnymi lekami psychotropowymi (Ravindran, Stein, 2009; Green, 2015).

Podsumowanie

Mimo utrwalonej pozycji SSRI jako leków pierwszego rzutu w leczeniu psychicznych następstw po przeżyciu

traumy nie zawsze takie leczenie jest skuteczne. Ponieważ nie wszyscy pacjenci reagują na SSRI, konieczne może być uzupełnienie leczenia przez LPPIIG, potencjalizację czy włączanie leków o nowych mechanizmach działania (np. tiagabina), (Amos i wsp., 2014). Aktualne trendy w farmakoterapii nie idą jedynie w stronę zmniejszania nasilenia objawów ostrego zaburzenia stresowego, ale dążą do takiego jej poprowadzenia, by nie doszło do rozwinięcia się zespołu PTSD. Najważniejsze okazało się minimalizowanie stosowania benzodiazepin i dodawanie w miarę potrzeby do SSRI propranololu, leków przeciwpsychotycznych II generacji i ewentualnie leków przeciwdrgawkowych.

Wyciąganie wniosków dotyczących postępowania farmakologicznego w pandemicznych i popandemicznych zaburzeniach stresowych jest trudne z uwagi na to, że potencjalni pacjenci pozostają nadal w środowisku zagrożenia i brak nam wiedzy o możliwym czasie zakończenia pandemii. Leczenie objawowe lękowych zaburzeń pandemicznych musi być dostosowane do siły działającego bodźca traumatycznego i zróżnicowane w zależności od

tego, czy mamy do czynienia z osobą zarażoną, chorą somatycznie z diagnozą COVID-19 i ewentualnymi chorobami współistniejącymi, z bliskimi takiej osoby, czy też z osobą wcześniej niestabilną psychicznie i nadwrażliwą na generujący lęk przekaz publiczny. Trzeba podkreślić, że podstawowym działaniem wyprzedzającym farmakoterapię powinny być działania zapewniające poczucie bezpieczeństwa osoby w jakikolwiek sposób dotkniętej działaniem stresora. Bezpieczeństwo w obszarze informacyjnym, organizacyjnym i medycznym w pierwszym rzędzie zapewniają oddziaływania psychologiczne i edukacyjne. Interwencja farmakologiczna w pandemicznych

i popandemicznych zaburzeniach stresowych jak dotąd wykorzystuje wcześniejszą wiedzę o leczeniu ASD i PTSD. Przedłużający się okres pandemii (na razie nikt nie może powiedzieć o powrocie do normalności), zmiana trybu i stylu życia, pracy, edukacji, korzystania z pomocy medycznej mogą zrodzić nowe objawy: stresu chronicznego, przewlekłego zmęczenia, objawów somatyzacyjnych, lub szczególnie rodzaj adaptacji do chronicznego stanu zagrożenia o trudnych do określenia konsekwencjach dla stanu psychicznego. Może się okazać, że znane dotychczas sposoby farmakologicznego radzenia sobie ze stresem okażą się niewystarczające. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD Review). The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2014, Issue 7.
2. Davidson JRT, van der Kolk BA. The Psychopharmacological treatment of Posttraumatic Stress Disorder. W: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L (ed.). *Traumatic Stress, The Effects of Overwhelming Experience on Mind Body and Society*. New York, Guilford, 1996, s. 511-524.
3. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-844.
4. DSM-5, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.
5. Friedman MJ. Pharmacologic Management of Posttraumatic Stress Disorder. *Primary Psychiatry* 2003; 10, 8: 66-73.
6. Gaebel W, Großimlinghaus I, Mucic D, Maercker A, Zielasek J, Kerst A. EPA guidance on eMental health interventions in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD). *European Psychiatry* 2017, 41: 140-152.
7. 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.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; DOI: <http://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
9. Green B. Zespół stresu pourazowego, nowe kierunki farmakoterapii. *Med. Prakt. Psychiatria* 2015; 4: 9-22.
10. Heitzman J. Wpływ pandemii COVID-19 na zdrowie psychiczne. *Psychiatr. Pol.* 2020; 54(2): 187-198. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/120373>.
11. Heitzman J. Ostre zaburzenia stresowe – możliwości psychotherapeutyczne. W: J. Meder (red.). *Zachowania agresywne, przeciwdziałanie, leczenie*. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2007, 77-92.
12. Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, de Kloet ER, Lightman SL, Lupien SJ, Roozendaal B, Seckl JR. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol.* 2006;18: 393-411.
13. Hoge LA, Worthington JJ, Nagurney JT et al. Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci. Therapeut.* 2012; 18: 21-27.
14. ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization 1992.
15. Ipser J, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder – a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J* 2006; 96: 1088-96.
16. Ipser JC, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2011; 15(6): 825-40. DOI:10.1017/S1461145711001209.
17. Joca SR, Ferreira FR, Guimaraes FS. Modulation of stress consequences by hippocampal monoaminergic, glutamatergic and nitroergic neurotransmitter systems. *Stress* 2007; 10: 227-249.
18. Katz C, Stein M, Richardson D i wsp. A review of interventions for treatment-resistant posttraumatic stress disorder. W: Selek DS (ed.). *Different views of anxiety disorders*, Rijeka, InTech Publishing 2011.
19. van der Kolk BA. The drug treatment of post-traumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders* 1987; 13: 203-213.
20. van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz B, Fisler R, Saxe G. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1994; 55(12): 517-522.
21. Krystal JH. Animal models for post traumatic stress disorder. W: Giller EL (ed.), *Biological assessment and treatment of post-traumatic stress disorder*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1990, s. 3-26.

