

Министерство среднего специального и высшего образования

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

Ташкентская Медицинская Академия

КАДЫРОВА ШАХЗОДА ПУЛАТОВНА

**«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА/ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО
ДИСФОРИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА»**

5A720101 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание
академической степени магистра

Научный руководитель: д.м.н., проф. Расуль- Заде Ю.Г.

Ташкент – 2013

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ -----	3
ВВЕДЕНИЕ	4-6
ГЛАВА 1. Место предменструального дисфорического расстройства в структуре предменструального синдрома (обзор литературы).	7-25
ГЛАВА 2. Общая характеристика пациентов и методов исследования..	26 - 43
ГЛАВА 3. Результаты исследования: эффективность и клинические особенности действия пароксетина и Ярины-----	44 - 60
3.1. Терапевтическое действие комбинированной терапии пароксетина и Ярины: эффективность и клинические особенности терапии в подгруппе А---	-----44-55
3.2. Терапевтическое действие Ярины: эффективность и клинические особенности терапии в подгруппе Б	44-60
ГЛАВА 4. Результаты исследования: побочные действия пароксетина и Ярины-----	61 - 73
4.1. Побочные действия пароксетина: безопасность и переносимость терапии в подгруппе А	61-68
4.2. Побочные действия Ярины: безопасность и переносимость терапии в подгруппе Б-----	68 -73
ГЛАВА 5. Заключение	74-77
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	80-92

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

ДРПЛФ - дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МКБ — международная классификация болезней

ОК - оральные контрацептивы

ПМДР - предменструальное дисфорическое расстройство

ПМС - предменструальный синдром

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА - трициклические антидепрессанты

ЦНС — центральная нервная система

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

CGI-S - ClinicalGlobalImpression - Severity, Шкала общего клинического впечатления - тяжесть

CGI-I - ClinicalGlobalImpression - Improvement, Шкала общего клинического впечатления - улучшение

DSM -DiagnosticandStatisticalManualofMentalDisorders, Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам

НАМА - HamiltonAnxietyRatingScale, Шкала тревоги Гамильтона

НАМД - Hamilton Depression Rating Scale, Шкала депрессии Гамильтона

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой патологический симптомокомплекс, который проявляется во второй половине менструального цикла и характеризуется психоэмоциональными, вегетососудистыми и метаболическими расстройствами. ПМС встречается в репродуктивном возрасте, и частота его составляет 10 % - 85 % [22].

Предменструальный синдром (ПМС) объединяет различные состояния, возникающие в предменструальный период, и характеризуется полиморфной симптоматикой [8,22]. Ряд особенностей клинического характера, трудности дифференциальной диагностики и требования к рациональной фармакотерапии обусловили необходимость дополнительного выделения специфической разновидности ПМС - предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) [8,66,97,111,114]. Частота встречаемости ПМДР у женщин репродуктивного возраста составляет от 3% до 9% [56,116]. Основные клинические проявления ПМДР связаны с резким изменением эмоционального состояния пациентки по мере приближения менструации. Главное клиническое отличие ПМДР от остальных вариантов ПМС заключается в отчетливом преобладании психопатологической симптоматики преимущественно аффективного характера над соматическими проявлениями этого заболевания. У пациенток, страдающих ПМДР, предменструальный период знаменуется сменой ровного эутимического фона настроения на угрюмо-подавленный с резкой эмоциональной лабильностью, гневливостью, раздражительностью, состоянием внутреннего напряжения, которое можно определить как дисфория [2].

Существование у ПМДР и аффективных расстройств депрессивного и тревожного спектра сходных клинических проявлений создает эмпирическую основу для использования общих принципов фармакотерапии,

в частности, с применением антидепрессантов и транквилизаторов[2,8,97,118,119]. Однако нередко назначение антидепрессантов при ПМДР рассматривается как симптоматическое лечение, не позволяющее воздействовать на патогенетические механизмы развития заболевания. Вместе с тем, в последние годы большое количество экспериментальных и клинических подтверждений получила серотониновая теория патогенеза ПМДР [38,54]. Согласно этой теории, в основе клинических проявлений ПМДР лежит снижение внеклеточного уровня серотонина в ЦНС, главным образом, в области гипоталамуса. Данное серотонинодефицитное состояние у пациенток ПМДР, в отличие от тех, которые страдают большим депрессивным расстройством, носит преходящий характер. Оно возникает в ответ на резкое снижение концентрации эстрогенов в плазме в лютеиновую фазу менструального цикла и исчезает самопроизвольно вслед за подъемом уровня эстрогенов в фолликулиновую фазу менструального цикла. С учетом описанного принципиального отличия патогенеза ПМДР от механизмов развития аффективных расстройств, не связанных с менструальным циклом, открываются новые возможности оптимизации фармакотерапии предменструальной дисфории. Пути оптимизации лечения пациенток с ПМДР связаны, главным образом, с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [69,75,117]. Однако до настоящего времени минимальный объем фармакотерапии ПМДР по-прежнему не установлен.

Все вышеизложенное определяет выбор темы и актуальность исследования.

Цель исследования: Оценка эффективности патогенетической терапии предменструального дисфорического расстройства с включением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина

Задачи исследования:

1) Провести сравнительную оценку общей эффективности монотерапии ПМДР Яриной и комбинированной терапии с включением пароксетина в лютеиновую фазу на протяжении 3-х менструальных циклов

2) Провести сравнительную оценку безопасности и переносимости пароксетина и Ярины в лечении ПМДР

3) Выявить характер влияния комбинированной терапии на социальное и профессиональное состояние пациенток в период наибольшей выраженности клинических проявлений ПМДР

Научная новизна.

В работе впервые показано, что фармакотерапия ПМДР с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) заключается не только в купировании уже имеющейся симптоматики, но и в успешном предупреждении ее развития.

Разработана методика лечения предменструального дисфорического расстройства пароксетином

Практическая значимость.

Предложена методика применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на примере пароксетина для лечения предменструального дисфорического расстройства, отличающаяся удобством ее практического применения и минимальным периодом использования психотропного средства

Глава 1. МЕСТО ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО ДИСФОРИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА В СТРУКТУРЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА (Обзор литературы)

Предменструальный синдром (ПМС) - это патологический симптомокомплекс, который наблюдается во второй половине менструального цикла и характеризуется психоэмоциональными, вегетососудистыми и метаболическими расстройствами. ПМС является болезнью репродуктивного возраста, и частота его по данным различных авторов составляет 10-85 % [22].

Сложность лечения таких больных заключается в том, что несмотря на многочисленные схемы и методы терапии, уменьшение или полное исчезновение симптомов в большинстве случаев отмечается только на фоне лечения, а после его прекращения клинические признаки ПМС возникают вновь, что, несомненно, разочаровывает и пациенток, и врачей [49]. Несмотря на многочисленные этиологические факторы, вызывающие ПМС, патогенез данного патологического состояния изучен недостаточно [33].

Данные литературы, в основном, касаются особенностей течения и терапии ПМС у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Однако в последние годы стали появляться сведения о повышении частоты встречаемости синдрома у женщин 20 – 30 лет. Соответственно, результаты многочисленных исследований, посвященных этиологическим факторам ПМС, способствуют разработке различных схем и методов лечения, причем преимущественно гормональными препаратами с весьма противоречивыми положительными результатами (10 – 90 % эффективности) [116].

Предменструальный период занимает особое положение в структуре менструального цикла, по сути - это особый промежуток между овуляцией и началом менструального кровотечения, занимающий большую или

меньшую часть лютеиновой фазы[22]. Лютеиновая фаза, в отличие от предшествующей ей фолликулиновой, в норме сопровождается таким соотношением женских половых стероидов в организме, что уровень прогестерона преобладает над уровнем эстрогенов. В поздней лютеиновой фазе различие в уровнях этих гормонов становится особенно большим. Этот промежуток менструального цикла характеризуется наиболее напряженным функционированием всех систем организма, если сравнивать с остальной частью цикла. Клинические признаки расстройства функционирования организма в этот период и составляют картину предменструального синдрома. Очевидно, что симптоматика предменструального синдрома будет определяться той системой, в которой нарушена адаптация к циклическим сдвигам в интенсивности функционирования [14].

