

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ, КЛОМИПРАМИНОМ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ С ПЕРИЦИАЗИНОМ

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

¹ ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ

² Московский научно-исследовательский психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

К настоящему времени значительно участилось использование антидепрессантов в терапии различных психических заболеваний, в связи с чем возрос исследовательский интерес к метаболическим нарушениям, связанным с их применением. Антидепрессанты влияют на метаболизм глюкозы, что чаще всего объясняется значительным увеличением массы тела при их длительном применении и в итоге приводит к появлению инсулинорезистентности [7, 18, 31, 38]. У ряда пациентов, принимающих антидепрессанты, уровень глюкозы повышен до начала терапии и, соответственно, они имеют более высокий риск развития диабета II типа, что затрудняет выделение непосредственного негативного воздействия антидепрессивных препаратов [8, 29].

По результатам исследования «Whitehall», из 640 человек, заболевших сахарным диабетом за 18-летний период, 7% принимали различные антидепрессанты, при этом наблюдалась устойчивая связь между началом приема препарата и дебютом диабета [25].

В ряде других исследований доказано, что СИОЗС ухудшают гликемический профиль у пациентов с сахарным диабетом [22, 37], в то время как ТЦА приводят к гипергликемии даже у соматически здоровых людей [14, 23].

В зарубежном научном обзоре, основанном на изучении историй болезни пациентов, получавших антидепрессанты из трех различных групп – кломипрамин, пароксетин и миртазапин, описано повышение уровня глюкозы у всех пациентов, при этом в половине случаев уровень глюкозы превышал нормальные значения. Гипергликемия была выявлена между 3-й неделей и 5-ю месяцами от начала приема антидепрессантов, при этом самый высокий зарегистрированный уровень глюкозы в крови составил 25,5 ммоль/л и нормализовался

во всех случаях в течение недели после отмены терапии [23].

В финском исследовании с участием пациентов, отобранных по специальной базе и принимавших различные антидепрессанты, не было выявлено связи между применением препаратов и изменением уровня глюкозы, однако обнаружена значимая корреляция между использованием антидепрессантов и увеличением уровня триглицеридов, объема талии и систолического артериального давления [33].

В другом исследовании у 461 пациента, принимающих СИОЗС, оценивался риск развития сахарного диабета и изменение составляющих метаболического синдрома [34]. У 28% пациентов диагностирован сахарный диабет II типа, при этом распространенность диабета составила 3,8% у пациентов, получавших пароксетин, 2,1% – циталопрам, 2,3% – другие СИОЗС. Помимо этого, использование антидепрессантов было значимо связано с развитием ожирения и гиперхолестеринемии ($p=0,05$).

В группе из 165 958 пациентов с диагностированным депрессивным расстройством и получающих антидепрессанты, у 2 243 участников развился сахарный диабет, при этом диагноз диабета считался подтвержденным у пациентов, получивших по крайней мере один рецепт на лекарственный препарат против диабета, имеющих запись о соответствующем диагнозе в амбулаторной карте, либо повышенным уровнем гликированного гемоглобина [6]. По сравнению с участниками, не получавшими антидепрессанты в течение двух последних лет до установления диагноза диабета, долгосрочный прием антидепрессантов, в особенности ТЦА и СИОЗС, в течение 24 месяцев в суточных дозах от средних терапевтических до высоких коррелировал с повышенным риском развития диабета, а более короткий срок терапии

или меньшие дозы препаратов не оказывали аналогичного эффекта.

В исследовании профессиональных работников в Финляндии принимали участие 851 человек с диагностированным за четырехлетний период наблюдения сахарным диабетом, в результате чего установлено, что риск заболевания диабетом увеличивался в 2 раза у пациентов, принимавших антидепрессанты [26], а по результатам более позднего аналогичного исследования, среди 493 человек с диагностированным диабетом прием антидепрессантов отмечался в 2 раза чаще, чем у 2 450 здоровых участников [27].

Приведенный анализ данных 2391 пациента с депрессией различной степени тяжести, принимавших антидепрессанты [12], показал, что у 1 037 пациентов развился диабет. В результате многовариантной корректировки терапии установлено, что сочетанное применение ТЦА и СИОЗС существенно увеличивает риск возникновения диабета по сравнению с монотерапией препаратом одной из этих групп, а различий в риске развития диабета между пациентами, получающими монотерапию, не выявлено.

