

На правах рукописи

ПАВЛОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У
ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ В ПРОЦЕССЕ
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ**

14.01.06 – «Психиатрия»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Людмила Николаевна Горобец**

Официальные оппоненты:

Галина Элевна Мазо – доктор медицинских наук, руководитель отделения эндокринологической психиатрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург.

Игорь Валентинович Олейчик – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», г. Москва.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «14» апреля 2020 г. в 15 часов 00 минут на заседании Диссертационного совета Д 208.024.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте: www.serbsky.ru.

Автореферат разослан «___» февраля 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И. Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. По данным научной литературы последних лет, одним из наиболее частых заболеваний тревожного спектра является паническое расстройство (ПР), диагностируемое у 8% пациентов (Kessler R.S. et al., 2012; Locke A.V. et al., 2015). К настоящему времени установлено, что одним из возможных нейроэндокринных механизмов развития ПР является избыточное накопление гормонов стресса, к которым относят кортизол и пролактин, а в практических исследованиях установлено значимое повышение уровня этих гормонов как у пациентов со спонтанными паническими атаками (ПА), так и экспериментально вызванными (McEwen B.C., 2000; Bandelow B. et al., 2000; Bailey J.E. et al., 2003; Zwanzger P. et al., 2003). Помимо этого, доказано, что эстрогены оказывают индуцирующее влияние на серотонинергическую систему и другие нейромедиаторы, участвующие в развитии реакции тревоги, что говорит о возможном значении изменений гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-оси) в патофизиологии ПР (Soares C.N. et al., 2003; Nomura M. et al., 2005).

Тем не менее, как в отечественной, так и в зарубежной литературе практически отсутствуют данные об изменении уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси, половых гормонов, а также метаболических показателей у пациентов с ПР, что обуславливает актуальность дальнейших исследований.

В настоящее время приоритет в терапии ПР отводится различным группам антидепрессантов (Мосолов С.Н., 2012; Bandelow B. et al., 2008; Zwanzger P. et al., 2016). Антидепрессанты, как и антипсихотики, вызывают гиперпролактинемию (ГП), что доказано для трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и некоторых препаратов двойного действия (Kim S., Park Y.M., 2013; Belli H. et al., 2013, Park Y.M., 2017; Suthar R., 2018). Установлено, что антидепрессанты изменяют уровень тиреоидных гормонов путем влияния на различные этапы их метаболизма (Gitlin M. et al., 2004; Eker S.S. et al., 2008; De Carvalho G.A. et al., 2009).

Терапия ТЦА и некоторыми СИОЗС приводит к увеличению уровня глюкозы, холестерина и объема талии (Khoza S., Barner J.C., 2011; Khoza S. et al., 2012; Hennings J.M. et al., 2012; Salvi V. et al., 2017)

Однако, несмотря на значительное количество исследований в данной области, частота развития и клинические проявления нейроэндокринных и метаболических побочных эффектов антидепрессантов с различным механизмом действия до сих пор неясны.

Цель исследования – установление закономерностей формирования нейроэндокринных и метаболических изменений у пациентов с ПР в процессе психофармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучение фоновых клиничко-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР.
2. Анализ динамики клиничко-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР при монотерапии ТЦА и СИОЗС в сравнении с сочетанной терапией антидепрессантом СИОЗС и традиционным антипсихотиком.
3. Оценка частоты развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении ТЦА и СИОЗС в сравнении с сочетанной терапией антидепрессантом СИОЗС и традиционным антипсихотиком.
4. Выявление потенциальных предикторов развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении ТЦА и СИОЗС.
5. Разработка рекомендаций по профилактике развития метаболических и нейроэндокринных нарушений у больных с ПР в процессе терапии ТЦА и СИОЗС.

Научная новизна исследования

Впервые проведено клиничко-биологическое исследование, позволяющее оценить состояние ГГТ и ГГГ систем, а также метаболических показателей у пациентов с ПР. Впервые проведен сравнительный анализ формирования метаболических и гормональных нарушений в процессе монотерапии антидепрессантами из групп

ТЦА и СИОЗС и комбинированной терапии антидепрессантом из группы СИОЗС в сочетании с традиционным антипсихотиком. Впервые осуществлен поиск потенциальных предикторов метаболических и гормональных нарушений, развивающихся в процессе психофармакотерапии ПР антидепрессантами из групп ТЦА и СИОЗС. Разработаны клинические рекомендации по профилактике развития метаболических и нейроэндокринных нарушений у больных с ПР в процессе терапии ТЦА и СИОЗС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют оценить роль ряда биохимических и гормональных изменений в патогенезе ПР, что способствует более своевременной и успешной диагностике и терапии данной психопатологии. Оценка риска развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении антидепрессантов различных групп дает возможность более тщательно подходить к выбору конкретного препарата исходя не только из клинической картины заболевания, но и с учетом метаболического и гормонального статуса пациента, в том числе у пациентов с сопутствующей эндокринной патологией. Полученные данные о развитии этих нарушений в процессе антидепрессивной терапии будут способствовать их минимизации и профилактике, тем самым улучшать комплаенс при терапии пациентов с ПР. Результаты работы могут быть использованы психонейроэндокринологами и врачами-психиатрами в амбулаторной и стационарной психиатрической практике.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику в работе отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, в работе психиатрического центра ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны России.

