

Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином с перициaziном

Т.А. Павлова¹, Л.Н. Горобец², И.В. Доровских¹, Е.Р. Маджанова¹

¹ ФГКУ «1586-й военный клинический госпиталь» Минобороны России, Московская обл., Подольск, Россия

² ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» – филиал «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Актуальность. Небольшое количество исследований, доказывающих повышение уровня пролактина у пациентов с паническим расстройством (ПР), обуславливает необходимость дальнейшего изучения его динамики при данном заболевании. Все чаще встречающиеся в научной литературе сообщения о развитии гиперпролактинемии (ГП) на фоне приема антидепрессантов диктуют необходимость исследования изменения уровня пролактина в процессе терапии антидепрессантами различных групп.

Цель исследования – оценка динамики уровня пролактина у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициaziном (сравнительное открытое рандомизированное исследование).

Материалы и методы. У 45 пациенток-женщин с ПР в процессе монотерапии кломипрамином и пароксетином исследовали динамику уровня пролактина. Группу сравнения составили 20 пациенток, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициaziном. Гормональные показатели определяли до начала и через 6 недель терапии.

Результаты. Фоновый уровень пролактина превышал верхнюю границу референсного интервала у 50,09 % женщин в 1-й группе пациенток, получающих кломипрамин ($785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л), у 47,83 % во 2-й группе пациенток, получающих пароксетин ($821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л), и у 40 % пациенток 3-й группы сравнения ($851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л). Через 6 недель от начала терапии в 1-й группе уровень пролактина незначительно повысился ($821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л), однако превышал норму у 50 % пациенток, как и до начала терапии. Во 2-й группе уровень пролактина незначительно снизился ($808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л) и превышал верхнюю границу нормы у 39,13 % пациенток. В группе сравнения процент пациенток со значениями уровня пролактина выше нормы повысился ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) до 75 % случаев. Проявления галактореи через 6 недель не отмечались в 1-й группе, наблюдались у 4,35 % пациенток 2-й группы и у 65 % пациенток 3-й группы. Задержку менструации к 6 неделе терапии отмечали небольшое количество пациенток 1-й группы (5,8 %) и 2-й группы (6,67 %) и значимо больший процент (26 %) пациенток из 3-й группы; олигоменорея наблюдалась у 26,6 % пациенток во 2-й группе и у 26,3 % пациенток в 3-й группе.

Выводы. В среднем у 50 % обследованных пациенток с ПР выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений, что может как свидетельствовать о роли повышения уровня пролактина в развитии реакции тревоги, так и являться следствием стресс-индуцированной секреции пролактина. Терапия кломипрамином и пароксетином спустя 6 недель от начала лечения не приводила к значимому повышению уровня пролактина и развитию выраженной лекарственной ГП, тем не менее наблюдались редкие клинические проявления ГП – галакторея, олигоменорея и задержка менструации. Сочетанная терапия пароксетином и перициaziном по сравнению с монотерапией кломипрамином и пароксетином привела к значимому повышению уровня пролактина и более частому развитию симптомов ГП. Проведенное исследование не обнаружило различий в эффективности терапии в группах, а аугментация антипсихотиком привела лишь к кратковременному купированию тревоги, но в то же время к развитию ГП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паническое расстройство, пролактин, кломипрамин, пароксетин, перициазин.

КОНТАКТ: pava-6@yandex.ru

Введение

Паническое расстройство (ПР) – одно из наиболее распространенных тревожных расстройств, частота его развития в популяции, по данным ряда авторов, достигает 8 % [1, 2]. Согласно современным научным представлениям, причины развития ПР представляют собой совокупность целого ряда факторов, среди которых основное значение имеют преморбидно-личностные особенности пациента, психогенные воздействия, нарушения нейробиохимических и нейроэндокринных процессов. Последние, в свою очередь, остаются наименее изученными факторами, играющими роль в возникновении и раз-

витии ПР. Наиболее известной физиологической реакцией организма на влияние стрессовых факторов является так называемый общий адаптационный синдром (Н. Selye, 1936) [3], представляющий собой активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-ось) и выделение в кровеносное русло адренотропного гормона (АКТГ) и кортизола. В стрессовой для организма ситуации активируется симпатический отдел вегетативной нервной системы, а также ГГА-оси, с чем связывают постепенное формирование реакции тревоги ожидания [4]. Помимо АКТГ во время стресса аденогипофиз секретирует еще один гормон – пролактин, который, по всей вероятности, также является одним из гормонов

стресса [5]. По современным литературным данным, пролактин оказывает влияние на иммунную систему [6], а его метаболические эффекты не ограничиваются влиянием на репродуктивную функцию. Пролактин спонтанно секретируется вне гипофиза – молочными железами, плацентой, маткой, простатой, нейронами головного мозга, иммунной системой, в которых также осуществляются его различные эндокринные эффекты. В результате воздействия стрессовых факторов развивается иммуномодулирующий эффект пролактина, который уменьшает отрицательное влияние повышенного уровня глюкокортикоидов, в частности, снижает индукцию апоптоза лимфоцитов в результате действия различных механизмов. В ряде экспериментальных исследований, подтверждающих влияние пролактина на иммунный ответ, грызуны находились под воздействием определенного стресса, что совпадает с гипотезой о стресс-индуцированной секреции пролактина в различных тканях [7–10].