22. Landowski J. Farmakoterapia stanów lękowych. W: Bijak M, Lasoń W (red.). *Neuropsychofarmakologia – dziś i jutro*, Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000, 167-190.
23. Lo SC, Ravalidi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 95-115.
24. Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, Gersons BP, Olff M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007; 191: 387-392.
25. Morganstein JC, Ursano RJ, Fullerton CS, Holloway HC. *Pandemics: Health Care Emergencies*. W: Ursano RJ, Fullerton SC, Weisaeth L, Raphael B (ed.). *Textbook of Disaster Psychiatry*, wyd 2. Cambridge: Cambridge University Press 2017, s. 270-283.
26. Moukaddam N, Shah A. Psychiatrists Beware! The Impact of COVID-19 and Pandemics on Mental Health. *Psychiatric Times* 2020; 37(3): 11-12.
27. Nemeroff CB, Owens MJ. Pharmacologic differences among the SSRIs: focus on monoamine transporters and the HPA axis. *CNS Spectr*. 2004; 9: 23-31.
28. NICE 2018. Guidelines for post-traumatic stress disorder nice guideline (NG116). Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>.
29. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008; 31: 464-468.
30. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 189-192.
31. Raphael B, Wilson J, Meldrum L, McFarlane AC. Acute preventive interventions. W: van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L (ed.). *Traumatic Stress, The Effects of Overwhelming Experience on Mind Body and Society*. New York, Guilford 1996; 463-479.
32. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE *et al*. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 371-373.
33. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K *et al*. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature* 2011; 470: 492-497.
34. Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of PTSD: Premises, Principles, and Priorities. *Brain Res*. 2009, Oct 13; 1293: 24-39.
35. Ritchie EC. Mass violence and early intervention: Best practice Guidelines. *Primary Psychiatry* 2003; 10 (8): 43-48.
36. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P *et al*. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; Published online, May 18, 2020; [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30219-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30219-4).
37. Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, McGaugh JL. Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6741-6746.
38. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1141: 105-130.
39. Southwick S M, Krystal J H, Morgan A, Johnson D, Nagy L, Nicolaou A *et al*. Abnormal noradrenergic function in post-traumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50: 266-274.
40. Stein MB, Kerridge C, Dimsdale JE, Hoyt DB. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* 2007; 20: 923-932.
41. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C *et al*. Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 629-632.
42. Towers S, Afzal S, Bernal G, Bliss N, Brown S. Mass Media and the Contagion of Fear: The Case of Ebola in America. *PLoS ONE* 2015; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129179.s001>.
43. VA/DoD clinical practice guideline for management of post-traumatic stress. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2010. Available from: http://www.healthquality.va.gov/ptsd/ptsd_full.pdf.
44. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Reaction. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2017, Mental Health Guidelines. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/ptsd/index.asp>.
45. Vargas MA, Bissette G, Owens MJ, Ehlers CL, Nemeroff CB. Effect of chronic ethanol and benzodiazepine treatment and withdrawal on corticotropin-releasing factor neural systems. *An. N. Y. Acad. Sciences* 1992, 654: 145-152.
46. Zelena D, Mergl Z, Makara GB. Glutamate agonists activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis through hypothalamic paraventricular nucleus but not through vasopressinergic neurons. *Brain Res* 2005; 1031: 185-193.