Публикации и апробация результатов исследования

Основные результаты работы были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, судебной психиатрии и принудительного лечения», пос. Мещерское Московской области, 7 сентября 2018; XIV Всероссийской Школе молодых психиатров «Суздаль-2019», Суздаль, 17-22 апреля 2019; на заседании Проблемного совета ФГБУ «НМИЦПН» им. В.П. Сербского» Минздрава России от 29 мая 2019; на Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств», Санкт-Петербург, 17-18 октября 2019. По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Апробация работы проведена на заседании Проблемного совета ФГБУ «НМИЦПН» им. В.П. Сербского» Минздрава России от 27.11.2019.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста и состоит из введения с обоснованием целей и задач исследования, 5 глав. Завершают работу заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 341 источник литературы, из них 54 – отечественных и 287 – иностранных. Диссертация содержит 7 таблиц и 13 рисунков, 2 клинических наблюдения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациенток с ПР повышенный фоновый уровень пролактина свидетельствует о снижении дофаминергической нейротрансмиссии и ее роли в патогенезе заболевания.
2. Монотерапия ПР кломипрамином и пароксетином, как и сочетанная терапия пароксетином и традиционным антипсихотиком, может приводить к развитию синдрома ГП.
3. Фоновая ГП у пациенток с ПР является предиктором дальнейшего увеличения уровня пролактина в процессе монотерапии кломипрамином и пароксетином.

4. Монотерапия ПР кломипрамином и пароксетином, так же часто, как и сочетанная терапия пароксетином и традиционным антипсихотиком может приводить к значимому усилению аппетита и увеличению массы тела.

5. Усиление аппетита через 2 недели от начала монотерапии ПР кломипрамином и пароксетином, так же, как и сочетанной терапии пароксетином и традиционным антипсихотиком, предрасполагает к увеличению массы тела в процессе дальнейшей терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом значимых различий в уровне гормональных и метаболических показателей у мужчин и женщин, зависимости уровня гипофизарных и половых гормонов у женщин от фазы менструального цикла и с целью сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. Объектом исследования являлись женщины с диагнозом ПР (F 41.0 по МКБ-10), проходившие амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России в период с 2014 г. по 2018 г.

По дизайну исследование являлось сравнительным, рандомизированным, открытым и состояло из трёх этапов.

На первом этапе проводилось обследование женщин в возрасте от 18 до 55 лет с диагнозом ПР. После проведения первичного обследования 65 пациенткам, удовлетворяющим критериям включения/исключения, было предложено принять дальнейшее участие в исследовании. Критерии включения в исследование: женский пол, соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагноза (F41.0) Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога); частота панических атак не менее 2-х эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: мужской пол, наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие беременности и

лактации; наличие галактореи; наличие нарушений менструального цикла; наличие предшествующей ПФТ в течение последнего полугодия.

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Первичное обследование включало в себя: клиническое обследование (сбор жалоб, определение психического, соматического, эндокринологического, гинекологического статуса пациенток, подробный сбор анамнестических данных путем выяснения сведений у обследуемых); психометрическое исследование на предмет наличия или отсутствия ПР и степени его тяжести с использованием шкалы тревоги Гамильтона (HARS) и шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS), исключение коморбидного депрессивного расстройства с помощью Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS); определение уровней содержания глюкозы, холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке (плазме) крови; определение уровня содержания гипофизарных – пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тиреотропный гормон (ТТГ), половых – эстрадиол, тестостерон и тиреоидных гормонов – свободный тироксин (Т4 св.) и свободный трийодтиронин (Т3 св.) в сыворотке (плазме) крови; антропометрическое исследование – измерение роста, обхвата талии (ОТ) и обхвата бедер (ОБ), массы тела; физикальное обследование – измерение артериального давления; ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и органов малого таза; магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, осмотр эндокринологом и гинекологом.

Отобранным для дальнейшего исследования пациенткам случайным образом назначалась ПФТ.

На втором этапе через 2 недели от начала ПФТ проводилось повторное клиническое и антропометрическое исследование.

На третьем этапе через 6 недель от начала ПФТ проводилось повторное клиническое, психометрическое, антропометрическое, лабораторное исследование, контроль АД, оценка изменения метаболических и гормональных показателей, внутригрупповой и межгрупповой сравнительный анализ данных показателей и их динамики, оценка эффективности терапии, анализ полученных результатов.

Для формализованной оценки клинического состояния пациенток врачом-исследователем заполнялась карта обследования больного психонейроэндокринологического профиля, разработанная в отделении психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клиничко-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. Изучение соматического и эндокринного статуса пациенток включало оценку по 36 основным симптомам различных эндокринных дисфункций, выраженность которых ранжировалась по балльной шкале.

Определение уровня содержания глюкозы проводилось гексокиназным методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США). Определение уровня содержания показателей липидного спектра крови проводилось энзиматическим методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США). Измерение уровня содержания гормонов в сыворотке (плазме) крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа, для этого использовался набор из двенадцати разборных восьмилучных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к тиреотропному гормону, свободному тироксину, свободному трийодтирону («Алкор Био», Россия), пролактину, эстрадиолу, ФСГ, ЛГ, тестостерону (ООО «Хема», Россия) и

иммуноферментный планшетный автоматический анализатор «Stat Fax 2100» («Awareness Technology, Inc, США).