Избыточное накопление гормонов стресса занимает важное место в патофизиологии ПР. Так, в ряде исследований установлено изменение уровня гипофизарных гормонов у пациентов как со спонтанными, так и с экспериментально вызванными паническими атаками [11, 12]. В одном из таких исследований зарегистрирован повышенный уровень кортизола в слюне у пациентов во время спонтанно развившегося панического приступа [12]. В экспериментальных работах с применением ряда веществ, вызывающих панические атаки, таких как лактат натрия, 5 %- и 35 %-ный диоксид углерода, холецистокинин-4, выявлено увеличение уровня АКТГ, кортизола и пролактина выше референсных значений [13–16]. В одном из исследований при оценке уровня пролактина у пациентов с ПР различной степени тяжести проводили нагрузочную пробу с L-ДОФА. У пациентов с умеренной и тяжелой степенью расстройства установлен более высокий уровень базальной секреции пролактина по сравнению с контрольной группой здоровых участников, в то время как у пациентов с легкой степенью расстройства уровень базальной секреции пролактина занимал промежуточное значение между уровнем у пациентов с его тяжелыми формами и участников группы контроля [17].

В настоящее время в психофармакотерапии ПР одними из важнейших условий являются хорошая лекарственная переносимость и высокий уровень комплаенса пациентов, в связи с чем все чаще применяются современные антидепрессанты [18]. Согласно последним зарубежным рекомендациям, к препаратам первой линии терапии ПР относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), при применении которых доказана высокая клиническая эффективность и минимальный процент побочных эффектов [19]. Отечественные авторы также уделяют большое внимание антидепрессантам в терапии ПР, считая основой лечения препараты из группы СИОЗС, которые на начальном этапе терапии следует сочетать с быстродействующими бензодиазепинами [18, 20–25].

В последнее время в литературе все чаще встречаются сообщения о повышении уровня пролактина

при применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) и СИОЗС [26]. Серотонин является модулятором высвобождения пролактина, воздействуя через паравентрикулярное ядро, которое содержит постсинаптические серотониновые рецепторы подтипа 5-НТ1А, 5-НТ2, 5-НТ2С и 5-НТ3 [27–29]. Помимо этого в ряде исследований доказано, что влияние серотонина на секрецию пролактина происходит также через центральные рецепторы 5-НТ1С/2 [28]. Другим механизмом воздействия серотонина на уровень пролактина является стимуляция ГАМК-ергических нейронов, расположенных рядом с дофаминовыми клетками тубероинфундибулярной зоны, имеющими серотониновые рецепторы 5-НТ1А. Такая стимуляция приводит к снижению ингибирования пролактина дофамином, способствуя повышению его уровня [27].

При терапии кломипрамином пациентами в дозировках от 150 до 300 мг/сут в течение месяца выявлено увеличение уровня пролактина в 2 раза, а при внутривенном введении триптофана эффект подъема уровня пролактина существенно увеличивался у пациентов, получающих амитриптилин, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [30–32]. При исследовании кломипрамина уровень пролактина не выходил за пределы нормальных значений, однако он увеличивался и превышал нормальные значения у пациентов, получающих кломипрамин, при внутривенном введении L-триптофана, чего не наблюдалось у пациентов, получавших плацебо [33]. Согласно другим исследованиям, частота развития лекарственной гиперпролактинемии (ГП) при применении кломипрамина достигает 10 % [34].

По ряду литературных данных, галакторея как один из основных симптомов ГП развивается в 8 раз чаще у женщин, получающих СИОЗС, по сравнению с пациентами, принимающими антидепрессанты других групп [35]. Было проведено несколько ретроспективных исследований, оценивающих влияние СИОЗС на уровень пролактина. Egberts A.C. et. al. (1997) выполнили анализ с целью оценки различий риска развития галактореи у пациенток, принимающих различные антидепрессанты. За десятилетний период было 38 сообщений о развитии лекарственной галактореи, из которых 15 приписывались использованию антидепрессантов. Уровень пролактина был клинически значимо повышен у 5 пациенток, в то время как у остальных, несмотря на повышение, оставался в пределах нормы. У всех пациенток данный симптом редуцировался при снижении дозировки антидепрессанта либо его отмене, при этом существовала явная связь между использованием препарата и возникшей галактореей. ГП наблюдалась у 4 из 42 женщин, принимающих СИОЗС амбулаторно с целью лечения депрессивного расстройства в течение 16 месяцев [36]. В другом ретроспективном исследовании среди женщин, принимающих СИОЗС, не выявлено связи между приемом препаратов и изменением уровня пролактина, однако наблюдалось статистически значимое увеличение уровня пролактина у пациенток, имеющих избыточную массу тела и принимающих СИОЗС, по сравнению с женщинами, страдающими ожирением, но не принимающими

антидепрессанты [37]. Остается неясным, как изменение уровня пролактина при использовании антидепрессантов связано с наличием ожирения, хотя в ряде работ сообщалось о снижении их эффективности среди пациентов с избыточной массой тела [38–41].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, которые позволят оценить динамику уровня пролактина у пациентов с тревожными расстройствами и роль этих гормональных изменений в патофизиологии данной психической патологии. Несмотря на широкое клиническое использование антидепрессантов, остается не до конца изученной проблема развития лекарственной ГП при применении конкретных препаратов из различных групп.

Цель исследования – оценка динамики уровня пролактина у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициaziном.

Материалы и методы исследования

С учетом значимых различий в уровне половых гормонов у мужчин и женщин зависимости уровня пролактина у женщин от фазы менструального цикла и с целью сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. Нами обследовано 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$) с диагнозом «паническое расстройство», проходивших амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586-й Военный клинический госпиталь» Минобороны России.

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 эпизодов в неделю; возраст от 18 до 55 лет. 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 психофармакотерапии в течение последнего полугодия. У всех пациенток получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 24/3 от 2018 г.).

По дизайну исследование было сравнительным, рандомизированным, открытым. Основные методы исследования: клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический, психометрический, биохимический и клиничко-статистический.