В одном из ретроспективных исследований проводилось сравнение пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами, либо бензодиазепинами [24]. После начала приема антидепрессантов у 6,6% респондентов развился сахарный диабет II типа, при этом риск развития диабета у участников, принимавших антидепрессанты, был на 58% выше по сравнению с пациентами, получавшими бензодиазепины, а наиболее значимая связь наблюдалась при приеме ТЦА, СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Тем не менее, в нескольких исследованиях применение антидепрессантов не приводило к увеличению риска развития сахарного диабета. Согласно полученным данным, уровень глюкозы при их длительном применении не выходил за пределы нормальных значений [10, 13, 36]. Несмотря на это, последний мета-анализ исследований в данной области, проведенный в 2017 году [35], подтвердил результаты предыдущих мета-анализов [9, 42], в которых сообщалось об увеличении риска развития сахарного диабета в 1,5 раза у пациентов, принимающих антидепрессанты.

Приведенный обзор данных научной литературы показал, что терапия антидепрессантами, в особенности из групп ТЦА и СИОЗС, в ряде случаев приводит к повышению уровня глюкозы и развитию сахарного диабета. Несмотря на это, помимо уровня гликемии, остается малоизученной динамика других метаболических показателей, в частности массы тела и показателей липидного спектра, у пациентов, принимающих антидепрессанты данных групп.

Цель исследования – оценка изменения массы тела, обхвата талии и бедер, уровня глюкозы и пока-

зателей липидного спектра крови у пациентов с ПР в процессе монотерапии кломипрамином или пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициaziном.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 65 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $35,2 \pm 8,4$), получавшие амбулаторное и стационарное лечение в психиатрическом центре ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России. С учетом значимых различий метаболических показателей и их нормы у мужчин и женщин, а также с целью наибольшей сопоставимости лабораторных данных в исследование включались пациенты только женского пола. В исследование вошли пациентки с установленным диагнозом «Паническое расстройство», выбор данного заболевания обусловлен высокой частотой его распространенности в клинической практике и возможностью монотерапии выбранными для сравнения антидепрессантами [2, 4, 5].

Применяемые методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, психометрический, антропометрический, биохимический и клинико-статистический. По дизайну исследование было открытым, сравнительным и рандомизированным.

Пациенты включались в исследование согласно следующим критериям: 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 нарушений менструального цикла; наличие предшествующей психофармакотерапии (ПФТ) в течение последнего полугодия. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЛЭК МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

На первом этапе до начала ПФТ на каждого из пациентов заполнялась карта обследования больного психонейроэндокринологического профиля, разработанная в отделе психонейроэндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России и содержащая анамнестические, социально-демографические, клинико-эндокринные, антропометрические данные и результаты лабораторных исследований. С целью исключения коморбидных депрессивных расстройств до начала терапии использовалась Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [16]: в исследование

включались пациенты, набравшие не более 13 баллов по данной шкале. Уровень тревоги оценивался до начала терапии и через 6 недель терапии с помощью Шкалы тревоги Гамильтона (HARS) [17] и Шкалы самооценки тревоги Шихана (ShARS) [39]. 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.

Антропометрическое исследование проводилось до начала ПФТ, через 2 недели и через 6 недель ПФТ и включало измерение массы тела, роста, обхвата талии и бедер, последующий расчет индекса массы тела и типа ожирения.

Определение уровней содержания глюкозы, показателей липидного спектра в сыворотке (плазме) крови проводилось до начала ПФТ и через 6 недель гексокиназным методом (глюкоза) и энзиматическим методом с использованием наборов реагентов производства «Siemens» (США) и автоматического биохимического анализатора «Advia-1200» (Bayer Healthcare, США): холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Референсные значения исследуемых показателей: глюкоза – 3,3–6,1 ммоль/л, холестерин (ХС) – 4,4–6,2 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,6–2,4 ммоль/л, ЛПВП – 0,91–1,82 ммоль/л, ЛПНП – до 5 ммоль/л.

Сравнительный анализ исследуемых признаков проводился как между группами, так и внутри каждой группы. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). 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. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось 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 пороговым уровнем статистической значимости считали 0,001. Диапазон рассчитанного уровня значимости [0,001; 0,050] интерпретировали как статистическую тенденцию.

Пациенткам случайным образом назначались кломипрамин, пароксетин, либо сочетанная терапия пароксетином и антипсихотиком первого поколения – перициазином. 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 социодемографическим и клиническим показателям.