Впервые термин «предменструальный синдром» был введен в медицинскую литературу в 1931-ом году R. Frank, но до этого существовали работы, так или иначе посвященные этому состоянию.

В обществе до настоящего времени существует представление, что предменструальный период, а также менструация негативно влияют на психику женщины [126,128]. Многие женщины убеждены в том, что с этим состоянием необходимо свыкнуться, как с самим фактом наличия ежемесячных менструальных кровотечений [21].

Еще одна широко распространенная точка зрения на проблему предменструального синдрома, отмеченная в работе П.П. Новотны (2005), состоит в том, что ПМС - это болезнь женщин, начиная с XX века. Действительно, многие женщины знакомы с проблемой ПМС. Отдельные симптомы испытывают около 75%-90% женщин с регулярным менструальным циклом. При этом у 30%-40% женщин репродуктивного возраста количество и выраженность патологических проявлений достигает клинической значимости предменструального синдрома [6,14,22]. К

примеру, депрессия беременных встречается в 10-20% случаев; послеродовая депрессия - в 10-15% [8,56].

Лечение предменструального синдрома до настоящего времени остается неразрешенной проблемой. Существует не менее 50 различных рекомендаций по облегчению состояния пациенток. Однако лишь немногие из этих методов имеют теоретическое обоснование, большинство же носят эмпирический характер [103,106]. Наиболее распространенным методом из числа неоднократно подтвердивших свою эффективность является выключение функции яичников –овариэктомия,осуществляемая медикаментозным, либо хирургическим путем [42,43,91]. Известно, что предменструальный синдром физиологически прекращается после окончания менструальной функции в пострепродуктивном периоде. На имитации этого физиологического процесса и основана эффективность указанного метода. Медикаментозная овариэктомия обратима и представляет собой подавлениеовуляции гормональными контрацептивами; хирургическая овариэктомия является операцией по удалению яичников и, соответственно, необратима.

Однако далеко не все женщины, страдающие ПМС, способны переносить побочные эффекты гормональной терапии, а тем более оперативного вмешательства. В результате было опробовано большое количество «щадящих методов», предложенных без достаточно обоснованной теоретической базы лишь на основании схожести отдельных проявлений ПМС с теми или иными заболеваниями. Так, в литературе описано применение экстракта травы зверобоя для лечения предменструального синдрома [84,120], которое основано на том, что некоторые формы ПМС по своей симптоматике близки к депрессиям легкой и умеренной степени тяжести. Авторы отмечают, что экстракт травы зверобоя в ряде случаев показал себя эффективным средством для лечения нетяжелых депрессивных состояний. На лицо симптоматический характер

такого подхода к лечению. При этом важно учитывать, что для исследований с применением как гомеопатических средств, так и пищевых добавок при предменструальном синдроме характерен очень высокий уровень плацебо-ответа, превышающий 50% [44], а иногда достигающий даже 94% [85].

Тем не менее, внимание психиатров, прежде всего, к психопатологическим симптомам ПМС или нейропсихическим, в определении гинекологов является более чем оправданным, так как неоднократно отмечалось, что именно эта область симптоматики чаще всего обуславливает социальную дезадаптацию пациенток, страдающих предменструальным синдромом [13,15]. Наиболее полно охарактеризовать возникающие при ПМС психопатологические расстройства можно, используя понятие «психический дискомфорт» [56]. Наиболее частые жалобы относятся к различным проявлениям депрессивного фона настроения, раздражительности, гневливости и агрессивных реакций в поведении [22].

Всесторонняя оценка состояния пациентки, страдающей нейропсихической формой предменструального синдрома, невозможна без исследования ее психического статуса. В психиатрической практике эмоциональное состояние пациента, характеризующееся ощущением глубокого внутреннего дискомфорта в сочетании с раздражительностью и гневливостью, определяется термином «дисфория», и в зарубежной медицинской литературе появилось понятие «предменструальная дисфория». В случае, если указанное состояние сопровождается выраженной социальной и профессиональной дезадаптацией, то согласно диагностическим критериям американского руководства по диагностике психических болезней DSM-III-R, которое вышло в 1987 году, рассматриваемое заболевание следует называть дисфорическим расстройством поздней лютеиновой фазы (ДРПЛФ).

Частота встречаемости предменструальной дисфории у женщин репродуктивного возраста составляет от 3% до 9% [56,105,116]. Предменструальная дисфория имеет много общего в своей клинической картине с депрессивными и тревожными расстройствами [56,97,130].

В процессе изучения предменструальной дисфории было установлено, что психопатологические симптомы могут развиваться раньше, чем в конце лютеиновой фазы: сразу после овуляции, хотя это встречается довольно редко. В связи с этим диагностические критерии ДРПДФ были пересмотрены и в уточненном виде вошли в диагностическое руководство DSM-IV, изданное в 1994 году.

Суть диагностических критериев ПМДР по DSM-IV сводится к появлению следующих симптомов: гипотимия, тревога, аффективная лабильность и раздражительность, которые должны подчиняться четкой циклической динамике возникновения и исчезновения, присутствуя в лютеиновую фазу, и сокращаясь более чем на 75% с наступлением фолликулиновой фазы. Достоверность наличия всех перечисленных критериев обеспечивается тщательным сбором анамнеза за прошедший год и ежедневной регистрацией всех отмечающихся нежелательных проявлений в течение 2 менструальных циклов с момента начала наблюдения. Если отмеченные пациенткой симптомы присутствуют не в явное большинство менструальных циклов в течение года, либо не вполне убывают с наступлением фолликулиновой фазы, то речь идет не о ПМДР, а о предменструальных обострениях другого заболевания.

Однако такое заболевание, как предменструальное дисфорическое расстройство, отсутствует в МКБ-10. Таким образом, согласно существующему законодательству в области здравоохранения, врач не имеет права выставить диагноз «предменструальное дисфорическое расстройство», не соотнеся его с той или иной диагностической категорией действующей Международной классификацией болезней. В связи с этим ученые,

разрабатывавшие диагностические критерии ПМДР (JHGold, JEndicott, B Parry, SSeverino, NLStotland, EFrank), предложили квалифицировать это расстройство в рубрике «Другие уточненные расстройства настроения (аффективные расстройства)», F-38.8.

Практически все расстройства аффективного круга у женщин могут обостряться в предменструальный период. Среди них - прежде всего депрессии. Нередки случаи, когда женщина обращается к врачу по поводу предменструальных жалоб, но при тщательном обследовании выясняется, что причина ухудшения ее состояния — обострение депрессивного расстройства [72]. Известно, что обострения хронической депрессии у женщин наступают, как правило, именно в лютеиновую фазу менструального цикла [56,132]. Для предменструального обострения большой депрессии, так же как и для ПМДР, характерно присутствие раздражительности (у 80% пациенток), нарастание тревоги, усиление эмоциональной лабильности на фоне усугубления всех остальных проявлений депрессивного синдрома [78]. Пациентки, страдающие дистимией, испытывают предменструальные ухудшения состояния приблизительно с той же частотой, что пациентки с большой депрессией - 53% по данным Yonkers К.А. с соавт. (2006). Принципиальным является вопрос дифференциальной диагностики предменструальной дисфории и депрессии в общей практике. Сложность заключается в том, что перечень симптомов депрессии, которые наиболее часто встречаются в общей практике, по сути, повторяет набор «дополнительных» симптомов ПМДР. Прежде всего, это относится к таким симптомам, как нарушения сна, усталость (снижение активности), сужение круга интересов, пониженная самооценка, ухудшение способности к концентрации внимания, чувство безнадежности, бесперспективности (пессимистической восприятие окружающего), различные болевые ощущения, снижение полового влечения и неспособность испытывать удовольствие от обычных (бытовых) радостей [20].

Однако в предменструальный период могут также давать о себе знать латентно протекающие заболевания [4]. Короткие «зарницы» их симптомов проявляются на очень ограниченное время в предменструальный период и не обязательно сопровождают каждый менструальный цикл.