На первом этапе до начала психофармакотерапии на каждую из пациенток заполняли карту обследования больного психозендокринологического профиля, разработанную в отделе психонейроэндокринологии

МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России и содержащую анамнестические, социально-демографические, клиничко-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовали шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [42] в исследование включали пациенток, набравших не более 13 баллов (отсутствие депрессивного расстройства и легкое депрессивное расстройство) по данной шкале.

Пациенткам случайным способом назначали кломипрамин, пароксетин либо сочетанную терапию пароксетином и перициaziном. Несмотря на отсутствие в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях применения перициазина при ПР, мы сочли возможным его назначение согласно одному из показаний, указанному в официальной инструкции по применению, в качестве дополнительного лекарственного средства для краткосрочного лечения тревожных состояний.

Таким образом сформировались три группы больных. Все группы были сопоставимы по клиничко-демографическим и клиническим показателям (см. таблицу).

Две основные группы составили пациентки, получающие монотерапию кломипрамином и пароксетином, третью группу сравнения – пациентки, принимающие сочетанную терапию пароксетином и перициaziном. В первые 14 дней от начала терапии до развития первых признаков клинического эффекта основной терапии допускалось назначение бензодиазепиновых транквилизаторов с целью купирования выраженной тревожно-фобической симптоматики и достижения лучшего комплаенса.

Первую группу составили 22 пациентки, средний возраст – $34,0 \pm 9,1$ лет, которым проводилась монотерапия ТЦА (кломипрамином) в дозировке от 75 до 150 мг/сут (средняя суточная доза – $90 \pm 18,3$ мг). Во вторую группу вошли 23 пациентки, средний возраст – $32,6 \pm 8,1$ лет, получающие монотерапию СИОЗС (пароксетином) в дозе от 30 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $41,3 \pm 6,2$ мг). Третью группу сравнения составили 20 пациенток, средний возраст – $39,6 \pm 6,3$ лет, получающие сочетанную терапию антисихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициaziном и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировалась от 7 до 30 мг/сут (средняя суточная доза – $13,1 \pm 4,8$ мг), а пароксетина – от 40 до 60 мг/сут (средняя суточная доза – $49,5 \pm 8,8$ мг).

Всем пациенткам с фоновыми значениями уровня пролактина выше нормы до начала терапии была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Среди пациенток, которым проведена МРТ, у 18,2 % из 1-й группы и 4,35 % из 2-й группы обнаружены единичные очаги глиоза, у обследованных пациенток из 3-й группы патологических изменений головного мозга не выявлено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проведено всем пациенткам, у небольшого количества пациенток выявлен спаечный процесс малого таза: 15 % – 1-я группа, 9 % – 2-я группа,

Таблица. Сопоставимость групп по основным клинико-демографическим и клиническим показателям

Показатель	Монотерапия кломипрамином	Монотерапия пароксетином	Сочетанная терапия пароксетином и перициaziном
Возраст, лет	31,0 ± 9,1	32,6 ± 8,1	39,5 ± 6,3
Образование, %:			
учащаяся	9,09	0	5
среднее	4,55	0	10
среднее специальное	13,64	21,74	25
высшее	72,73	78,25	60
Семейное положение, %:			
замужем	72,73	69,57	85
не замужем	23,23	30,43	15
Наличие работы, %:			
работает	77,27	82,61	60
не работает	22,73	17,39	40
Лечение, %:			
амбулаторное	90,91	91,30	95
стационарное	9,09	8,70	5
Длительность заболевания, %:			
от 1 до 6 мес.	36,36	52,17	20
от 6 мес. до 1 года	13,64	17,39	25
от 1 года до 3 лет	13,64	8,70	20
от 3 до 5 лет	13,64	8,70	10
более 5 лет	22,73	13,04	25
Средний балл по HARS до начала терапии	31,3 ± 5,8	28,1 ± 5,7	29,1 ± 6,1
Средний балл по ShARS до начала терапии	62,8 ± 14,4	53,2 ± 13,3	54,8 ± 18,3

8,7 % – 3-я группа. Таким образом, с помощью инструментальных методов исследования у всех пациенток исключено возможное наличие гормонально активных опухолей гипофиза, патологических образований матки и яичников.

Измерение уровня содержания пролактина в сыворотке крови проводилось до начала психофармакотерапии (1-й этап) и спустя 6 недель от начала психофармакотерапии (2-й этап). Определение уровня содержания пролактина в сыворотке (плазме) крови проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Для этого были использованы набор из двенадцати разборных восьмилучных стрипов с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к пролактину (ООО «Хема», Россия) и иммуноферментный планшетный автоматический анализатор Stat Fax 2100 (Awareness Technology, Inc., США). Референсные значения уровня пролактина: для женщин в зависимости от фазы менструального цикла – 60–600 мМЕ/л в фолликулярной фазе, 120–900 мМЕ/л в лютеиновой фазе.

Уровень тревоги оценивался до начала терапии и через 6 недель от начала терапии с помощью шкалы тревоги Гамильтона (HARS) [43] и шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS) [44]. Критерием эффективности терапии являлось снижение суммарного бала по сравнению с начальным не менее 50 % по шкале HARS, снижение суммарного балла до 20 и ниже по шкале ShARS.