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

Первую группу составили 22 пациентки, средний возраст – 34,0±9,1 лет, 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, средний возраст – 32,6±8,1 лет, 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, средний возраст – 39,6±6,3 лет, получающие сочетанную терапию антипсихотиком первого поколения производным фенотиазина – перициазином и СИОЗС (пароксетином). Дозировка перициазина варьировала 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).

Результаты исследования

Согласно полученным данным до начала терапии в I группе средний балл по шкалам HARS и ShARS составил 31,3±5,8 и 62,8±14,4 баллов; во II группе – 28,1±5,7 и 53,2±13,3 балла, в III группе – 9,1±6,1 и 54,8±18,3 баллов для каждой шкалы соответственно. К концу 6-й недели терапии в I группе средний балл снизился до 4,0±1,9 по шкале HARS и до 6,5±3,8 по шкале ShARS; во II группе – до 3,3±1,9 и 5,2±3,7 баллов, в III группе – до 4,0±2,8 и 8,4±5,2 баллов. Общий балл по шкале ShARS на фоне терапии превышал значение 20 баллов лишь у одной пациентки из III группы сравнения. Таким образом, проводимая терапия оказалась эффективна по шкале HARS у 100% пациентов, по шкале ShARS у 98,5% (64 пациентки). В первые две недели от начала терапии все пациентки из I и II групп дополнительно получали феназепам от 1 до 2 мг/сут. У пациенток III группы дополнительного назначения транквилизаторов не потребовалось.

Фоновый уровень глюкозы в I группе составил 5,2±0,4 ммоль/л, во II группе – 4,9±0,4 ммоль/л, в III группе – 5,0±0,5 ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы незначительно повысился в I и III группах и не изменился во II группе: I группа – 5,3±0,5 ммоль/л, II группа – 4,9±0,4 ммоль/л, III группа – 5,1±0,5 ммоль/л. Уровни показателей липидного спектра крови также суще-

ственно не изменялись в процессе терапии и находились в пределах референсных значений (таблица).

Минимальный обхват талии у пациенток до терапии составил $60 \pm 1,5$ см, максимальный – $76 \pm 1,0$ см, через 6 недель терапии – $60 \pm 2,2$ см и $78 \pm 1,3$ см соответственно. Ни одна из пациенток не соответствовала основному критерию метаболического синдрома – обхват талии более 80 см [3]. У пациенток I группы масса тела до начала терапии составляла $65,4 \pm 7,4$ кг, через 2 недели терапии – $65,7 \pm 7,5$ кг, через 6 недель терапии – $66,3 \pm 7,5$ кг. Средняя прибавка массы тела через 6 недель терапии составила $0,9 \pm 0,3$ кг. Во II группе масса тела пациенток до терапии – $62,6 \pm 1,9$ кг, через 2 недели терапии – $62,8 \pm 1,9$ кг, через 6 недель терапии – $63,1 \pm 2,1$ кг; средняя прибавка массы тела за 6 недель – $0,5 \pm 0,2$ кг. У пациенток III группы сравнения динамика массы тела не отличалась от двух основных групп: до начала терапии – $63,4 \pm 1,0$ кг, через 2 недели терапии – $63,6 \pm 1,0$ кг, через 6 недель терапии – $64,0 \pm 1,0$ кг; средняя прибавка массы тела – $0,6 \pm 0,1$ кг. Статистически значимых межгрупповых различий в изменении массы тела не выявлено.

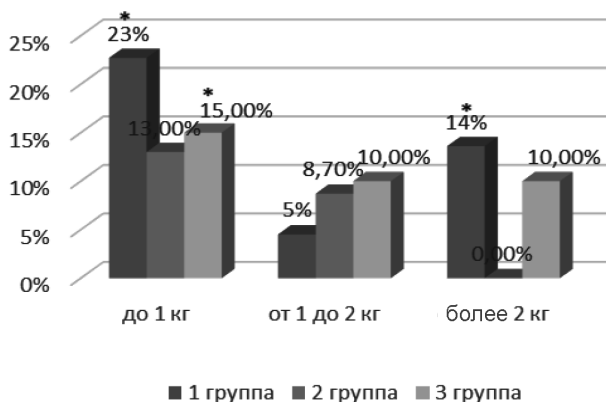


Рис. 1. Частота встречаемости увеличения массы тела через 6 недель от начала терапии