Наиболее полное описание того, какие психические заболевания и каким образом склонны обостряться в предменструальный период, содержится в работе Н.А.Тювиной (2003). Особое внимание автор советует уделять появлению в симптоматике ПМС ранее не наблюдавшихся у данной пациентки психопатологических нарушений: сенесто-ипохондрических, обсессивно-компульсивных и галлюцинаторно-бредовых расстройств, так как это может иметь большое значение для ранней диагностики психических заболеваний эндогенного круга.

Таким образом, в достаточно большом количестве случаев встает вопрос, не является ли предменструальный синдром, а вместе с ним и предменструальная дисфория, эфемерным понятием, не представляет ли он собой всего лишь маску для других заболеваний, либо синдром в рамках другой патологии.

Критерии ПМДР по DSM-IV далеки от того, чтобы быть общепринятыми. Среди как интернистов, так и психиатров не существует единого мнения о том, что их выделение необходимо. В свою очередь, ряд исследователей ставят под сомнение факт нозологической самостоятельности аффективной патологии, связанной с менструальным циклом, рассматривая ее как синдром в рамках другого «большого» психического расстройства [4,5].

Данное патологическое состояние является показанием к назначению психотропных препаратов, следовательно, в его лечении должны принимать участие психиатры, обладающие высокими профессиональными навыками в области пограничной психиатрии, так как они могут обеспечить квалифицированную дифференциальную диагностику с другими

психическими расстройствами и адекватный подбор психофармакотерапии. Многие авторы не отрицают наличие взаимосвязи между предменструальной дисфорией и депрессивными расстройствами. Было установлено, что среди женщин, страдающим дисфорической формой предменструального синдрома, значительно больше тех, кто в прошлом перенес большое депрессивное расстройство, чем среди представительниц генеральной популяции [68]. Взаимосвязь ПМДР с депрессивными расстройствами характеризует также и тот факт, что наиболее близкие родственники пациенток с ПМДР чаще, чем в среднем по популяции, страдают депрессией [72].

В настоящее время неоспоримы участие патологии гипоталамуса в формировании ПМС [14], а также важная роль нарушения функционирования различных нейромедиаторных систем головного мозга. При этом ПМДР рассматривается многими авторами как синдром серотонинергической дисфункции [69,82,102,107,116,118].

Серотонинергическая дисфункция, наблюдаемая у женщин, страдающих ПМДР, может быть обусловлена некоторыми особенностями строения серотониновых рецепторов. Причем в патофизиологии ПМДР, по-видимому, задействовано несколько типов, а также подтипов серотониновых рецепторов. Рецепторы каждой разновидности играют определенную роль в создании клинической картины предменструальной дисфории. У женщины, страдающей ПМДР, не все серотониновые рецепторы имеют измененную структуру, а, следовательно, не все параметры функционирования серотонинергической системы нарушены. Более того, часть параметров функционирования нарушается только в тот период, когда присутствует симптоматика.

Различные параметры функционирования серотонинергической системы неодинаково доступны для изучения. Наиболее часто исследуются следующие функциональные показатели: захват серотонина тромбоцитами,

общий уровень серотонина в крови, а также уровни общего и свободного триптофана. Захват серотонина тромбоцитами хотя и является по своей сути периферическим показателем, но считается отражающим состояние серотонинергической нейрональной передачи в головном мозге [12]. Исследования, сравнивающие пациенток с ПМС и здоровых женщин из контрольной группы, показали, что при отсутствии ПМС такого снижения захвата серотонина тромбоцитами не происходит [30,113]. Авторы выявили, что под влиянием плазмы, забранной у пациенток с ПМС в предменструальный период, происходило значительно более выраженное торможение захвата серотонина синапсосомами, чем под влиянием плазмы, забранной у здоровых женщин из контрольной группы. Плазма пациенток, страдающих ПМС, имела приблизительно одинаковую ингибирующую активность как в фолликулиновую фазу, так и в лютеиновую фазу, тогда как в контрольной группе плазма, забранная в фолликулиновую фазу, в большей степени подавляла захват серотонина синапсосомами, чем плазма, полученная в лютеиновую фазу. На основании полученных результатов Ashby C.R. с соавт. (2002) предположили, что плазма пациенток, страдающих ПМС, может содержать особые эндогенные факторы, которые обуславливают другую ингибирующую активность на захват серотонина синапсосомами, чем плазма здоровых женщин.

В то же время имеются и такие экспериментальные данные, которые не свидетельствуют в пользу изменения серотонинергической функции у пациенток с предменструальной дисфорией по сравнению со здоровыми женщинами.

Общий уровень серотонина в крови при заборе анализов в середину лютеиновой фазы, либо в ее вторую половину у пациенток, страдающих ПМС, также оказывается ниже, чем в контрольной группе [102]. Бессимптомная часть цикла у пациенток с дисфорическим ПМС и здоровыми женщинами из контрольной группы протекает на фоне отсутствия значимых

отличий в уровне серотонина в плазме [107]. Исследования уровней триптофана - предшественника серотонина как общего, так и свободного в крови, также не выявили каких-либо существенных различий между страдающими ПМС женщинами и контрольной группой [31]. Общий уровень серотонина в крови остается более низким у пациенток с ПМС, чем у здоровых женщин даже после внутривенного введения триптофана [101].

В качестве агониста серотонина применительно к 5HT_{2D} и 5HT_{2C} рецепторам применялся также м-хлорфенилпиперазин [80,102]. Согласно результатам, не существует различий в ответе пролактина на серотонинергическую стимуляцию между пациентками с ПМС и здоровыми женщинами независимо от фазы менструального цикла. Однако такие различия в обе фазы цикла четко прослеживались в ответе кортизола и кортикотропина: их уровень после назначения м-хлорфенилпиперазина у здоровых женщин изменялся существенно больше, чем у пациенток с ПМС. Кроме этого, отмечалось заметное улучшение клинического состояния женщин, страдающих предменструальным синдромом, после приема м-хлорфенилпиперазина. Выводы исследователей [80,102] согласуются в том, что различия в ответах пролактина и кортизола, по-видимому, связаны с участием различных серотонинергических рецепторов в их реализации. Таким образом, ответ различных звеньев нейроэндокринной системы на серотонинергические стимулы среди пациенток, страдающих ПМС, может быть неодинаков.

Нейроэндокринологические отклонения от стандартного ответа на серотонинергическую стимуляцию, выявляемые у женщин с предменструальной дисфорией, делятся на те, которые обнаруживаются только в период присутствия симптоматики, и они получили название "state-dependent abnormalities" — «состояние-зависимые отклонения», и те, которые сопровождают как лютеиновую, так и фолликулиновую фазы

менструального цикла; последние были названы авторами "traitabnormalities"- «конституциональные отклонения»[80].

Таким образом, патохимические исследования в области серотонинергической дисфункции при предменструальной дисфории свидетельствуют о том, что нет прямых и неоспоримых доказательств в пользу доминирующей роли серотонинергической системы в патогенезе ПМДР. Однако большинство экспериментальных данных, касающихся показателей захвата серотонина тромбоцитами, общего уровня серотонина, ответа пролактина и кортизола на различные повышающие уровень серотонина вещества, а также данные исследований уровня метаболитов биогенных моноаминов в спинномозговой жидкости и показателей циркадных ритмов мелатонина, указывают на непосредственное участие серотонинергической системы в патобиологических процессах развития предменструальной дисфории.

Нарушения в серотонинергической системе, помимо принципиальной роли в патогенезе дисфорического состояния, служат важным звеном в развитии депрессивных состояний [19,86]. Не исключено, что антидепрессивный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина отчасти связан с воздействием на гиппокампальные серотониновые рецепторы 2 типа [19]. Таким образом, многие из описанных выше отклонений серотонинергической функции наблюдаются также и в рамках патогенетической основы большой депрессии. Кроме этого, наблюдается общность нейрохимических механизмов нарушения циркадных ритмов мелатонина при ПМДР и при так называемых сезонных депрессивных расстройствах. Следовательно, определенная схожесть клинической картины предменструальной дисфории и депрессивных расстройств обусловлена единством некоторых принципиально важных звеньев патогенеза.