Сравнительный анализ исследуемых признаков проводили как между группами, так и внутри каждой группы. Статистический анализ данных выполня-

ли с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применяли непараметрический тест Манна – Уитни, для сравнения связанных групп (оценка динамики признаков) – тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридману. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием теста хи-квадрат (при ненулевых ожидаемых частотах) и (в случае четырехпольных таблиц) двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). В целях минимизации проблемы множественных сравнений пороговый уровень статистической значимости принимали равным 0,001. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,001; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Результаты исследования

По результатам исследования в 1-й группе средний балл по шкалам HARS и ShARS составил 31,3 ± 5,8 и 62,8 ± 14,4 балла для каждой шкалы соответственно; во 2-й группе – 28,1 ± 5,7 и 53,2 ± 13,3 балла, в 3-й группе – 9,1 ± 6,1 и 54,8 ± 18,3 балла. К концу 6-й недели терапии в 1-й группе средний балл снизился до 4,0 ± 1,9 по шкале HARS и до 6,5 ± 3,8 по шкале ShARS; во 2-й группе – до 3,3 ± 1,9 и 5,2 ± 3,7 балла для каждой шкалы соответственно, в 3-й группе – до 4,0 ± 2,8 и 8,4 ± 5,2 балла. Общий балл по шкале ShARS на фоне терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из 3-й группы сравнения. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS

у 100 % пациенток, по шкале ShARS у 98,5 % (64 пациентки). В первые две недели от начала терапии все пациентки из 1-й и 2-й групп дополнительно получали феназепам от 1 до 2 мг/сут. У пациенток 3-й группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Согласно полученным данным, фоновый уровень пролактина в 1-й группе ($785,5 \pm 312,1$ мМЕ/л) и 2-й группе ($821,4 \pm 469,3$ мМЕ/л) превышал референсный интервал у 59,09 % (13 человек) и 47,83 % (11 человек) в каждой группе соответственно. В 3-й группе сравнения уровень пролактина до начала терапии ($851,1 \pm 366,4$ мМЕ/л) превышал норму у 40 % пациентов (8 человек). Через 6 недель терапии у пациенток 1-й группы уровень пролактина повысился ($821,9 \pm 391,3$ мМЕ/л), однако превышал норму у меньшего количества пациенток, чем до начала терапии – у 50 % (11 человек). У пациентов 2-й группы уровень пролактина, напротив, незначительно снизился ($808,0 \pm 624,2$ мМЕ/л) и выходил за верхнюю границу нормы лишь у 39,13 % пациентов (9 человек). Процент пациенток со значениями уровня пролактина выше нормы ($1571,5 \pm 834,1$ мМЕ/л) повысился в 3-й группе до 75 % (15 человек). Статистически значимых межгрупповых различий показателей фонового уровня пролактина и его значений через 6 недель от начала терапии не выявлено. Однако установлена статистическая тенденция к различиям по уровню пролактина у пациенток 3-й группы по сравнению с 1-й ($p = 0,006$) и 2-й ($p = 0,005$) группами (критерий Манна – Уитни). Динамика уровня пролактина в исследуемых группах отражена на рис. 1.

Оценка клинических признаков ГП проводилась через 2 недели и через 6 недель терапии и включала в себя регистрацию следующих симптомов: развитие галактореи, задержка менструации и олигоменорея. 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. Как видно на рис. 2, спустя 6 недель 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 значительно большего ($p = 0,00004$, критерий Фридмана) количества пациенток – у 65 % (см. рис. 2). Выявлена статистически значимая тенденция к различиям по данному симптому (двухсторонний ТКФ) между 1-й и 3-й группами ($p = 0,00038$), 2-й и 3-й группами ($p = 0,00271$) через 2 недели терапии и через 6 недель терапии ($p = 0,00000$ и $p = 0,00003$ соответственно).

При оценке через 2 недели терапии задержка менструации отсутствовала у пациенток 1-й и 2-й групп и отмечалась у 15,79 % пациенток 3-й группы. По прошествии 6 недель задержку менструации до 1 месяца отмечали 5,8 % пациенток 1-й группы, 6,67 % пациенток 2-й группы и 21 % пациенток 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 5,26 % пациенток.

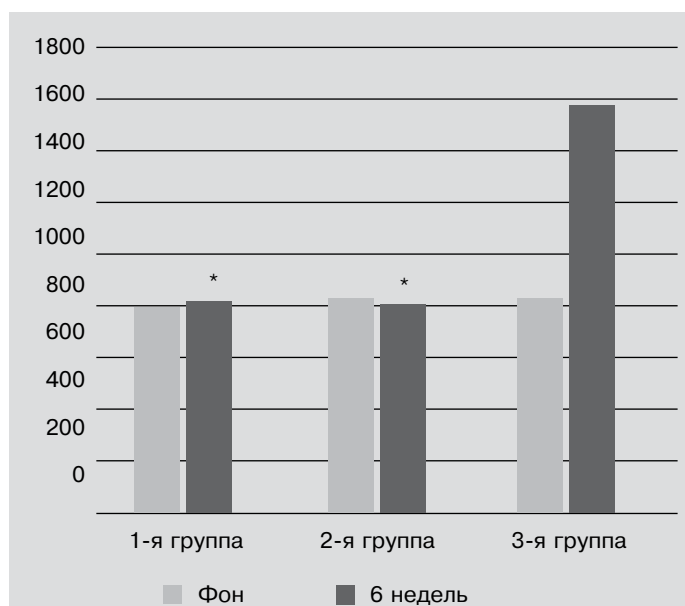


Рисунок 1. Динамика уровня пролактина в исследуемых группах

* $p = 0,001-0,050$ – статическая тенденция межгрупповых различий показателей у пациенток 1-й и 2-й групп и 3-й группы сравнения (критерий Манна – Уитни)