УЗИ щитовидной железы и органов малого таза проводилось с использованием ультразвукового сканера «Mindray DC-8» (Китай). МРТ головного мозга проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа Achieva 1,5T (Philips, Голландия).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними (M) и средне-квадратическими отклонениями (s) только в случаях нормальных распределений либо медианами и квартилями (Me [Q₁; Q₃]) в случаях любых распределений. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману. Оценка взаимосвязей между различными показателями осуществлялась с помощью корреляционного анализа по Спирмену (r) с допустимой ошибкой $p=0,01$. В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговым уровнем статистической значимости считали 0,01. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,01; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Обследовано 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2\pm 8,4$) с диагнозом «Паническое расстройство», удовлетворяющих критериям включения/исключения. По длительности течения ПР пациенты распределились следующим образом: от 1 до 6 месяцев – 36,9%, от 6 месяцев до 1 года – 18,5%, от 1 года до 3 лет – 13,8%, от 3 до 5 лет – 10,8%, более 5 лет – 20%. При этом по поводу данного заболевания 89,2% пациенток впервые обратились за психиатрической помощью и госпитализированы в стационар, 7,8% – впервые обратились за амбулаторной психиатрической помощью, а 3,0% госпитализируются повторно. По результатам первичного антропометрического исследования рост пациенток составил $168,2\pm 6,8$ см, масса тела – 62,0 кг [56,0;

70,0], ИМТ – 22,6 кг/м² [20,0; 24,5]. Средний ОТ у пациенток – 68 см [60,0; 76,0], ОБ – 95,0 см [90,0; 99,0]. По результатам МРТ у 7,7% (N=5) пациенток обнаружены единичные очаги глиоза, у остальных пациенток патологических изменений головного мозга не выявлено. По результатам УЗИ органов малого таза у 10,8% (N=7) пациенток выявлен спаечный процесс малого таза, у 89,2% (N=58) – патологии не выявлено. Согласно гинекологическому статусу пациенток патологии не выявлено. Анамнестически пациентки не отмечали нарушений менструального цикла в течение последних 6 месяцев, каких-либо оперативных вмешательств на матке и придатках на протяжении жизни. По результатам УЗИ щитовидной железы увеличения или уменьшения ее размеров, изменений ткани железы, узловых образований не выявлено. При пальпации щитовидной железы врачом-эндокринологом у всех пациенток железа обычных размеров, симметричная, подвижная, безболезненная, ткань её не уплотнена.

После первичного обследования пациенткам случайным образом назначалась терапия кломипрамином, пароксетином, либо сочетанная терапия пароксетином и перициaziном. Таким образом, сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим показателям.

Первую группу составили 22 пациентки, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – 90±18,3 мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – 41,3±6,2 мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициaziном и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировалась от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – 13,1±4,8 мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – 49,5±8,8 мг). Все пациентки 1-й и 2-й групп в первые 2 недели терапии получали транквилизатор бензодиазепинового ряда – феназепам в дозе от 1 до 2 мг/сут (средняя суточная

доза $1,5 \pm 0,3$ мг), у пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам психометрического исследования в 1-й группе средний балл по шкале HARS до терапии – 31,0 [28,0; 35,0], по шкале ShARS – 60,5 [53,0; 73,0]. Во 2-й группе средний балл по шкале HARS до терапии – 27,0 [24,0; 31,0] по шкале ShARS – 51,0 [41,0; 67,0]. В 3-й группе сравнения средний балл по шкале HARS до терапии – 27,5 [25,0; 35,0], по шкале ShARS – 49,5 [39,5; 70,5].

Средний балл по шкалам HARS и ShARS значительно снизился ($p = 0,001$, критерий Вилкоксона) у пациенток как в двух основных группах, так и в группе сравнения. Общий балл по шкале ShARS через 6 недель терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения и составил 23,0 балла. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки), что не позволило выделить группы респондеров и нонреспондеров.

По результатам антропометрического исследования, в 1-й группе ОТ до терапии – $73,0 \pm 6,4$ см, через 2 недели терапии – $73,2 \pm 6,4$ см, через 6 недель терапии – $73,4 \pm 6,5$ см. Во 2-й группе ОТ до терапии – $73,6 \pm 5,7$ см, через 2 недели терапии – $73,7 \pm 5,8$ см, через 6 недель терапии – $73,8 \pm 5,9$ см. В 3-й группе ОТ до терапии – $72,4 \pm 6,1$ см, через 2 недели терапии – $72,5 \pm 6,2$ см, через 6 недель терапии – $72,7 \pm 6,2$ см.

Через 2 недели от начала терапии повышение массы тела до 1 кг отмечалось у 4,5% пациенток 1-й группы, 17,4% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 18,2% пациенток 1-й группы и у 5,0% пациенток 3-й группы, более 2 кг – у 5,0% пациенток 3-й группы. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток 1-й группы, 13,0 % пациенток 2-й группы и 15,0% пациенток 3-й группы, от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток 1-й группы, 8,7% – 2-й группы, 10,0% – 3-й группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток 1-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы (Рисунок 1).