Примечания: $p=0,001$ – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

Через 2 недели от начала терапии повышение массы тела до 1 кг отмечалось у 4,55% пациенток I группы, 17,4% пациенток II группы и 10% пациенток III группы; от 1 до 2 кг у 18,2% пациенток I группы и у 5% пациенток III группы; более 2 кг у 5% пациенток III группы. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток I группы, 13% пациенток II группы и 15% пациенток III группы; от 1 до 2 кг у 4,5% пациенток I группы, 8,7% – II группы, 10% – III группы; более 2 кг у 13,6% пациенток I группы и 10% пациенток III группы (рис. 1). Частота увеличения массы тела оказалась статистически значимой (критерий Вилкоксона) в I и III группах (до 1 кг) и в I группе (более 2 кг).

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 I группы, 8,7% пациенток II группы и 25% пациенток III 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 I группы. Через 6 недель терапии процент пациенток, отмечающих усиление аппетита, увеличился во всех трех группах. Легкое и умеренное усиление аппетита отмечали соответственно 31,8% и 13,6% пациенток I группы, 26% и 4,35% пациенток II группы, 35% и 5% пациенток III группы (рис. 2). Частота встречаемости усиления аппетита через 6 недель терапии была статистически значимой во всех трех группах пациенток (критерий Вилкоксона).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования, уровень глюкозы и показателей липидного спектра крови не претерпевали существенных изменений в течение 6-недельного приема антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС в средних терапевтических дозах. Данные показатели в процессе терапии остава-

Динамика показателей липидного спектра

Показатель	I группа (кломипрамин)		II группа (пароксетин)		III группа (пароксетин и перициазин)		Референсные значения
	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	до терапии	через 6 недель	
Холестерин	$5,0 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,7$	$4,9 \pm 1,0$	$4,9 \pm 0,7$	$4,9 \pm 0,6$	4,4–6,2 ммоль/л
Триглицериды	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,7$	0,6–2,4 ммоль/л
ЛПВП	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	0,91–1,82 ммоль/л
ЛПНП	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,7$	$2,9 \pm 0,6$	<5 ммоль/л
Коэффициент атерогенности	$3,0 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,9$	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$	$2,9 \pm 1,2$	2,8–3,5

лись в пределах референсного интервала, а их изменения не были клинически и статистически значимыми. Полученные данные опровергают результаты многих зарубежных исследований последних десяти лет о корреляции между терапией антидепрессантами и развитием гипергликемии и гиперхолистеринемии [14, 23, 25, 33–35]. Тем не менее, в ряде более современных работ также не подтвердилась связь между длительным приемом антидепрессантов различных групп и повышением уровня глюкозы [10, 13, 36].

Однако, как в группах пациентов, получающих монотерапию ТЦА и СИОЗС, так и в группе пациентов, получающих СИОЗС и антипсихотик, отмечалось усиление аппетита и повышение массы тела. Стоит отметить, что прием кломипрамина приводил к значимому увеличению массы тела, в том числе более, чем на 2 кг, у большего количества пациенток не только по сравнению с группой больных, получающих пароксетин, но также и с группой сочетанной терапии. Данные различия можно объяснить тем, что кломипрамин является мощным ингибитором Н-1-гистаминовых рецепторов вследствие чего его применение приводит к выраженному усилению аппетита в отличие от пароксетина, не обладающего значимым аффинитетом к гистаминовым рецепторам [1].

Известно, что антидепрессанты различаются по своему влиянию на массу тела и могут способствовать как ее увеличению, так и уменьшению, зачастую данные эффекты зависят от длительности приема препарата, а наиболее выраженное увеличение массы тела, согласно ряду исследований, наблюдалось при применении мirtазапина, amitриптилина и пароксетина [11, 38]. Блокирование Н1-гистаминовых рецепторов – не единственный механизм увеличения массы тела при применении психотропных препаратов. К настоящему времени известно, что при применении антидепрессантов происходит увеличение уровня грелина – «гормона голода», который отвечает за усиление аппетита и набор массы тела [19, 32, 43]. Другой важный периферический гормон, связанный с регулированием аппетита – это лептин – пептид, синтезируемый в белой жировой ткани. Лептин снижает чувство голода и усиливает энергетический обмен, а его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела и процентом жировых отложений [28, 41]. Уровень лептина увеличивается при применении препаратов, способствующих увеличению массы тела, в частности, подобные изменения наблюдались при терапии amitриптилином и мirtазапином [40].