В то же время, при анализе механизмов развития предменструальной дисфории необходимо учитывать влияние половых стероидов, которые существенно изменяют функционирование серотонинергической системы [38,54,108]. Возможный механизм усиления экспрессии серотониновых рецепторов 2 типа под влиянием назначения эстрадиола заключается в следующем: повышение уровня эстрадиола по принципу положительной обратной связи усиливает выброс лютеинизирующий гормон—релизинг фактора, что приводит к повышенной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом[61]. ЛГ, в свою очередь, значительно стимулирует экспрессию серотониновых рецепторов 2 типа в области дорсальных ядер шва головного мозга у крыс женского пола. При назначении эстрадиола повышается плотность серотониновых рецепторов 2 типа и в других отделах головного мозга: передней фронтальной, передней поясной, грушевидной коре и обонятельной луковице. Прогестерон способствовал у крыс повышению активности захвата серотонина в некоторых отделах головного мозга, которая после отмены прогестерона возвращала к исходному уровню [81].

Таким образом, ослабление чувствительности рецепторного звена серотонинергической системы при его сочетании со снижением концентрации серотонина в лютеиновую фазу менструального цикла образует собой условие для развития клинических проявлений ПМДР. Учитывая, что снижение уровня серотонина во вторую часть лютеиновой фазы носит физиологический характер, предрасполагающий фактор к развитию ПМДР следует искать в механизмах возникновения измененной чувствительности серотониновых рецепторов.

В терапии ПМДР, таким образом, можно выделить два патогенетически обоснованных подхода: (I) устранение физиологического снижения уровня серотонина в лютеиновую фазу, связанное с уменьшением

концентрации половых стероидов, (II) компенсация этого падения уровня серотонина назначением его агонистов[118].

Подавление овуляции оральными контрацептивами имеет доказанную клиническую эффективность в отношении как соматических, так и дисфорических симптомов ПМС [13,14,22,92,107]. Назначение этих препаратов приводит к выключению циклических изменений концентрации эстрогенов и прогестерона, что имеет результатом стабилизацию уровня серотонина в лютеиновую фазу. В задачи данной работы не входит детальный анализ возможностей гормональной терапии предменструального дисфорического расстройства. Ее принципы хорошо изучены и подробно изложены в соответствующих руководствах. Однако терапия ПМДР агонистами серотонина представляет собой новую область как для отечественной психиатрии, так и гинекологии. В связи с этим ниже будет предложено описание результатов, полученных в указанном направлении зарубежными исследователями.

Клинические исследования эффективности психотропных средств, повышающих уровень серотонина при терапии дисфорического ПМС, в целом показали высокие результаты. Применялись агонисты серотонина, принадлежащие по своему химическому строению к разным психофармакологическим классам. Положительные результаты были достигнуты при использовании собственно агониста серотонина - d-фенфлурамина[41]. Способность значительно уменьшать предменструальную симптоматику по сравнению с плацебо продемонстрировал избирательный агонист серотониновых рецепторов подтипа 5HT_{1L} буспирон[104]. Также с хорошим клиническим результатом применялся трициклический антидепрессант, обладающий выраженным серотонинергическим действием, кломипрамин [57,59,121]. Препараты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) неоднократно становились объектом клинических испытаний эффективности при предменструальной дисфории и

с успехом ее демонстрировали пароксетина [49,87,98,104,117,118,129], сертралина [63,69]; была выражена значительно сильнее. Авторы сделали вывод о том, что несмотря на доказанную эффективность 60 мг пароксетина в сутки при лечении иных психических расстройств, в лечение пациенток, страдающих предменструальной дисфорией, следует включать не более 20 мг пароксетина в сутки.

Eriksson (2009) в обзоре клинических испытаний эффективности различных препаратов из класса СИОЗС при предменструальной дисфории отмечает, что в большинстве контролируемых исследований ответ на терапию составляет 60% и более. Этот результат наблюдается независимо от способа оценки происходящих клинических изменений: либо в процентной доле пациенток, сообщивших о значительном улучшении своего состояния, либо в процентной доле пациенток, у которых редукция одного или нескольких ключевых симптомов составила более 50%.

После того, как была доказана принципиальная эффективность агонистов серотонина при ПМДР, фокус исследовательской деятельности переместился в сторону выбора оптимальной тактики их назначения в сочетании с продолжением накопления информации о сравнительной эффективности этих препаратов. Прерывистый метод назначения агонистов серотонина при ПМДР, предполагающий прием препаратов только в течение лютеиновой фазы цикла, имеет преимущества перед непрерывным методом терапии [117]. С клинической точки зрения прерывистый метод позволяет уменьшить многие негативные явления, связанные с прием лекарственных средств, в том числе ограничить развитие побочных эффектов, аллергических реакций и межлекарственных взаимодействий. Пациентки отягощаются периодическим приемом лекарства в меньшей степени, чем постоянным. Кроме этого, прерывистый метод позволяет сократить материальные затраты. Однако все приведенные доводы в пользу

прерывистого назначения агонистов серотонина действительны лишь в том случае, если при этом сохраняется эффективность их действия [117].

Ряд авторов выполнили предварительные исследования эффективности прерывистого метода назначения пароксетина [49,98,117,118], кломипрамина [121] и сертралина [69,75,133]. Эти исследования проводились без плацебо-контроля и имели характер так называемых натуралистических исследований. В каждом из указанных клинических испытаний экспериментальные группы состояли из пациенток, не имеющих психических заболеваний как в настоящее время, так и в анамнезе. Мета-анализ указанных исследований, выполненный Dimmocketal. (2000), показал, что отсутствуют статистически значимые различия между эффективностью постоянного и прерывистого назначения препаратов. Однако был выявлен более благоприятный профиль побочных эффектов при назначении серотонинергических антидепрессантов только в лютеиновую фазу. В то же время следует учитывать, что из-за отсутствия плацебо-контроля, в группах с прерывистым назначением прекращение активной терапии в фолликулиновую фазу ничем не маскировалось, поэтому режим терапии не был полностью «слепым» для пациенток. Таким образом, неоднозначна возможность распространения полученных результатов на всю популяцию пациенток, страдающих ПМДР, а тем более на тех пациенток, которые страдают и другими психическими расстройствами.

Описано всего два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с прерывистым назначением агонистов серотонина. Первое было проведено Wikanderetal (2000). Его результаты подтвердили предшествующую гипотезу о том, что прерывистый метод терапии ПМДР с помощью СИОЗС не уступает по эффективности непрерывному назначению этих препаратов. Более того, было установлено, что циталопрам при условии его назначения в дозе 20+10 мг/сут в течение лютеиновой фазы цикла обладает явным, статистически значимым

преимуществом не только перед плацебо, но и перед назначением циталопрама в той же дозе на протяжении всего менструального цикла. Таким образом, была обнаружена тенденция к большей эффективности препарата при ограничении его приема только лютеиновой фазой, что свидетельствует о возможности развития привыкания к нему, если он назначается без перерывов. Это согласуется с другими клиническими данными о том, что при длительном введении антидепрессантов (2-3 недели) нередко развиваются процессы адаптации [20]. В то же время, предположение о менее выраженном профиле побочных эффектов на фоне прерывистого приема циталопрама не подтвердилось, так как не были выявлены статистически достоверные различия по этому показателю между группами, получавшими циталопрама только в лютеиновую фазу, либо в течение всего менструального цикла.

Второе рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено Steinbergetal (2001). В качестве активного препарата агониста серотонина в этом клиническом испытании использовался триптофан. После 3 циклов терапии с назначением триптофана в дозе 6 мг/сут, либо плацебо со дня овуляции и до 3 дня фолликулиновой фазы нового менструального цикла был получен следующий результат: редукция ключевой симптоматики ПМДР (дисфория, неустойчивость настроения и раздражительность) составила 34,5% на фоне терапии триптофаном и 10,4% на фоне приема плацебо. Таким образом, результаты этого исследования также свидетельствуют в пользу эффективности терапии предменструального дисфорического расстройства методом назначения агонистов серотонина только в лютеиновую фазу менструального цикла.