Частота увеличения массы тела через 6 недель терапии оказалась статистически значимой (критерий Вилкоксона) в 1-й группе ($p = 0,003$) и в 3-й группе ($p = 0,005$).

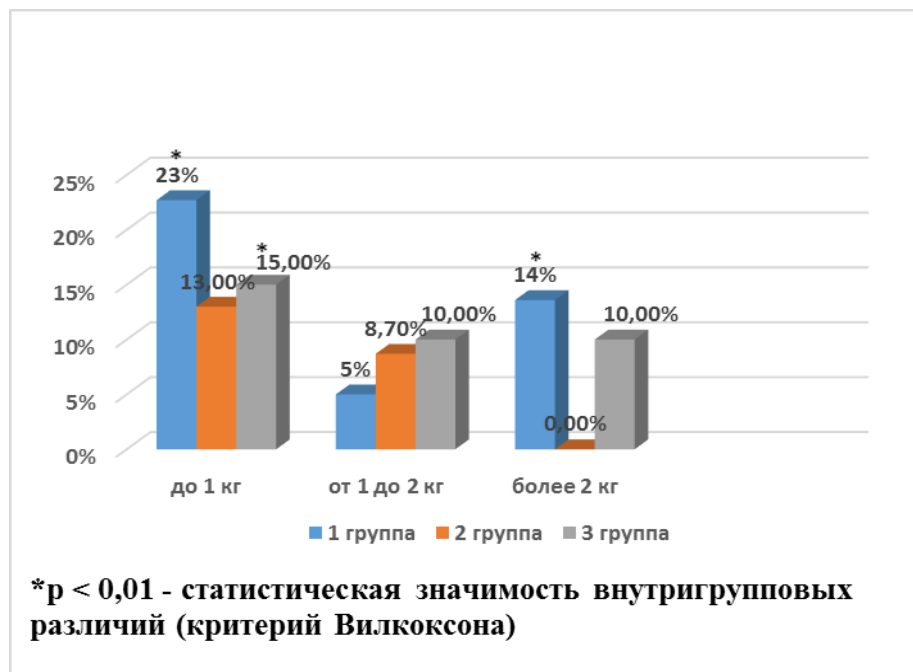


Рисунок 1 – Частота встречаемости увеличения массы тела через 6 недель от начала терапии

Лёгкое усиление аппетита, сопоставимое с субъективным ощущением чувства хорошего аппетита, при этом с незначительным увеличением количества потребляемой пищи и прежней частотой ее потребления отмечалось спустя 2 недели от начала терапии у 31,8% пациенток 1-й группы ($p = 0,003$), 17,4% пациенток 2-й группы ($p = 0,007$) и 30% ($p = 0,003$) пациенток 3-й группы. Умеренное усиление аппетита, которое сопровождалось заметным увеличением количества потребляемой пищи и частоты её приёма наблюдалось через 2 недели терапии лишь у 4,5% пациенток 1-й группы. Частота встречаемости усиления аппетита через 2 недели терапии была статистически значимой во всех группах пациенток ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона).

Через 6 недель терапии процент пациенток, отмечающих усиление аппетита увеличился во всех трех группах. Значимое легкое и умеренное усиление

аппетита отмечали соответственно 31,8% и 13,6% пациенток 1-й группы, 26% и 4,35% пациенток 2-й группы, 35% и 5% пациенток 3-й группы (Рисунок 2). Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой в 1-й ($p = 0,002$), во 2-й ($p = 0,0035$) и в 3-й ($p = 0,002$) группах пациенток (критерий Вилкоксона).