Тем не менее, увеличение массы тела у обследованных нами пациенток не приводило к увеличению обхвата талии более 80 см (основному критерию метаболического синдрома) и развитию абдоминального ожирения, что вероятнее всего, связано с глутеоморальным типом отложения жировой

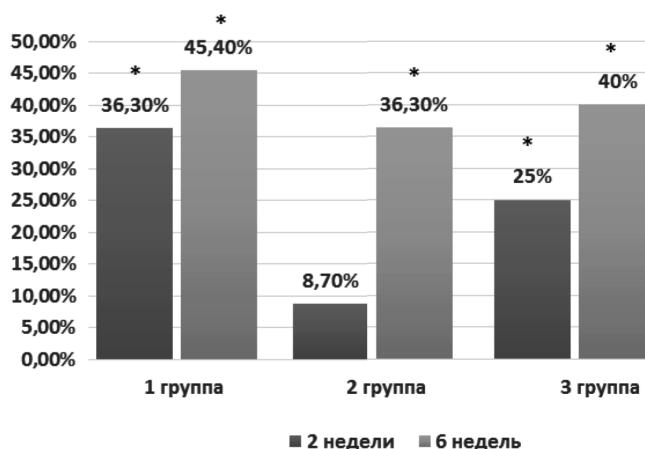


Рис. 2. Усиление аппетита в группах через 2 и 6 недель терапии

Примечания: $p=0,001$ – статистическая значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).

ткани, наиболее характерным для женщин. Тем не менее, увеличение массы тела наблюдалось у 20% пациенток при приеме пароксетина и 40% пациенток при приеме кломипрамина всего через 6 недель от начала терапии, что свидетельствует о высоком риске увеличения массы тела и развитии сопутствующих метаболических нарушений при длительном приеме антидепрессантов обеих групп.

В одном из подобных зарубежных исследований у пациентов с депрессивным расстройством, которые принимали антидепрессанты различных групп в течение 6-ти недель, масса тела оценивалась до начала терапии и через каждую неделю, кроме того, исследовали уровень гормонов и цитокинов, играющих роль в регуляции аппетита – лептина и фактора некроза опухоли-альфа. В ходе исследования не найдено какой-либо зависимости между изменением лабораторных показателей и массой тела, но выявлена значимая корреляция между увеличением массы тела в течение первой недели антидепрессивной терапии и в целом за весь период наблюдения. Таким образом, прогностически важным является контроль массы тела в течение первой недели терапии, что может позволить избежать ее дальнейшего увеличения [21].

Уровень глюкозы у пациенток не превышал нормальные значения, что не позволяет сделать вывод о прямой связи между приемом антидепрессантов и повышенным риском развития сахарного диабета, однако значимое усиление аппетита и прибавка массы тела, вероятно, могут являться факторами развития данного заболевания. Следует отметить, что в других исследованиях применение мirtазапина и кломипрамина не только не приводило к увеличению уровня глюкозы, но и напротив, улучшало гликемический профиль пациентов и способствовало снижению секреции инсулина. Данный эффект можно объяснить нормализацией изначально повышенной при депрессивных и тревожных расстройствах активности гипоталамо-

гипофизарно-адреналовой оси, а также альфа-адренолитическим эффектом изученных препаратов, способствующим снижению уровня глюкозы [30, 40]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС – единственная группа препаратов с подтвержденным благоприятным воздействием на гликемический профиль пациентов с сахарным диабетом II типа [15], что, однако, кажется нам маловероятным, учитывая значимую прибавку массы тела при их применении.

Безусловно, проведенное исследование имело ряд ограничений, в частности, 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 антидепрессантов лишь из двух групп, что не позволяет в полной мере оценить влияние изученных препаратов на метаболические показатели и разработать клини-

ческие рекомендации по коррекции возможных нарушений.