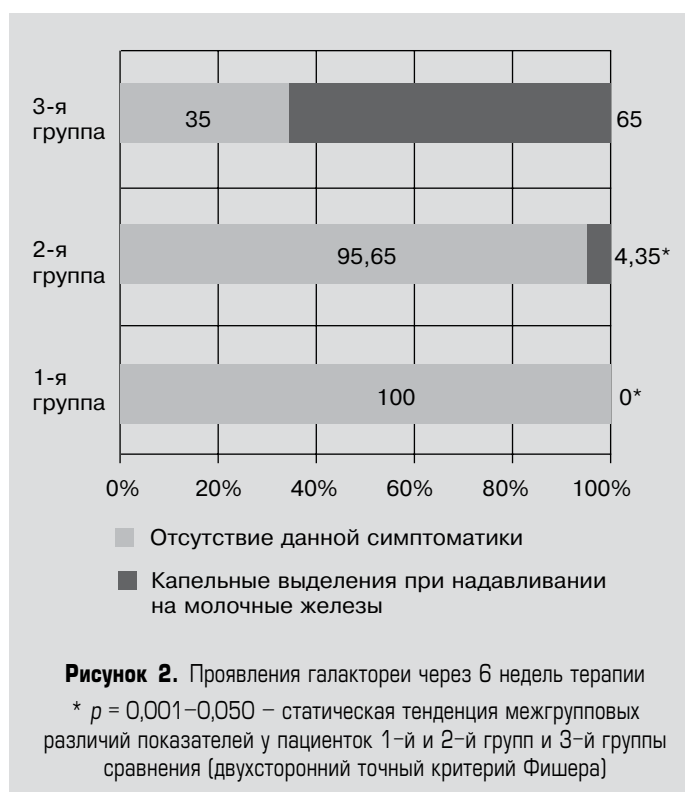


Рисунок 2. Проявления галактореи через 6 недель терапии

* $p = 0,001-0,050$ – статическая тенденция межгрупповых различий показателей у пациенток 1-й и 2-й групп и 3-й группы сравнения (двухсторонний точный критерий Фишера)

Через 2 недели терапии сокращение длительности менструации до 2–3 дней отметили 20 % пациенток 2-й группы и 10,53 % пациенток 3-й группы. К 6-й неделе терапии количество пациенток, отмечавших олигоменорею, увеличилось и стало равным во 2-й группе – 26,6 % ($p = 0,03878$) и в 3-й – 26,3 % ($p = 0,02237$) группах. У пациенток 1-й группы данная симптоматика отсутствовала.

Обсуждение

Согласно полученным в ходе исследования результатам, в среднем у 50 % обследованных пациентов с ПР выявлено повышение фонового уровня пролактина выше референсных значений, при этом у всех пациентов исключена возможная нейроэндокринная и гинекологическая патология путем проведенных инструментальных методов исследования. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные литературы [13–16] и позволяют предположить, что пролактин является одним из гормонов стресса, а повышение его уровня играет определенную роль в развитии реакции тревоги. Повышенный уровень пролактина у пациентов с ПР может также являться следствием нарушений дофаминергической системы и в целом нейроэндокринного баланса, что ранее предполагали авторы в других исследованиях [17]. В то же время, повышение уровня пролактина может служить подтверждением гипотезы о его стресс-индуцированной секреции [6].

Психотерапия оказалась эффективна у 100 % пациентов, таким образом все пациенты являлись респондерами, что не позволило выявить какую-либо зависимость между фоновым уровнем пролактина и последующей эффективностью терапии. Значимых различий по содержанию пролактина в крови между группами пациентов, получавших кломипрамин и пароксетин, через 6 недель терапии не выявлено. В группе пациентов, получавших кломипрамин, уровень пролактина незначительно повысился, при этом процент пациентов, у которых его значения превышали норму, в целом не изменился по сравнению с фоновыми показателями. Для группы пациентов, принимавших пароксетин, напротив, было характерно снижение уровня пролактина и уменьшение процента пациентов, у которых значения пролактина выходили за верхнюю границу нормы. Несмотря на то что монотерапия кломипрамином и пароксетином не способствовала значимому повышению уровня пролактина, тем не менее, в обеих группах пациентов наблюдались клинические проявления ГП, такие как галакторея (менее 5 % для пароксетина), задержка менструации не более 1 месяца (около 6 % для кломипрамина и пароксетина) и олигоменорея (более 26 % для пароксетина).

В целом приведенные результаты подтверждают литературные сообщения о достаточно редком развитии ГП, связанной с приемом антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС. В то же время, согласно ряду проведенных ранее зарубежных исследований, повышенный уровень пролактина наиболее часто отмечался во время приема пациентами кломипрамина и амитриптилина [30–34], что не совпадает с полученными нами данными. Результаты монотерапии пароксетином также противоречивы и опровергают результаты ряда работ, в которых выявлено увеличение уровня пролактина при приеме СИОЗС [26, 36], в то же время подтверждая сообщения о возможном развитии галактореи, связанной с их приемом, при нормальных значениях пролактина [35]. Поскольку галакторея является единственным патогномич-

ным симптомом ГП, можно предположить, что для исследованных пациентов даже незначительное повышение уровня пролактина, в том числе и в пределах референсных значений с учетом их большого разброса от 60 до 900 мМЕ/л, привело к развитию данной симптоматики. Таким образом, исходя из результатов, полученных для кломипрамина и пароксетина, применение данных препаратов не приводит к развитию ГП, однако развитие галактореи и нарушений менструального цикла у женщин не всегда коррелирует с уровнем пролактина в крови, а редкие клинические проявления ГП наблюдались при применении препаратов из обеих групп.

Установлена статистически значимая тенденция различий в изменении уровня пролактина спустя 6 недель терапии между группами пациентов, которым проводили монотерапию антидепрессантами, и группой сравнения, пациенты которой получали сочетанную терапию антидепрессантом (пароксетином) и традиционным антипсихотиком первого поколения (перидиазином). В этой группе через 6 недель терапии уровень пролактина повысился, а количество пациентов со значениями пролактина, выходящими за пределы референсного интервала, возросло с 40 до 75 %. Учитывая эти данные, развитие ГП в группе сравнения можно связать с действием перидиазина, который, как и другие препараты из группы фенотиазинов, вызывает повышение уровня пролактина [45].