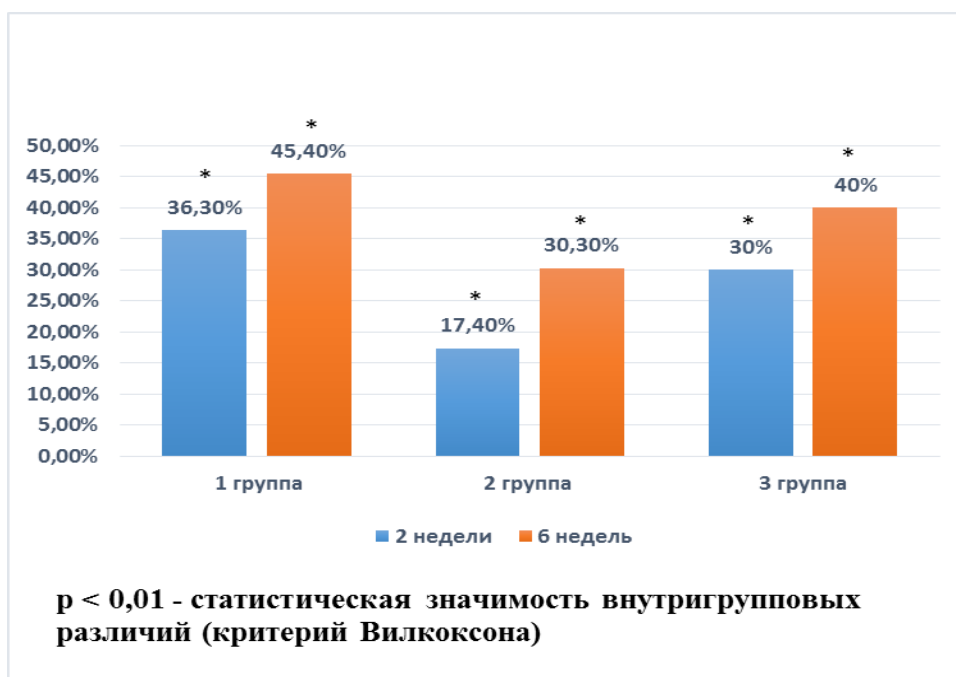


Рисунок 2. Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

В проведенном исследовании установлена положительная корреляционная связь ($r = 0,99$ при $p = 0,01$) между частотой усиления аппетита в группах в первые 2 недели терапии и последующей частотой встречаемости увеличения массы тела. Наибольший процент пациенток с усилением аппетита через 2 недели терапии и наибольший процент встречаемости увеличения массы тела через 6 недель терапии отмечались в 1 группе – 36,3% и 40,8% соответственно, в 3 группе усиление аппетита через 2 недели отмечали 30,0% пациенток, а прибавку массы тела через 6 недель терапии – 35,0% пациенток, наименьший процент усиления аппетита через 2 недели наблюдался во 2 группе пациенток – 17,4%, как и процент увеличения массы тела через 6 недель – 21,7%.

Уровень глюкозы и показателей липидного спектра крови не выходил за референсный интервал и существенно не изменился в процессе терапии, статистически значимых изменений не выявлено.

При оценке уровня пролактина, средний фоновый уровень пролактина в 1-й группе составлял $785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л, во 2-й группе – $821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л и превышал референсный интервал у 59,09% (N=13) и 47,83% (N=11) пациенток в каждой группе соответственно. В 3-й группе сравнения уровень пролактина до начала терапии составил $851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л и превышал норму у 40% пациентов (N=8). До начала терапии пациентки двух основных групп и группы сравнения не отмечали клинических симптомов гиперпролактинемии (ГП), несмотря на лабораторно диагностированный повышенный уровень пролактина.

Через 6 недель терапии у пациентов 1-й группы средний уровень пролактина повысился – $821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л, однако превышал норму у меньшего количества пациентов, чем до начала терапии – у 50% (N=11). При этом из 11 человек у 36,4% (N=8) уровень пролактина превышал норму до терапии ($1102,5 \pm 224,7$ мМЕ/л) и еще более повысился в процессе терапии ($1492,2 \pm 325,0$ мМЕ/л), а у 13,6% пациенток (N=3) с фоновым нормальным значением пролактина развилась ГП к 6-й неделе терапии. У 22,7% пациенток (N=5) с фоновой ГП уровень пролактина нормализовался через 6 недель. У пациенток 2-й группы средний уровень пролактина в результате терапии, напротив, незначительно снизился – $808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л и выходил за верхнюю границу нормы у 39,13% пациенток (N=9). Из них у 30,4% (N=7) отмечалась фоновая ГП ($1127,0 \pm 448,0$ мМЕ/л), которая возросла через 6 недель терапии ($1521,0 \pm 545,8$ мМЕ/л), а у 8,7% (N=2) уровень пролактина до терапии не выходил за пределы нормы. У 8,7% (N=2) с фоновой ГП уровень пролактина снизился до нормы в процессе терапии. В 3-й группе средний уровень пролактина ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) статистически значимо повысился ($p = 0,005$, критерий Вилкоксона), а число пациенток с ГП возросло до 75% (N=15). Из 15 пациенток лишь у 30% (N=6) повышенный уровень пролактина отмечался и до терапии ($1042,0 \pm 283,5$ мМЕ/л), а к 6-й неделе терапии его значения возросли ($2054,5 \pm 731,0$ мМЕ/л), у остальных

45% (N=9) фоновый уровень пролактина не превышал норму. У 10% пациенток (N=2) из 3-й группы изначально высокий уровень пролактина снизился до нормы.

Согласно полученным результатам, у 49,2% (N=32) обследованных пациенток до начала ПФТ выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений. Стоит отметить, что ни одна из пациенток до терапии не отмечала клинических проявлений диагностированной ГП. Процент пациенток с повышенным уровнем пролактина снизился в двух основных группах в результате 6-недельной терапии кломипрамином и пароксетином, однако у большинства пациенток с фоновой ГП, как видно на Рисунке 3, уровень пролактина значительно повысился в 1-й ($p = 0,005$), 2-й ($p = 0,005$) и 3-й ($p = 0,001$) группах пациенток (критерий Вилкоксона) и развились клинические проявления ГП.