Заключение

В исследовании впервые проведен сравнительный анализ метаболических изменений при применении антидепрессантов из групп ТЦА и СИОЗС и сочетанной терапии антидепрессантом и традиционным антипсихотиком у пациенток с ПР. Показано, что монотерапия ТЦА и СИОЗС, также, как и сочетанная терапия, приводит к увеличению массы тела у большого количества пациенток, что увеличивает риск развития метаболических нарушений. Не доказано повышение гликемии при применении изученных препаратов, таким образом, нельзя считать терапию антидепрессантами непосредственной причиной развития сахарного диабета II типа, однако частое усиление аппетита и прибавка массы тела ограничивает возможность применения антидепрессантов исследованных групп у пациентов с данной эндокринной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М.П. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2005. № 5. С. 273–279.
2. 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.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Министерство здравоохранения РФ. Москва, 2013. С. 6–19.
4. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Нуллер Ю.Л. и соавт. Мультицентровое исследование эффективности и переносимости пароксетина (паксил) при лечении панического расстройства // Качественная клиническая практика. 2001. № 2. С. 3–16.
5. Потанин С.С., Бебуришвили А.А., Гантман М.В. и соавт. Алгоритм биологической терапии панического расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 3. С. 33–43.
6. Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus // Am J Psychiatry. 2009. Vol. 166. P. 591–598.
7. Atlantis E., Browning C., Sims J., Kendig H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 688–696.
8. Barnard K.D., Skinner T.C., Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 1 diabetes: systematic literature review // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. P. 445–448.
9. Bhattacharjee S., Bhattacharya R., Kelley G.A., Sambamoorthi U. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Metab. Res Rev. 2013. Vol. 29. P. 273–284.
10. Bhattacharya R., Ajmera M., Bhattacharjee S., Sambamoorthi U. Use of antidepressants and statins and short-term risk of new-onset diabetes among high risk adults // Diabetes Res. Clin. Pract. 2014. Vol. 105. P. 251–260.
11. Blumenthal S.R., Castro V.M., Clements C.C. et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. P. 889–895.
12. Brown L.C., Majumdar S.R., Johnson J.A. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008. Vol. 79. P. 61–67.
13. Chang K.J., Hong C.H., Lee Y., Lee K.S., Roh H.W., Back J.H. et al. Effect of Psychotropic Drugs on Development of Diabetes Mellitus in Patients With Alzheimer's Disease // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e919.
14. Derijks H.J., Meyboom R.H.B., Heerdink E.R. et al. The association between antidepressant use and disturbances in glucose homeostasis: evidence from spontaneous reports // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 64. P. 531–538.
15. Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults // Curr. Opin. Psychiatry. 2013. Vol. 26. P. 60–65.
16. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
17. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50–55.
18. Hennings J.M., Schaaf L., Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18. P. 5900–5919.
19. Himmerich H., Fulda S., Kunzel H.E. et al. Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment // Neuropsychobiology. 2005. Vol. 52. P. 11–16.
20. Himmerich H., Pollmacher T., Schaaf L. Affective disorders and diabetes // MMW Fortschr. Med. 2006. Vol. 148. P. 37–40.
21. Himmerich H., Schuld A., Haack M. et al. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants // J. Psychiatr. Res. 2004. Vol. 38. P. 485–489.
22. Isotani H., Kameoka K. Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 862–863.
23. Khoza S., Barner J.C. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports // Int. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 33. P. 484–492.
24. Khoza S., Barner J.C., Bohman T.M., Rascati K., Lawson K., Wilson J.P. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 68. P. 1295–1302.
25. Kivimäki M., Batty G.D., Jokela M. et al. Antidepressant medication use and risk of hyperglycemia and diabetes mellitus: a noncausal association? // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 70. P. 978–984.
26. Kivimäki M., Hamer M., Batty G.D. et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a populationbased study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2611–2616.
27. Kivimäki M., Tabak A.G., Lawlor D.A. et al. Antidepressant use before and after the diagnosis of type 2 diabetes: a longitudinal modeling study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 1471–1476.
28. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // Ann. Int. Med. 1999. Vol. 130. P. 671–680.
29. Mezuk B., Johnson-Lawrence V., Lee H. et al. Is ignorance bliss? Depression, antidepressants, and the diagnosis of prediabetes and type 2 diabetes // Health Psychol. 2013. Vol. 32. P. 254–263.
30. Okamura F., Tashiro A., Utsumi A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression: a report on three cases using the minimal model analysis // Int. Med. 1999. Vol. 38. P. 257–260.
31. Pan A., Sun Q., Okereke O.I. et al. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults // Diabetologia. 2012. Vol. 55. P. 63–72.