Однако результаты исследований с прерывистым назначением СИОЗС нельзя рассматривать только как экспериментально доказывающие эффективность 2-недельной терапии по сравнению с 4-недельной (используя

усредненные оценки продолжительности лютеиновой фазы и всего менструального цикла). Они подтверждают также отмеченную еще ранее Steineretal. (2005) в клиническом испытании пароксетина с непрерывным дозированием, особенность этого препарата начинать действовать у пациенток, страдающих ПМДР, практически мгновенно, что заметно отличается от медленного развития его клинического эффекта, которое наблюдается при депрессии.

Комментируя полученные клинические результаты о выраженном терапевтическом эффекте СИОЗС при предменструальном дисфорическом расстройстве, в качестве возможного объяснения обращает внимание на то, что одним из ведущих проявлений ПМДР является раздражительность, а главную роль в формировании этого феномена аффективной сферы играют именно серотонинергические нейроны [58]. Однако Kouri&Halbreich (1999), а также Wikanderetal. (2000) разделяют мнение о существовании различий в механизме действия СИОЗС при предменструальной дисфории и других аффективных расстройствах, как различны и эффективные дозы препаратов. В частности, высказывается предположение о двух вариантах действия препаратов из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Один из них предполагает, что препарат действует внутри синапса между серотонинергическими нейронами, то есть в том участке, где серотонин как нейромедиатор обеспечивает передачу возбуждения от нейрона к нейрону [35]. Такой вариант действия типичен для всех антидепрессантов и имеет место при депрессивных расстройствах. Другой механизм действия препарата связан с тем, что главный эффект развивается вне пределов синапса, при этом изменяется не синаптическая, а диффузная нейрональная передача [32]. Быстрота ответа на терапию СИОЗС при предменструальной дисфории заставляет думать, что в случае этого заболевания более вероятен второй вариант действия препаратов этого класса [117].

О специфическом характере влияния СИОЗС при предменструальном дисфорическом расстройстве говорят также сведения о более высокой их эффективности в терапии ПМДР по сравнению с другими антидепрессантами, не селективными в отношении действия на серотонинергическую систему. В частности, такие результаты были получены в сравнительном исследовании пароксетина и мапротилина (селективного ингибитора обратного захвата норадреналина) [58], флуоксетина и бупропиона (оказывающего действие преимущественно на дофаминергические и норадренергические нейроны) [97], сертралина и трициклического антидепрессанта дезипрамина [63]. В отношении дезипрамина вообще не было доказано, что его эффект при ПМДР превосходит плацебо [124]. Таким образом, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина представляются наиболее оптимально подходящими для терапии предменструального дисфорического расстройства из всех серотонинергических средств.

В настоящее время не достигнута полная ясность в том, какова должна быть общая продолжительность терапии. Многие пациентки после завершения курса терапии через некоторое время испытывали возврат симптоматики предменструальной дисфории [64,97]. Неизвестно также, какой препарат из класса СИОЗС предпочтительнее для лечения предменструальной дисфории.

Клинические испытания эффективности при ПМДР проводились со всеми препаратами из класса СИОЗС, однако наибольшее количество информации собрано в отношении пароксетина. Этот препарат подтвердил свою клиническую эффективность при лечении пациенток с этим заболеванием в большом количестве исследований, в том числе, включая рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование [117]. Отражением этого процесса явилось одобрение пароксетина со

стороны Комитета по Продуктам Питания и Препаратам США (FDA) для лечения предменструальной дисфории [104,118].

Пароксетин в соответствии с клинической классификацией антидепрессантов относится к группе антидепрессантов-стимуляторов [20]. Известно, что из всех СИОЗС пароксетин обладает самым слабым блокирующим действием на обратный захват серотонина [20,74]. В то же время его склонность к развитию лекарственной адаптации у пациентов является одной из самых малых по сравнению с другими антидепрессантами [20]. Следует отметить, что из всех СИОЗС пароксетин обладает самым длительным периодом полувыведения - около 60 часов. При этом, с учетом периода полувыведения активного метаболита пароксетина-пароксетина гидрохлорида гемигидрат, суммарная продолжительность полу-жизни препарата в организме может достигать 300 часов, что соответствует 7-15 дням (Benfieldetal. 1986; Мосолов С.Н., 1996). Таким образом, проведение клинического испытания эффективности пароксетина при ПМДР в дозе 20 мг/сут с режимом дозирования в течение лютеиновой фазы менструального цикла как ежедневно, так и 1 раз в неделю, имеет достаточное теоретическое обоснование и практическую целесообразность.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ

ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения больных в исследования перечислены ниже:

1. Возраст от 18 до 45 лет
2. Длительность менструального кровотечения 3-7 дней
3. Интервал между менструальными кровотечениями - 21-35 дней
4. Кровопотеря в период менструации не более 80 мл
5. Диагноз предменструального дисфорического расстройства, установленный в соответствии с классификацией DSM-IV-TR

Следует отметить, что установление диагноза предменструального дисфорического расстройства сопряжено с некоторыми сложностями, связанными с отсутствием данной нозологической единицы в действующей Международной Классификации Болезней (МКБ-10). Диагностические критерии ПМДР представлены только в классификации Американской Психиатрической Ассоциации DSM-IV-TR (действующая версия DSM-IV-TR, 2000).

Возвращаясь к «исследовательскому диагнозу» предменструального дисфорического расстройства, или предменструальной дисфории следует отметить, что соответствующие диагностические критерии DSM-IV-TR переведены на русский язык и адаптированы к использованию в отечественной медицинской практике. Адаптированный вариант указанных критериев приводится ниже.

Диагностические критерии ПМДР, адаптированный вариант DSM-IV-TR

- I. **Качественные:**
 1. Подавленное настроение;
 2. Тревога, внутреннее напряжение;
 3. Эмоциональная лабильность;
 4. Гневливость, раздражительность;
 5. Снижение интереса к обычным занятиям;

6. Трудность концентрации внимания;
7. Снижение физической активности;
8. Изменение аппетита;
9. Нарушение сна;
10. Утрата субъективной способности контролировать эмоциональные переживания , «перехлест эмоций через край»;
11. Соматические симптомы

II. Количественные:

1. Клиническая картина заболевания должна быть представлена как минимум 5 симптомами из приведенного выше перечня;
2. Должен присутствовать, по крайней мере, один из первых 4 симптомов;
3. Проявления заболевания должны сопровождать большинство менструальных циклов в году;
4. Заболевание должно длиться не менее 1 года

III. Дифференциально-диагностические:

1. Клинические проявления возникают в лютеиновую фазу менструального цикла;
2. В начале фолликулиновой фазы происходит ослабление симптоматики, а затем она полностью исчезает не позднее, чем к 7 дню менструального цикла;
3. Период отсутствия симптоматики занимает не менее 1 недели в течение каждого менструального цикла (с 7 по 14 день у пациенток с 21 -дневным циклом);
4. Симптоматика носит устойчивый характер от одного менструального цикла к другому, возможна только незначительная вариация клинических проявлений заболевания;

5. Заболевание нарушает профессиональное и социальное функционирование пациентки;
6. Предварительный диагноз ПМДР подтвержден данными ежедневной проспективной регистрации всех патологических проявлений, возникающих у пациентки, на протяжении не менее 2 месяцев;
7. Исключен вторичный характер предменструального синдрома, обусловленный наличием другого основного психического или соматического заболевания.

Критерии исключения из исследования были составлены исходя из принципа обеспечения максимальной безопасности пациенток в процессе обследования и лечения, а также на основании учета особенностей диагностики ПМДР и необходимости устранения факторов, которые могут оказывать существенное влияние на результат терапии.