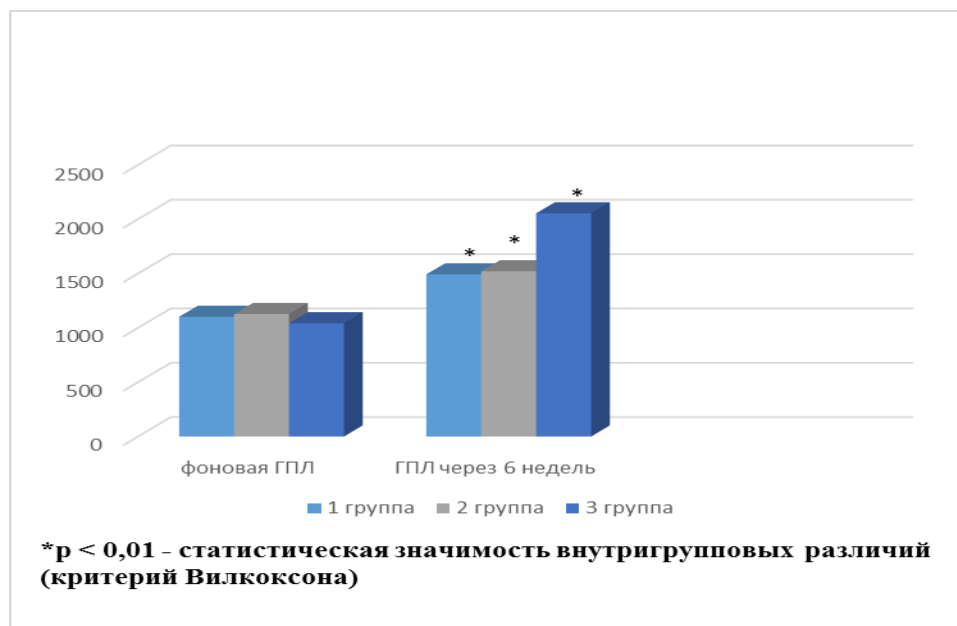


Рисунок 3. Изменение уровня пролактина (мМЕ/л) у пациенток с фоновой ГП.

Через 2 недели терапии проявления галактореи в виде капельных выделений из сосков при надавливании на молочные железы отмечались у 4,35% пациенток из 2-й группы, у 45% пациенток из 3-й группы и не наблюдались у пациенток 1-й группы. Спустя 6 недель терапии процент развития галактореи в 1-й и 2-й группах остался прежним (0% и 4,35% соответственно), однако в 3-й группе проявления

галактореи отмечались у значимо большего ($p = 0,0004$, критерий Фридмана) количества пациентов – у 65%.

При оценке через 2 недели терапии задержка менструации отсутствовала у пациенток 1-й и 2-й групп и отмечалась у 15,0% пациенток 3-й группы. По прошествии 6 недель задержку менструации до 1 месяца отмечали 9,0% пациенток 1-й группы, 8,6% пациенток 2-й группы и 20% пациенток из 3-й группы. Отсутствие менструации от 1 до 2 месяцев не наблюдалось у пациенток 1-й и 2-й групп, а в 3-й группе отмечалось у 5,0% пациенток. Данные изменения не достигали уровня статистической значимости.

Через 2 недели терапии олигменорею – сокращение длительности менструации до 2-3 дней отметили 21,7% пациенток 2-й группы и 10,0% пациенток 3-й группы. К 6-й неделе терапии количество пациенток, отмечавших олигоменорею увеличилось (выявлена статистическая тенденция значимости внутригрупповых различий по критерию Фридмана) и стало практически равным во 2-й – 26,1% ($p = 0,03878$) и в 3-й – 25,0% ($p = 0,02237$) группах. У пациенток 1-й группы данная симптоматика отсутствовала.

Клинические проявления ГП отмечались в 1-й и 2-й группах только у пациенток, фоновый уровень пролактина которых превышал норму до терапии и затем еще более повысился в процессе терапии. У пациенток 3-й группы симптомы ГП развились как среди пациенток с фоновым повышенным уровнем пролактина, так и у пациенток с изначально нормальными значениями пролактина. Установлена положительная корреляционная связь между частотой фоновой ГП и частотой ГП через 6 недель терапии в группах пациенток, получающих антидепрессанты ($r = 1,0$ при $p = 0,01$).

Средние уровни половых гормонов в группах до начала терапии имели следующие значения: в 1 группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,6] нмоль/л, ФСГ 5,4 [3,6; 9,9] МЕ/л, ЛГ 9,2 [5,2; 12,1] МЕ/л, тестостерон 3,9 [1,2; 7,5] нмоль/л; во 2 группе – эстрадиол – 0,29 [0,1; 0,5] нмоль/л, ФСГ 5,9 [2,3; 7,3] МЕ/л, ЛГ 8,0 [5,0; 22,2] МЕ/л, тестостерон 3,6 [2,0; 16,7] нмоль/л; в 3 группе – эстрадиол – 0,3 [0,1; 0,7]

нмоль/л, ФСГ 6,0 [4,7; 11,8] МЕ/л, ЛГ 10,9 [5,9; 14,2] МЕ/л, тестостерон 3,0 [1,3; 4,0] нмоль/л.

Данные о частоте встречаемости повышенного уровня эстрадиола и тестостерона до терапии и через 6 недель терапии отражены на Рисунке 4.