32. Pinar M., Gulsun M., Tasci I. et al. Maprotiline induced weight gain in depressive disorder: changes in circulating ghrelin and adiponectin levels and insulin sensitivity // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. P. 135–139.
33. Pyykkönen A.J., Rääkkönen K., Tuomi T., Eriksson J.G., Groop L., Isomaa B. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome is not explained by antidepressant medication: results from the PPP-Botnia Study // *Ann. Med.* 2012. Vol. 44. P. 279–288.
34. Raeder M.B., Bjelland I., Emil Vollset S., Steen V.M. Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1974–1982.
35. Salvi V., Grua I., Cerveri G., Mencacci C., Barone-Adesi F. The risk of new-onset diabetes in antidepressant users ± A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. P. e0182088
36. Sambamoorthi U., Ma Y., Findley P.A., Rust G. Antidepressant use, depression, and new-onset diabetes among elderly Medicare beneficiaries // *J. Diabetes*. 2013. Vol. 5. P. 327–335.
37. Sansone R.A., Sansone L.A. Driving on antidepressants: cruising for a crash? // *Psychiatry (Edmont)*. 2009. Vol. 6. P. 13–16.
38. Serretti A., Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 1259–1272.
39. Sheehan D.V., Sheehan K. The classification of phobic disorders // *Int J Psychiat Med*. 1983. Vol. 12. P. 243–266.
40. Schilling C., Gilles M., Blum W.F. et al. Leptin plasma concentrations increase during antidepressant treatment with amitriptyline and mirtazapine, but not paroxetine and venlafaxine: leptin resistance mediated by antihistaminergic activity? // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. P. 99–103.
41. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.Jr. et al. Central nervous system control of food intake // *Nature*. 2000. Vol. 404. P. 661–671.
42. Yoon J.M., Cho E.G., Lee H.K., Park S.M. Antidepressant use and diabetes mellitus risk: a meta-analysis // *Korean J. Fam. Med.* 2013. Vol. 34. P. 228–240.
43. Zhang Q., Deng C., Huang X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38. P. 2423–2438.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ, КЛОМИПРАМИНОМ И СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСЕТИНОМ С ПЕРИЦИАЗИНОМ

Т.А. Павлова, Л.Н. Горобец, И.В. Доровских, Е.Р. Маджанова

Антидепрессанты влияют на метаболизм глюкозы, что чаще всего объясняется значительным увеличением массы тела при их длительном применении и в итоге приводит к появлению инсулинорезистентности. В ряде зарубежных исследований доказано увеличение уровня глюкозы и холестерина при применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которое приводит к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета II типа.

Цель исследования – оценка изменения массы тела, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови у пациентов с паническим расстройством (ПР) в процессе монотерапии кломипразином и пароксетином в сравнении с комбинированной терапией пароксетином и перициазинном (сравнительное открытое рандомизированное исследование).

Материалы и методы. У 45 пациенток с ПР в процессе монотерапии кломипразином и пароксетином исследовали динамику массы тела, уровня глюкозы и показателей липидного спектра крови до начала и через 6 недель терапии. Группу сравнения составили 20 пациенток, получающих сочетанную терапию пароксетином и перициазинном.

Результаты. Фоновый уровень глюкозы в I группе составил $5,2 \pm 0,4$ ммоль/л, во II группе – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, в III группе – $5,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Через 6 недель от начала терапии уровень глюкозы незначительно повысился в I и III группах и не изменился во II группе: I группа – $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, II группа – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л, III группа –

$5,1 \pm 0,5$ ммоль/л. Уровень холестерина до начала терапии незначительно различался в трех группах: в I группе – $5,0 \pm 0,7$ ммоль/л, во II группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, в III группе – $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, к 6-й неделе уровень холестерина практически не изменился и составил в I группе – $5,0 \pm 0,6$ ммоль/л, во II группе – $5,0 \pm 1,0$ ммоль/л, в III группе – $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л. Уровень других показателей липидного спектра крови также существенно не изменился в процессе терапии. Через 6 недель терапии масса тела повысилась не более чем на 1 кг у 22,7% пациенток I группы, 13% пациенток II группы и 15% пациенток III группы; от 1 до 2 кг – у 4,5% пациенток I группы, 8,7% – II группы, 10% – III группы; более 2 кг – у 13,6% пациенток I группы и 10% пациенток III группы.