К ним относятся:

1. Психическое расстройство любого генеза
2. Перенесенные заболевания, связанные с нарушением функции репродуктивных органов
3. Прием препаратов половых гормонов с контрацептивной целью и/или для лечения ПМС любой продолжительности за последний год
4. Окончание приема психотропных препаратов с целью терапии ПМС менее чем за 2 месяца до начала лечения в рамках данного исследования
5. Соматическая патология с тяжелым и/или нестабильным течением
6. Метаболические расстройства, сопровождающиеся клинически выраженным изменением массы тела и/или требующие регулярного приема гормональных средств
7. Врожденные пороки развития

8. Длительная (более 2 лет) подверженность действию профессиональных вредностей

9. Курение более 1 пачки сигарет в день

10. Невозможность по каким-либо причинам наблюдения пациентки в течение 6 менструальных циклов, включая и отказ от продолжения участия в обследовании.

Набор пациенток, страдающих ПМДР, осуществлялся путем активного их выявления среди женщин, обратившихся к гинекологу для диспансерного осмотра. Из 227 пациенток, которым было предложено пройти предварительное обследование с возможностью последующего включения в данное исследование.

Участницы исследования вели специальный дневник (Приложение № 1), в котором ежедневно отмечали выраженность любых возникающих у них патологических проявлений. Данный документ анализировался врачом в ходе регулярных еженедельных осмотров больных. Таким образом, осуществлялось динамическое наблюдение пациенток на протяжении всего менструального цикла и проспективная регистрация различных симптомов, которые требуются для подтверждения диагноза ПМДР.

Пациентки набирались на базе женской консультации ГКБ №4 с 2010-2012гг. По результатам проведенного обследования из 227 первоначально отобранных пациенток только 114 были включены в исследование. В исследовании могли участвовать пациентки не моложе 18 и не старше 45 лет. Характеристика менструальной функции пациенток в исследуемой группе представлена в Таблице № 1.

Таблица №1. Характеристика менструальной функции пациенток в исследуемой группе (n=144)

№ п/п	Показатель	Значение (С.О.*)
1	Менархе (возраст)	13 (0,7)
2	Период времени от менархе до установления	15 (3,0)
3	Длительность кровотечения (дни)	5,3 (1,1)
4	Длительность цикла (дни)	28,4 (2,6)
5	Кровопотеря при менструации (%):	
	Скудная	9,65%
	Умеренная	67,54%
	Обильная	22,81%

*С.О.- стандартное отклонение

Во всех случаях было получено письменное информированное согласие пациенток на лечение.

Обследованная группа больных была случайным образом разбита на две подгруппы, в каждую из которых вошло по 57 человек.

В подгруппе А пациентки получали комбинированную терапию: Ярину в циклическом 21-дневном режиме и пароксетин в дозе 20 мг/сут в течение 2-х дней с момента овуляции, установленного методом измерения базальной температуры. Назначение препарата затем прерывалось на 5 дней. Через 7 дней после первого приема пациентки вновь получали по 20 мг/сут пароксетина в течение 2-х дней подряд. Таким образом, суммарная доза пароксетина за весь менструальный цикл составляла 80 мг. Препарат принимался один раз в сутки утром вне зависимости от приема пищи.

В подгруппе Б пациентки получали Ярину, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Прием препарата назначался в циклическом 21-дневном режиме.

Длительность лечения в рамках исследования составляла 3 менструальных цикла. Прием каких-либо других психотропных препаратов, помимо пароксетина и Ярины, был запрещен на всем протяжении исследования. Пациентки регулярно осматривались в процессе каждого курса терапии, а также в промежутках между лечением.

Оценка эффективности терапии

Оценка эффективности проводимого лечения в исследуемой и контрольной подгруппе проводилась с использованием двух основных методов: клинико-психопатологического и психометрического. Последний включал в себя применение следующих шкал:

1. Шкала Депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale) [Hamilton M., 1997].
2. Шкала Тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) [Hamilton M., 1999].
3. Шкала Общего Клинического Впечатления - Тяжесть (Clinical Global Impression - Severity, CGI-S) [Guy W., 1996].
4. Шкала Общего Клинического Впечатления - Улучшение (Clinical Global Impression - Improvement, CGI-I) [Guy W., 1996].

Шкала Депрессии Гамильтона применяется для количественной оценки тяжести проявлений депрессии. Шкала состоит из 17 пунктов. Каждый пункт оценивается баллом от 0 до 4. Более высокий балл соответствует большей тяжести клинических проявлений заболевания. Пункты шкалы сформулированы в виде вопросов, на которые должен ответить врач, оценивающий состояние пациента. Каждый из таких вопросов направлен на определенный тип симптомов, характерных для депрессии.

Шкала Тревоги Гамильтона включает в себя 14 пунктов. Принцип организации Шкалы повторяет тот, который был позже использован при создании HAM-D и описан выше.

Шкала CGI направлена, в свою очередь, на оценку не столько отдельных симптомов, сколько всей совокупности аспектов, формирующих клиническое впечатление врача о состоянии пациента. Один раздел Шкалы - CGI-S предполагает оценку состояния, как до начала лечения, так и в течение его хода. Оценка по другому разделу - CGI-I осуществляется только в процессе лечения. Концепция клинического улучшения, на которой основана данная шкала, предполагает сравнение текущего состояния больной с тем, которое имелось у ней до начала терапии. Оба раздела Шкалы состоят только из одного пункта, который оценивается баллами от 1 до 7. 1 соответствует «нормальному» состоянию, отсутствию проявлений заболевания по CGI-S, либо улучшению по CGI-I, тогда как 7 характеризует крайнюю степень выраженности заболевания по CGI-S, либо ухудшение по CGI-I.

Все использованные шкалы приведены в Приложении № 2.

2.1. Шкала Депрессии Гамильтона, версия из 17 пунктов

<p>1. Подавленное настроение (печаль, безысходность, бессмысленность)</p>	<p>0= 1= 2= 3= 4=</p>	<p>Отсутствуют Эти чувства выявляются только при расспросе Эти чувства спонтанно выражаются пациентом в словесной форме Выражает чувства не только на словах –то есть, выражением лица, позой, особенностями голоса и готовностью к рыданию Пациент спонтанно выражает только эти чувства, как в словесной, так и в иной форме</p>
<p>2. Чувство вины</p>	<p>0= 1= 2= 3= 4=</p>	<p>Отсутствует Самобичевание; чувства того, что подвёл других людей Идеи вины или навязчивые воспоминания прошлых ошибок или скверных поступков Настоящее заболевание является наказанием. Бред вины Слышит обвиняющие или обличительные «голоса» и/или испытывает угрожающие</p>

		зрительные галлюцинации
3.Суицид	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствует Чувство того, что жить не стоит Желание умереть или любые размышления о возможности собственной смерти Суицидальные идеи знаковые (приготовления) Суицидальные попытки (любые серьезные попытки оцениваются как «4»)
4.Ранняя бессонница	0= 1= 2=	Отсутствие трудностей засыпания Жалобы на периодические трудности засыпания – то есть, более ½ часа без сна Жалобы на ежедневные трудности засыпания
5. Срединная бессонница	0= 1= 2=	Отсутствует Жалобы на беспокойный и прерывистый сон ночью Просыпания среди ночи – любой подъем с кровати оценивается как «2» (за исключением потребности в мочеиспускании)
6. Поздняя бессонница	0= 1= 2=	Отсутствует Просыпается в ранние утренние часы, однако, может заснуть снова Пациент не способен повторно заснуть после подъема с кровати
7.Работа идеятельность	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствие трудностей Мысли о собственной недееспособности, усталости или слабости, которые относятся к деятельности, работе или любимым занятиям Снижение интереса к деятельности; любимым занятиям или работе, выраженная пациентом либо непосредственно, либо опосредованно через указания на вялость, нерешительность и долгие колебания перед началом работы (существование необходимости заставлять себя выполнить какую-либо работу или действие) Уменьшение количества времени, уделяемого работе, либо снижение продуктивности Прекращение работы по причине настоящего заболевания
8.Заторможенность (психомоторная)	0= 1=	Нормальная речь и темп мыслительного процесса Легкая заторможенность в процессе беседы