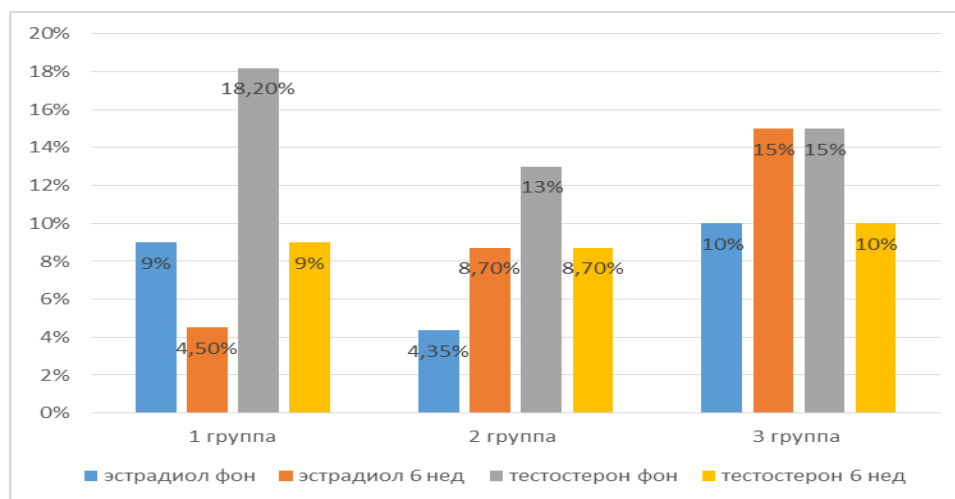


Рисунок 4. Частота встречаемости повышенного уровня эстрадиола и тестостерона до терапии и через 6 недель терапии.

Уровни гормонов спустя 6 недель терапии не претерпевали значимых статистических изменений, однако средний уровень эстрадиола и тестостерона снизился в пределах референсного интервала во всех трех группах.

При изучении гормонов ГГТ-оси, их фоновый уровень в 1-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,8$ МЕ, Т4 св. – $15,3 \pm 3,1$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,4$ нмоль/л. Во 2-й группе: ТТГ – $1,7 \pm 0,9$ МЕ, Т4 св. – $15,1 \pm 2,9$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,4$ нмоль/л. В 3-й группе: ТТГ – $1,9 \pm 1,0$ МЕ, Т4 св. – $14,7 \pm 2,6$ пмоль/л, Т3 св. – $1,6 \pm 0,3$ нмоль/л. Фоновый уровень ТТГ не выходил за пределы референсных значений у пациенток 1-й группы, превышал норму у 4,35% пациенток 2-й группы и у 10,0% пациенток 3-й группы. Уровень Т4 св. не выходил за пределы референсных значений во всех трех группах пациенток. Уровень Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, во 2-й и 3-й группах его значения не выходили за интервал нормы.

Через 6 недель от начала терапии средний уровень гормонов незначительно изменился во всех трех группах в пределах референсного интервала. В 1-й группе:

ТТГ – $1,6 \pm 0,7$ МЕ, Т4 св. – $15,4 \pm 3,6$ пмоль/л, Т3 св. – $1,3 \pm 0,3$ нмоль/л. Во 2-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,8$ МЕ, Т4 св. – $15,9 \pm 3,2$ пмоль/л, Т3 св. – $1,4 \pm 0,3$ нмоль/л. В 3-й группе: ТТГ – $1,5 \pm 0,6$ МЕ, Т4 св. – $14,2 \pm 3,3$ пмоль/л, Т3 св. – $1,5 \pm 0,3$ нмоль/л.

Уровень ТТГ через 6 недель терапии не превышал референсные значения во всех группах. Значения Т4 св. выходили за нижнюю границу нормы у 15,0% пациенток 3-й группы. Уровень Т3 св. был ниже нормы у 4,55% пациенток 1-й группы, у 4,35% пациенток 2-й группы и оставался в пределах нормы у пациенток 3-й группы.

Статистически значимых внутригрупповых различий изменений уровня тиреоидных гормонов не выявлено. При сравнении изменения уровня гормонов ГТТ-оси в группах наблюдалась статистическая тенденция значимости различий (критерий Манна-Уитни) изменений уровня ТТГ между 1-й и 3-й группами ($p=0,04$) и 2-й и 3-й группами ($p=0,03$), а также уровня Т3 св. между 1-й и 3-й группами ($p=0,02$). Выявленные изменения уровня гормонов ГТТ-оси не сопровождались клиническими симптомами дисфункции щитовидной железы.

ВЫВОДЫ

1. При изучении фоновых клинико-эндокринных, гормональных и биохимических показателей у женщин с ПР установлены следующие особенности:

а) у 49,2% обследованных пациенток с ПР выявлена фоновая бессимптомная ГП, что свидетельствует о сниженной нейротрансмиссии дофамина и уменьшении его ингибирующего влияния на секрецию пролактина;

б) у пациенток с ПР фоновые уровни половых и тиреоидных гормонов, а также уровни глюкозы и показатели липидного спектра крови находились в пределах референсных значений.

2. Анализ динамики клинико-эндокринных, антропометрических, гормональных и биохимических показателей у пациентов с ПР при монотерапии кломипрамином и пароксетином в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном показал следующее:

а) терапия всеми изученными препаратами приводит к значимому ($p < 0,01$) усилению аппетита и повышению массы тела как через 2 недели, так и через 6 недель от начала терапии;

б) не было выявлено наличия обязательного критерия МС (ОТ более 80 см), а также отсутствовали значимые изменения уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови, что свидетельствует об отсутствии риска развития МС в процессе краткосрочной терапии изученными препаратами;

в) у пациенток, получающих монотерапию кломипрамином и пароксетином средний уровень пролактина через 6 недель терапии не претерпевал значимых изменений, а у пациенток, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициaziном он значимо ($p = 0,005$) повышался;

г) средний уровень эстрадиола и тестостерона через 6 недель терапии по сравнению с фоновым снижался в пределах нормативных значений у пациенток как в основных группах, так и в группе сравнения, однако данные изменения не носили характер статистической значимости;

д) средние уровни гормонов ГГТ-оси изменялись в пределах референсного интервала и не сопровождалась клиническими симптомами дисфункции щитовидной железы.