Кроме того, проведенное исследование не обнаружило различий в эффективности терапии в группах, а аугментация антипсихотика привела лишь к кратковременному купированию тревоги, но в то же время к развитию ГП.

Необходимо учитывать, что проведенное исследование касалось изучения уровня лишь одного из гипофизарных гормонов и не затрагивало изучение других гипоталамо-гипофизарных осей, что, безусловно, недостаточно для полного представления о нейроэндокринном фоне у пациентов с ПР. Помимо этого ограничениями данной работы можно считать отсутствие плацебо-контроля и слепой оценки по психометрическим шкалам, относительно небольшую выборку пациентов, включение в исследование пациентов только женского пола, длительность исследования не более 6 недель, а также изучение только по одному препарату из групп ТЦА и СИОЗС, что не позволяет сделать однозначный вывод о частоте развития ГП при их применении и в полной мере сравнить данные группы препаратов.

Учитывая приведенные ограничения, выполненное исследование показывает необходимость дальнейшего изучения гормонального фона у пациентов с ПР и другими тревожными расстройствами с целью установления возможного вклада нейроэндокринных изменений в формирование реакции ответа организма на стресс и развития этих заболеваний. Развитие лекарственной ГП при применении антидепрессантов требует проведения более длительных исследований и изучения ряда других препаратов из группы СИОЗС, а также их сравнения с антидепрессантами двойного механизма действия.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Барлоу Д. Клиническое руководство по психическим расстройствам. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2010. – 912 с.
- Kessler R.C., Petukhova M., Sampson N.A. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States // *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 21, No. 3. – P. 169–184.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents // *Nature*. – 1936. – Vol. 138. – P. 32.
- Mason J.W. A historical review of stress // *Journal of Human Stress*. – 1975. – Vol. 1. – P. 6–12.
- Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 1999. – Vol. 20. – P. 1–48.
- Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А. и др. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – № 1. – С. 14–19.
- Hiestand P.C., Mekler P., Nordmann R. et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1986. – Vol. 83. – P. 2599–2603.
- Bernton E.W., Meltzer M.S., Holaday J.W. Suppression of macrophage activation and lymphocyte function in hypoprolactinemic mice // *Science*. – 1988. – Vol. 239. – P. 401–404.
- Woody M.A., Welniak L.A., Richards S. Use of neuroendo-crine hormones to promote reconstitution after bone marrow transplantation // *Neuroimmunomodulation*. – 1999. – Vol. 6. – P. 69–80.
- Nagy E., Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function // *Br J Haematol*. – 1989. – Vol. 71. – P. 457–462.
- McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Research*. – 2000. – Vol. 886. – P. 172–189.
- Wedekind D., Bandelow B., Brooks A. et al. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder // *Journal of Neural Transmission*. – 2000. – Vol. 107. – P. 831–837.
- Hollander E., Liebowitz M.R., Cohen B. et al. Cortisol and sodium lactate-induced panic // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – P. 181–191.
- Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L. et al. Does the brain noradrenergic network mediate the effects of the CO₂ challenge? // *Journal of Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – P. 252–259.
- Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 22. – P. 251–256.
- Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C. et al. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 979–984.
- Хасанова Д.Р., Вагасова Г.Р., Житкова Ю.В. и др. Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести // *Неврологический вестник*. – 2004. – Т. 36, вып. 1–2. – С. 53–58.
- Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psichicheskix rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – С. 653–657.
- American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder. – ed. 2. – Washington: APA, 2009.
- Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия // *Российский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, вып. 4. – С. 328–332.
- Мосолов С.Н., Смуглевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М.: ЗАО "Издательство БИНОМ", 2002. – С. 451–468.
- Мосолов С.Н., Смуглевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // *Качественная клиническая практика*. – 2001. – № 2. – С. 3–16.
- Доровских И.В., Жидюк А.А., Заковряшин А.С. и др. Опыт применения пароксетина в амбулаторной практике при тревожно-фобических расстройствах // *Военно-медицинский журнал*. – 2003. – Т. 324, № 8. – С. 57.
- Доровских И.В., Заковряшин А.С., Мальцев Г.Ю. Оптимальный алгоритм амбулаторной терапии тревожно-фобических расстройств // *Военно-медицинский журнал*. – 2007. – Т. 328, № 5. – С. 46–48.
- Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В. и др. Алгоритм биологической терапии панического расстройства // *Современная терапия психических расстройств*. – 2017. – № 3. – С. 33–43.
- Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.
- Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29, No. 5. – P. 833–846.
- Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q., Bethea C.L. et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 133, No. 2. – P. 661–667.
- Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // *Neuroendocrinology*. – 1992. – Vol. 55, No. 3. – P. 336–343.
- Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1988. – Vol. 145, No. 3. – P. 358–360.
- Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J. et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Advances in biochemical psychopharmacology*. – 1982. – Vol. 32. – P. 303–316.
- Barlou D. Klinicheskoe rukovodstvo po psichicheskim rasstrojstvam. – 3-e izd. – SPb.: Piter, 2010. – 912 s.
- Kessler R.C., Petukhova M., Sampson N.A. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States // *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 21, No. 3. – P. 169–184.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents // *Nature*. – 1936. – Vol. 138. – P. 32.
- Mason J.W. A historical review of stress // *Journal of Human Stress*. – 1975. – Vol. 1. – P. 6–12.
- Van de Kar L.D., Blair M.L. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 1999. – Vol. 20. – P. 1–48.
- Popova E.V., Tin'kov A.A., Nikonorov A.A. i dr. Vliyaniye prolaktina na immunitet pri stresse // *Immunopatologiya, allergologiya, infektsiologiya*. – 2016. – № 1. – S. 14–19.
- Hiestand P.C., Mekler P., Nordmann R. et al. Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1986. – Vol. 83. – P. 2599–2603.
- Bernton E.W., Meltzer M.S., Holaday J.W. Suppression of macrophage activation and lymphocyte function in hypoprolactinemic mice // *Science*. – 1988. – Vol. 239. – P. 401–404.
- Woody M.A., Welniak L.A., Richards S. Use of neuroendo-crine hormones to promote reconstitution after bone marrow transplantation // *Neuroimmunomodulation*. – 1999. – Vol. 6. – P. 69–80.
- Nagy E., Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function // *Br J Haematol*. – 1989. – Vol. 71. – P. 457–462.
- McEwen B.S. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance // *Brain Research*. – 2000. – Vol. 886. – P. 172–189.
- Wedekind D., Bandelow B., Brooks A. et al. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder // *Journal of Neural Transmission*. – 2000. – Vol. 107. – P. 831–837.
- Hollander E., Liebowitz M.R., Cohen B. et al. Cortisol and sodium lactate-induced panic // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – P. 181–191.
- Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L. et al. Does the brain noradrenergic network mediate the effects of the CO₂ challenge? // *Journal of Psychopharmacology*. – 2003. – Vol. 17. – P. 252–259.
- Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R. Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 22. – P. 251–256.
- Zwanzger P., Eser D., Aicher S., Schüle C. et al. Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 979–984.
- Xasanova D.R., Vagapova G.R., Zhitkova Yu.V. i dr. Nekotory'e osobennosti sekrecii prolaktina u bol'ny'x s panicheskimi atakami razlichnoj tyazhesti // *Nevrologicheskij vestnik*. – 2004. – T. 36, vy'p. 1–2. – S. 53–58.
- Mosolov S.N. Biologicheskie metody` terapii psichicheskix rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. – M.: Social'no-politicheskaya my`sl', 2012. – S. 653–657.
- American Psychiatric Association: Treatment of Patients with Panic Disorder. – ed. 2. – Washington: APA, 2009.
- Bobrov A.E. Trevozhny'e rasstrojstva: ix sistematika, diagnostika i farmakoterapiya // *Rossiyskij medicinskij zhurnal*. – 2006. – T. 14, vy'p. 4. – S. 328–332.
- Mosolov S.N., Smulevich A.B., Nulter Yu.L. i dr. Novy'e dostizheniya v terapii psichicheskix zabolevanij. – M.: ZAO "Izdatel'stvo BINOM", 2002. – S. 451–468.
- Mosolov S.N., Smulevich A.B., Nulter Yu.L. i dr. Mul'ticentrovoye issledovanie e`ffektivnosti i perenosimosti paroksetina (paksil) pri lechenii panicheskogo rasstrojstva // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. – 2001. – № 2. – S. 3–16.
- Dorovskix I.V., Zhizdyuk A.A., Zakovryashin A.S. i dr. Opyt` primeneniya paroksetina v ambulatornoj praktike pri trevozhno-fobicheskix rasstrojstvax // *Voenno-medicinskij zhurnal*. – 2003. – T. 324, № 8. – S. 57.
- Dorovskix I.V., Zakovryashin A.S., Mal'cev G.Yu. Optimal'ny'j algoritm ambulatornoj terapii trevozhno-fobicheskix rasstrojstv // *Voenno-medicinskij zhurnal*. – 2007. – T. 328, № 5. – S. 46–48.
- Potantin S.S., Beburishvili A.A., Gantman M.V. i dr. Algoritm biologicheskoy terapii panicheskogo rasstrojstva // *Sovremennaya terapiya psichicheskix rasstrojstv*. – 2017. – № 3. – S. 33–43.
- Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.
- Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 29, No. 5. – P. 833–846.
- Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q., Bethea C.L. et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 133, No. 2. – P. 661–667.
- Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // *Neuroendocrinology*. – 1992. – Vol. 55, No. 3. – P. 336–343.
- Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // *American Journal of Psychiatry*. – 1988. – Vol. 145, No. 3. – P. 358–360.
- Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J. et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Advances in biochemical psychopharmacology*. – 1982. – Vol. 32. – P. 303–316.

32. Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine // Archives of General Psychiatry. – 1984. – Vol. 41, No. 4. – P. 359–365.
33. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // Psychopharmacology. – 1986. – Vol. 89, No. 1. – P. 131–133.
34. Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc> (accessed 2010, May 6).
35. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use // British Journal of Clinical Pharmacology. – 1997. – Vol. 44, No. 3. – P. 277–281.
36. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 12. – e82749.
37. Reeves K.W., Okereke O.I., Qian J. et al. Antidepressant use and circulating prolactin levels // Cancer Causes Control. – 2016. – Vol. 27, No. 7. – P. 853–861.
38. Kloiber S., Ising M., Reppermund S. et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression // Biol Psychiatry. – 2007. – Vol. 62. – P. 321–326.
39. Lin C.H., Chen C.C., Wong J. et al. Both body weight and BMI predicts improvement in symptom and functioning for patients with major depressive disorder // Journal of affective disorders. – 2014. – Vol. 161. – P. 123–126.
40. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project // Journal of affective disorders. – 2009. – Vol. 118. – P. 147–154.
41. Papakostas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al. Obesity among outpatients with major depressive disorder // Int J Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 8. – P. 59–63.
42. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br J Med Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
44. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // Int J Psychiat Med. – 1983. – Vol. 12. – P. 243–266.
45. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. – М.: Медпрактика-М, 2007. – С. 27–40.
32. Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E. Serotonin function and mechanism of action of antidepressant treatment: effects of amitriptyline and desipramine // Archives of General Psychiatry. – 1984. – Vol. 41, No. 4. – P. 359–365.
33. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // Psychopharmacology. – 1986. – Vol. 89, No. 1. – P. 131–133.
34. Electronic Medicines Compendium. Anafranil capsules: summary of product characteristics [online]. Available at: <http://medicines.org.uk/emc> (accessed 2010, May 6).
35. Egberts A.C., Meyboom R.H., De Koning F.H. et al. Non-puerperal lactation associated with antidepressant drug use // British Journal of Clinical Pharmacology. – 1997. – Vol. 44, No. 3. – P. 277–281.
36. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 12. – e82749.
37. Reeves K.W., Okereke O.I., Qian J. et al. Antidepressant use and circulating prolactin levels // Cancer Causes Control. – 2016. – Vol. 27, No. 7. – P. 853–861.
38. Kloiber S., Ising M., Reppermund S. et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression // Biol Psychiatry. – 2007. – Vol. 62. – P. 321–326.
39. Lin C.H., Chen C.C., Wong J. et al. Both body weight and BMI predicts improvement in symptom and functioning for patients with major depressive disorder // Journal of affective disorders. – 2014. – Vol. 161. – P. 123–126.
40. Uher R., Mors O., Hauser J. et al. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project // Journal of affective disorders. – 2009. – Vol. 118. – P. 147–154.
41. Papakostas G.I., Petersen T., Iosifescu D.V. et al. Obesity among outpatients with major depressive disorder // Int J Neuropsychopharmacol. – 2005. – Vol. 8. – P. 59–63.
42. Hamilton M. A rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
43. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br J Med Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
44. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // Int J Psychiat Med. – 1983. – Vol. 12. – P. 243–266.
45. Gorobecz L.N. Neiroe`ndokrinn`e disfunkcii i neirolepticheskaya terapiya. – M.: Medpraktika-M, 2007. – S. 27–40.