(Замедление мыслительного процесса и речи; нарушение способности к концентрации внимания; снижение двигательной активности)	2= 3= 4=	Явная заторможенность в процессе беседы Затруднение беседы с пациентом Полный ступор
9. Двигательное беспокойство	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствует Вертлявость Потребность чем-нибудь занять руки Постоянное копошение, неспособность сидеть спокойно Заламывание рук, обкусывание ногтей, выдергивание волос, кусание губ
10. Тревога (психическая)	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствует Внутреннее напряжение и раздражительность Беспокойство, вызываемое малозначительными поводами Испуганное выражение лица или речь Выражение страха на лица
11. Тревога (соматическая) Соматические проявления тревоги, (т.е., симптомы гиперактивности нервной системы, «мушки» перед глазами, диспепсия, спазм желудка, отрыжка, диарея, сердцебиение, учащенное и более глубокое дыхание, парестезии, повышенная потливость, гиперемия, тремор, головня боль, учащенное мочеиспускание)	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствует Легкая Умеренная Выраженная Непереносимая
12. Соматические симптомы (со стороны ЖКТ)	0= 1= 2=	Отсутствуют Снижение аппетита, однако, питание без уговоров со стороны окружающих. Количество принимаемой пищи близко к обычному. Трудности при питании, преодолеваемые, однако, без принуждения со стороны окружающих. Значительное снижение аппетита и

		количества принимаемой пищи
13. Соматические симптомы общие	0= 1= 2=	Отсутствуют Тяжесть в конечностях, спине или голове. Боли в спине, головные или мышечные боли. Упадок сил повышенная утомляемость Наличие любого явного симптома оценивается как «2»
14. Симптомы стороны половой системы (такие симптомы, как снижение либидо, сексуальная дисфункция, нарушения менструального Цикла)	0= 1= 2=	Отсутствуют Легкие Выраженные
15. Ипохондрические симптомы	0= 1= 2= 3= 4=	Отсутствуют Поглощенность прислушиванием к ощущениям в собственном теле Озабоченность состоянием здоровья Частые жалобы, обращения за медицинской помощью и т.п. Ипохондрический бред
16. Снижение веса		А. При оценке по данным анамнеза
	0= 1= 2= 3=	Отсутствует Вероятное снижение веса, обусловленное настоящим заболеванием Явное (по словам пациента) снижение веса Не оценивалось
17. Критическое отношение к своему состоянию	0= 1= 2=	Признает наличие депрессии и считает ее заболеванием Признает наличие заболевания, но связывает его с плохим питанием, климатом, перенапряжением, вирусной инфекцией, потребностью в отдыхе и т.п. Полностью отрицает наличие заболевания

2.2. Шкала Тревоги Гамильтона

Пункт	Балл	Описание
1. Тревожное настроение (волнения, предчувствие худшего)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
2. Напряжение (испуг, частый плач, беспокойство, дрожь)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
3. Страхи (страх темноты, страх незнакомцев, страх одиночестве, страх животных)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
4. Бессонница (Трудности засыпания или поддержания сна, сновидения)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
5. Когнитивные симптомы (снижение способности к концентрации внимания, мнестических функций)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
6. Подавленное настроение (снижение интереса к деятельности, ангедония,	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
7. Соматические жалобы мышечного характера (мышечные боли, скрежетание зубами)	0= 1=	Симптоматика Легкая симптоматика

	2= 3= 4=	Умеренная Выраженная Непереносимая
8. Соматические жалобы сенсорного характера (шум в ушах, нечеткость зрения)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
9. Симптомы со стороны сердечно-сосудистой (тахикардия, экстрасистолия, боль в груди, приближающегося обморока)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
10. Симптомы со стороны дыхательной системы (ощущения сдавления в груди, удушья; одышка)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
11. Симптомы со стороны желудочно-кишечной системы (дисфагия, тошнота или рвота, запор, снижение веса)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
12. Симптомы со стороны мочеполовой системы (учащенное мочеиспускание или неотложные позывы к мочеиспусканию, дисменорея, импотенция)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
13. Симптомы со стороны вегетативной нервной системы (сухость во рту, гиперемия, бледность, повышенная потливость)	0= 1= 2= 3= 4=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная Непереносимая
14. Поведение во время беседы (Суетливость, тремор, хождения)	0= 1= 2= 3=	Симптоматика Легкая симптоматика Умеренная Выраженная

4=

Непереносимая

2.3. Шкала Общего Клинического Впечатления - Тяжесть (GuyW., 1996)

Пункт	Балл	Описание
Учитывая Ваш клинический категорией пациентов,	1=	Признаки наличия заболевания
	2=	Пограничные признаки наличия
	3=	Легкая степень выраженности
	4=	Умеренная степень выраженности
	5=	Значительная степень выраженности
	6=	Тяжелая степень выраженность
	7=	Пациент относится к числу самых тяжелых

2.4. Шкала Общего Клинического Впечатления — Улучшение (GuyW., 1996)

Пункт	Балл	Описание
Оцените улучшение состояния пациента независимо от того, связано ли оно, по Вашему мнению, с лекарственной терапией или не. Как изменилось состояние пациента по сравнению с исходным?	1=	Очень значительно улучшилось
	2=	Значительно улучшилось
	3=	Немного улучшилось
	4=	Не изменилось
	5=	Немного ухудшилось
	6=	Значительно ухудшилось
	7=	Очень значительно ухудшилось

Исходное состояние пациенток в подгруппах А и Б сравнивалось по показателям средних суммарных баллов по шкалам HAMD-17 и НАМА. В подгруппе исследуемой терапии исходные значения по этим показателям составляли $18,6 \pm 3,1$ и $13,8 \pm 2,9$ для шкалы HAMD-17 и НАМА соответственно. В контрольной подгруппе средние суммарные баллы

равнялись $18,5 \pm 2,7$ по шкале HAMD-17 и $14,0 \pm 3,2$ по шкале НАМА. При этом максимальные баллы соответствовали 24 по шкале HAMD-17 и 15 по шкале НАМА в обеих подгруппах. Результаты анализа различий между подгруппами по данным параметрам указывают на их статистическую недостоверность ($p=0,85$). При оценке общей тяжести состояния по шкале CGI-S также не было выявлено статистически значимых различий между подгруппами: средние исходные баллы соответствовали $4,28 \pm 0,75$ в подгруппе А и $4,33 \pm 0,66$ в подгруппе Б; $p=0,36$. Выполненный анализ свидетельствует о том, что обе подгруппы можно считать одинаковыми по степени тяжести исходного состояния пациенток в каждой из них.

Основным показателем эффективности исследуемых препаратов служили следующие:

1. Средняя редукция общего балла по шкале HAMD-17

2. Средняя редукция общего балла по шкале НАМА

Дополнительными показателями эффективности являлись следующие:

1. Количество пациенток (в абсолютном и процентном выражении), у которых снижение общего балла HAMD-17 на момент окончания терапии составляло не менее 50% от исходной оценки («ответ» на терапию)
2. Количество пациенток (в абсолютном и процентном выражении), у которых снижение общего балла НАМА на момент окончания терапии составляло не менее 50% от исходной оценки («ответ» на терапию)

3.Средняя редукция балла по шкале CGI-S

4.Средний балл по шкале CGI-I на момент окончания лечения

Клинико-психопатологический и психометрический метод позволяли оценить терапевтическую динамику состояния, как в целом, так и в отношении отдельных областей клинических проявлений ПМДР. Характерные симптомы заболевания, которые отражены в диагностических критериях ПМДР, были разделены по их принадлежности к 4-ем областям симптоматики:

1.Аффективные симптомы, преимущественно относящиеся к проявлениям депрессии (подавленное настроение, чувство вины, эмоциональная лабильность). HAMD-17: суммарный балл, пункты 1-3. НАМА: пункт 6

2.Аффективные симптомы, преимущественно относящиеся к проявлениям тревоги и дисфории (тревога, внутреннее напряжение, гневливость, раздражительность, утрата субъективной способности контролировать эмоциональные переживания). HAMD-17: пункты 9, 10. НАМА: суммарный балл, пункты 1 -3, 14

3.Симптомы, преимущественно когнитивного характера (психомоторная заторможенность, трудность концентрации внимания, прочие когнитивные симптомы). HAMD-17: пункт 8; НАМА: пункт 5

4.Полиморфная соматовегетативная симптоматика (снижение физической активности, соматические симптомы, расстройства сна и аппетита). HAMD-17: пункты 4 - 6, 8, 11 - 15. НАМА: пункты 4, 7 - 13

Оценка безопасности терапии

При сравнительной оценке безопасности терапии учитывались следующие показатели: 1) общая частота развития побочного действия и среднее количество нежелательных эффектов на одну пациентку в подгруппе; 2) перечень побочных эффектов, выявленных в каждой из

исследуемых подгрупп; 3) частота встречаемости каждого из побочных эффектов в подгруппе; 4) доли отдельных побочных эффектов среди всех случаев побочного действия в подгруппе с выявлением типичных нежелательных реакций на препарат; 5) средние сроки возникновения и продолжительность отдельных побочных эффектов.