3. При оценке частоты развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при применении кломипрамина и пароксетина в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном установлено:

а) терапия изученными препаратами приводит к значимому усилению аппетита и увеличению массы тела, при этом наиболее часто (45,4% и 40,8% соответственно) данные нарушения развивались при монотерапии кломипрамином, наименее часто (30,3% и 21,7% соответственно) – при монотерапии пароксетином.

б) монотерапия кломипрамином и пароксетином реже приводит к развитию синдрома ГП (50% и 39,1% соответственно) в сравнении с сочетанной терапией пароксетином и перициaziном (75%).

в) ГП, развившаяся в процессе монотерапии изученными антидепрессантами сопровождалась клиническими проявлениями в виде задержки менструации (для кломипрамина и пароксетина), галактореи и олигоменореи (для пароксетина) у пациенток с повышенным фоновым уровнем пролактина.

4. При изучении потенциальных предикторов развития метаболических и нейроэндокринных нарушений при терапии изученными препаратами установлено:

а) повышение частоты встречаемости повышения массы тела через 6 недель терапии непосредственно связано с частотой встречаемости усиления аппетита через 2 недели от начала терапии изученными препаратами ($r = 0,99$ при $p = 0,01$).

б) наличие фоновой ГП у пациенток с ПР приводит к дальнейшему увеличению уровня пролактина при монотерапии кломипрамином и пароксетином ($r = 1,0$ при $p = 0,01$)

5. На основании результатов проведенного исследования можно рекомендовать:

а) пациенткам с диагностированным ПР целесообразно проведение анализа уровня пролактина в крови с целью лабораторного подтверждения диагноза и дальнейшего выбора антидепрессанта в зависимости от фонового уровня пролактина;

б) у пациенток с диагностированным ПР в первые две недели от начала терапии кломипрамином, пароксетином, либо сочетанной терапии одним из этих антидепрессантов и традиционным антипсихотиком необходимо контролировать пищевое поведение и обращать внимание на возможное усиление аппетита, приводящее к увеличению массы тела в процессе терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Нейроэндокринные нарушения, ассоциированные с терапией антидепрессантами // **Психическое здоровье**. 2016. № 6. С. 53–59.

2. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Метаболические нарушения, связанные с применением антидепрессантов // **Психиатрия и**

психофармакотерапия (Журнал им. П.Б. Ганнушкина). 2016. Т. 18, № 6. С. 37–40.

3. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Нейроэндокринные аспекты патогенеза и психофармакотерапии панического расстройства // **Психиатрия.** 2016. Т. 72, № 4. С. 55–69.

4. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Влияние антидепрессантов на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось (ГГТ) // **Материалы научно-практической конференции «Многопрофильный госпиталь. Современные достижения и перспективы развития».** Подольск, 2016. С. 283–284.

5. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Гиперпролактинемия, вызванная приемом антидепрессантов // **Материалы научно-практической конференции «Многопрофильный госпиталь. Современные достижения и перспективы развития».** Подольск, 2016. С. 285–286.

6. Павлова Т. А., Доровских И. В., Горобец Л. Н. Риск развития метаболического синдрома и сахарного диабета при терапии антидепрессантами // **Материалы научно-практической конференции «Многопрофильный госпиталь. Современные достижения и перспективы развития».** Подольск, 2016. С. 287–288.

7. Павлова Т. А., Доровских И. В. Риск развития нейроэндокринных и метаболических нарушений в процессе антидепрессивной терапии // **Материалы научно-практической конференции, посвященной 125-летию со дня образования «Психиатрической больницы № 2 им. В.И. Яковенко» «Актуальные вопросы психиатрии, судебной психиатрии и принудительного лечения».** Московская область, пос. Мещерское, 7 сентября 2018 г. С. 116–118.

8. Pavlova T. A., Dorovskih I. V., Gorobets L. N. Dynamics of level of prolactin in the course of psychopharmacotherapy of panic disorder // **Abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry.** Warsaw, Poland, 6–9 April 2019. Vol. 56, suppl.1. P. 456.

9. Павлова Т. А., Доровских И. В. Изменение уровня тиреоидных гормонов у женщин с паническим расстройством при терапии антидепрессантами //

Сборник тезисов XIV Всероссийской школы молодых психиатров «Суздаль-2019». Суздаль, 17–22 апреля 2019 г. С. 239–242.

10. Павлова Т. А., Горобец Л. Н., Доровских И. В., Маджанова Е. Р. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициaziном // **Современная терапия психических расстройств**. 2019. № 2. С. 9–16.

11. Павлова Т. А., Горобец Л. Н., Доровских И. В., Маджанова Е. Р. Метаболические показатели у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициaziном // **Социальная и клиническая психиатрия**. 2019. Т. 29, № 3. С. 11–18.

12. Павлова Т. А., Горобец Л. Н., Доровских И. В. Гормональные и метаболические изменения в процессе терапии панического расстройства антидепрессантами // Материалы Международного конгресса «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств». Санкт-Петербург, 17–18 октября 2019 г. С. 46.