Changes in the Level of Prolactin in the Blood of Patients with Panic Disorder with Monotherapy with Paroxetine, Clomipramine and Combined Therapy with Paroxetine with Periciazine

T.A. Pavlova¹, L.N. Gorobets¹, I.V. Dorovskikh¹, E.R. Madzhanova¹

¹ FSCI "1586 military clinical hospital" of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Podolsk, Russia

² Moscow Institute of Psychiatry – branch of FGBU "SMRCNP named by V.P. Serbsky" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Actuality. A small number of studies proving an increase in the level of prolactin in patients with panic disorder (PD) necessitates further study of its dynamics in this disease. Increasingly common in the scientific literature reports on the development of hyperprolactinemia (HP) against the background of taking antidepressants dictate the need to study changes in the level of prolactin in the treatment of antidepressants of different groups.

Aim of the study. The aim of the study was to assess the dynamics of prolactin levels in patients with PD during monotherapy with clomipramine or paroxetine in comparison with combined therapy with paroxetine and periciazine (comparative open randomized study).

Materials and methods. In 45 patients with PD in the course of monotherapy clomipramine and paroxetine investigated dynamics of level of prolactin. The group of comparison was made by 20 patients receiving the combined therapy paroxetine and periciazine. Hormonal indicators defined prior to therapy, in 6 weeks of therapy.

Results. The background level of prolactin exceeded the upper limit of the reference interval in 50,09% of patients in group 1 receiving clomipramine ($785,5 \pm 312,1$ mME/l), in 47,83 % of patients in group 2 receiving paroxetine ($821,4 \pm 469,3$ mME/l) and in 40 % of patients in group 3 ($851,1 \pm 366,4$ mME/l). After 6 weeks from the start of therapy in group 1, the level of prolactin slightly increased ($821,9 \pm 391,3$ mME/l), but exceeded the norm in 50 % of patients, as before the start of therapy. In group 2, prolactin levels decreased slightly ($808,0 \pm 624,2$ mME/l) and exceeded the upper limit of normal in 39,13 % of patients. In the comparison group, the percentage of patients with values of prolactin levels above normal increased ($1571,5 \pm 834,1$ mME/l) to 75 % of cases. Manifestations of galactorrhea after 6 weeks were not observed in group 1, were observed in 4,35 % of patients in group 2 and 65 % of patients in group 3. Menstrual delay by 6 weeks of therapy was observed in a small number of patients of group 1 (5,8 %) and group 2 (6,67 %) and a significantly higher percentage (26 %) of patients from group 3; oligomenorrhea was observed in 26,6 % of patients in group 2 and 26,3 % of patients in group 3.

Conclusion. On average, 50 % of the examined patients with PD showed an increase in the background level of prolactin above the reference values, which may indicate both the role of increasing the level of prolactin in the development of the anxiety reaction, and be a consequence of stress-induced secretion of prolactin. Therapy with clomipramine and paroxetine after 6 weeks from the start of treatment did not lead to a significant increase in the level of prolactin and the development of severe drug HP, however, there were rare clinical manifestations of HP – galactorrhea, oligomenorrhea and menstruation delay. Combined therapy with paroxetine and periciazine compared with monotherapy with clomipramine and paroxetine led to a significant increase in prolactin levels and more frequent development of symptoms of HP. The study found no differences in the effectiveness of therapy in the groups, and the augmentation with antipsychotics led only to a short-term relief of anxiety, but at the same time to the development of HP.

KEY WORDS: panic disorder; therapy; prolactin; clomipramine; paroxetine; periciazine.

CONTACT: pava-6@yandex.ru