Выводы. Терапия ТЦА и СИОЗС привела к увеличению массы тела у 40% пациентов, что повышает риск развития метаболических нарушений при их применении. Терапия изученными препаратами не приводила к увеличению уровня глюкозы, таким образом, нельзя считать терапию антидепрессантами непосредственной причиной развития сахарного диабета II типа, однако частое усиление аппетита и прибавка массы тела ограничивает возможность применения антидепрессантов исследованных групп у пациентов с данной эндокринной патологией. Сочетанная терапия антидепрессантом и традиционным антипсихотиком по сравнению с монотерапией антидепрессантами также привела к увеличению массы тела у 35% пациентов и не влияла на уровень глюкозы.

Ключевые слова: паническое расстройство; кломипразин; пароксетин; масса тела; глюкоза, холестерин, метаболический синдром.

METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER IN MONOTHERAPY WITH PAROXETINE, CLOMIPRAMINE AND COMBINED THERAPY WITH PAROXETINE AND PERICIAZINE

T.A. Pavlova, L.N. Gorobets, I.V. Dorovskih, E.R. Madzhanova

Antidepressants affect glucose metabolism, which is most often due to a significant weight gain in their long-term use, and eventually leads to insulin resistance. A number of foreign studies have shown an increase in glucose and cholesterol levels in the use of tricyclic antidepressants (TCA) and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which ultimately leads to the development of metabolic syndrome and type II diabetes.

Aim of the study. The aim of the study was to assess changes in body weight, grasp of a waist and hips, glucose level and blood lipid profile in patients with panic disorder (PD) during monotherapy with clomipramine and paroxetine in comparison with combined therapy with paroxetine and periciazine (comparative open randomized study).

Materials and methods. In 45 patients with PD during monotherapy with clomipramine and paroxetine, the dynamics of body weight, glucose level and blood lipid spectrum parameters were studied before and after 6 weeks of therapy. The comparison group consisted of 20 patients receiving combined therapy with paroxetine and periciazine.

Results. The background level of glucose in the 1st group was $5,2 \pm 0,4$ mmol/l in the II group – $4,9 \pm 0,4$ mmol/l in the III group and $5,0 \pm 0,5$ mmol/l

after 6 weeks of therapy, the glucose level slightly increased in the I and III groups and not changed in II group: in group I and $5,3 \pm 0,5$ mmol/l, group II – $4,9 \pm 0,4$ mmol/l, III group and $5,1 \pm 0,5$ mmol/l. Cholesterol levels prior to therapy do not vary greatly in the three groups: I group – $5,0 \pm 0,7$ mmol/l, in II group – $4,9 \pm 0,7$ mmol/l in the III group – $4,9 \pm 0,7$ mmol/l, by 6 weeks the cholesterol level remained almost unchanged and amounted in the I group and $5,0 \pm 0,6$ mmol/l in II group and $5,0 \pm 1,0$ mmol/l, in the III group – $4,9 \pm 0,6$ mmol/l. The level of other indicators lipid profile also did not change significantly in the course of therapy. After 6 weeks of treatment body weight was increased by no more than 1 kg in 22,7% of patients of the I group, 13% of the patients of the II group and 15% of the patients of the III group, from 1 to 2 kg – 4,5% of patients of the I group, 8,7% of the II group, 10% – III group; more than 2 kg – 13,6% of patients of the I group and 10% patients of the III group.

Conclusion. Therapy of TCA and SSRIs provided an increase in body weight in 40% of patients, which increases the risk of metabolic syndrome in their use. Therapy with the studied drugs did not lead to an increase in glucose level, thus, it is impossible to consider therapy with antidepressants

as the direct cause of type II diabetes, however, frequent increase in appetite and weight gain limits the possibility of using antidepressants of the studied groups in patients with this endocrine pathology. Combined therapy with antidepressant and traditional antipsychotic compared with monotherapy

with antidepressants also led to an increase in body weight in 35% of patients and did not affect glucose levels.

Key words: panic disorder; clomipramine; paroxetine; body weight; glucose, cholesterol metabolic syndrome.

Павлова Татьяна Алексеевна – врач-психиатр, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ, Подольск, Россия; e-mail: pava-6@yandex.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Доровских Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ; e-mail: ig.dorovskih@yandex.ru

Маджанова Елена Рустамовна – заведующая иммунологической лабораторией, ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь» Минобороны РФ; e-mail: mad-elena@yandex.ru