Выявление побочных эффектов было основано на расспросе пациенток, который при необходимости дополнялся физикальным и инструментальным обследованием. В начале расспроса задавались, как правило, вопросы общего характера, дававшие женщине возможность произвольно указывать на беспокоящие ее перемены в самочувствии. В дальнейшем больная прицельно расспрашивалась о возможных побочных эффектах из числа наиболее характерных для КОК и СИОЗС. Перечень нежелательных явлений, по которому производилось уточнение побочного действия препарата в подгруппах А и Б представлены в Таблице № 3.

Таблица № 3.1. Перечень побочных эффектов Ярины (Мосолов С.Н., 2004)

Препарат	Побочные эффекты	
	№ п/п	Описание
Ярина	1.	Тошнота
	2.	Рвота
	3.	Боль в животе
	4.	Диарея
	5.	Нагрубание, болезненность молочных желез
	6.	Гипертрофия молочных желез
	7.	Выделения из влагалища
	8.	Выделения из молочных желез
	9.	Головная боль
	10.	Снижение настроения
	11.	Снижение либидо
	12.	Мигрень
	13.	Непереносимость контактных линз
	14.	Увеличение массы тела

15. Задержка жидкости в организме
16. Сыпь
17. Крапивница
18. Многоформная эритема
19. Узловатая эритема
20. Аллергические реакции
21. Тромбозы и тромбоэмболии
22. Бессонница
23. Нарушение функции печени
24. Артериальная гипертензия
25. Молочница (кандидоз)
26. Депрессия
27. Камни в желчном пузыре

Таблица № 3.2. Перечень побочных эффектов пароксетина

Препарат	Побочные эффекты	
	№ п/п	Описание
Пароксетин	1.	Тошнота
	2.	Рвота
	3.	Диспепсия
	4.	Боли в животе
	5.	Диарея
	6.	Запоры
	7.	Анорексия с потерей веса тела
	8.	Ангиовенозный отек
	9.	Крапивница
	10.	Аллергические реакции
	11.	Сухость во рту
	12.	Нервозность
	13.	Тревога
	14.	Головная боль
	15.	Бессонница
	16.	Тремор
	17.	Головокружение
	18.	Астения
	19.	Слабость
	20.	Судорожные припадки
	21.	Сексуальные расстройства

22. Потливость
23. Пурпура
24. Двигательные расстройства и дискинезии
25. Гипонатриемия (снижение выработки антидиуретического
26. Суицидальные мысли
27. Фарингиты и воспалительные или фиброзные процессы в
28. Артралгии
29. Миалгии
30. Лихорадка
31. Симптоматика, аналогичная злокачественному
32. Изменение печеночных тестов

В качестве основного критерия для определения наихудшей субъективной переносимости того ли иного побочного эффекта выступало прямое указание пациентки на это. Однако, в том случае, если больная затруднялась с ответом, она расспрашивалась о том, развитие какого нежелательного эффекта повлекло за собой наибольшее расстройство привычного уровня социального и профессионального функционирования.

Решение о прекращении участия в исследовании по причине развития нежелательного действия препарата принималось врачом по согласованию с пациенткой. В процессе выработки такого решения учитывался ряд факторов:

1. Степень тяжести клинических проявлений побочного эффекта
2. Степень субъективной значимости дискомфорта, причиняемого побочным эффектом, для пациентки
3. Клиническое соотношение положительного терапевтического и побочного действия препарата

Статистический анализ полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью пакетов статистических программ "Statistica 6.0" и "Mmitab". Вслед за определением относительных величин и ошибки относительных величин для различных показателей эффективности и безопасности устанавливалась достоверность различий между подгруппами А и Б. В качестве основного метода оценки достоверности

выявленных различий был использован критерий Стьюдента, однако применялись также критерий Вилкоксона, критерий χ^2 (Пирсона), критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни, Критерий Колмогорова-Смирнова. Во всех тестах порог достоверности был установлен на уровне не менее 95% ($p < 0,05$).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПАРОКСЕТИНА И ЯРИНЫ

3.1.Терапевтическое действие комбинированной терапии: эффективность и клинические особенности терапии в подгруппе А

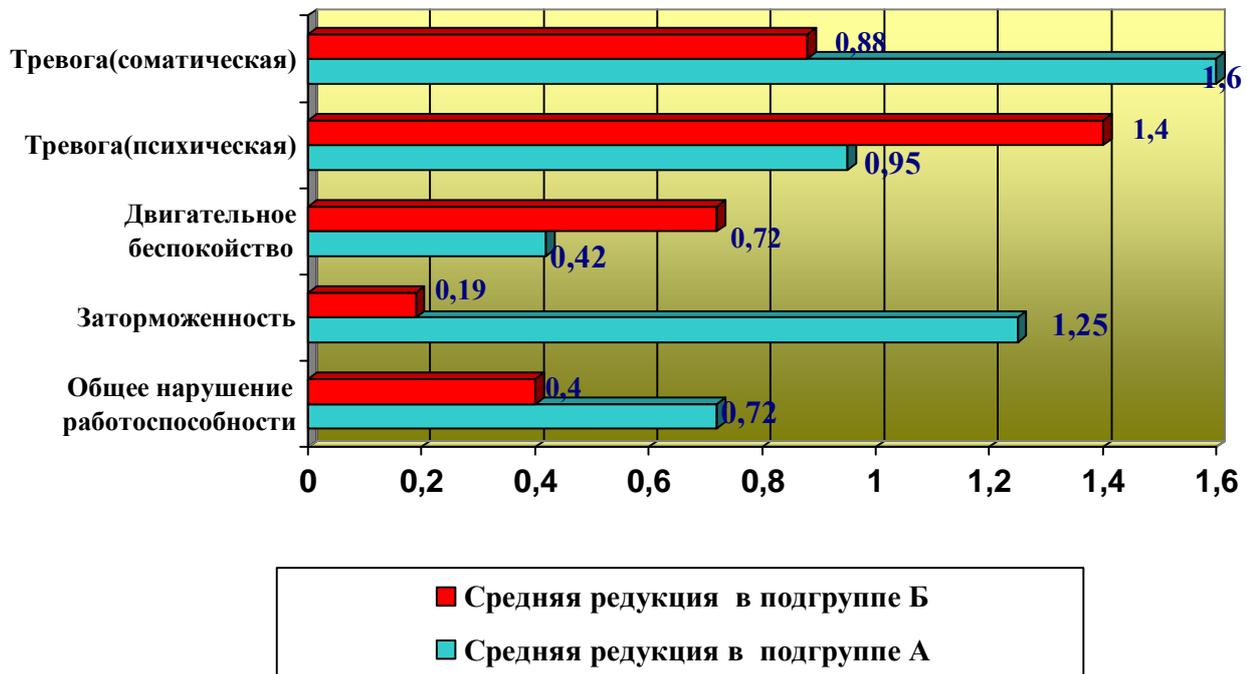
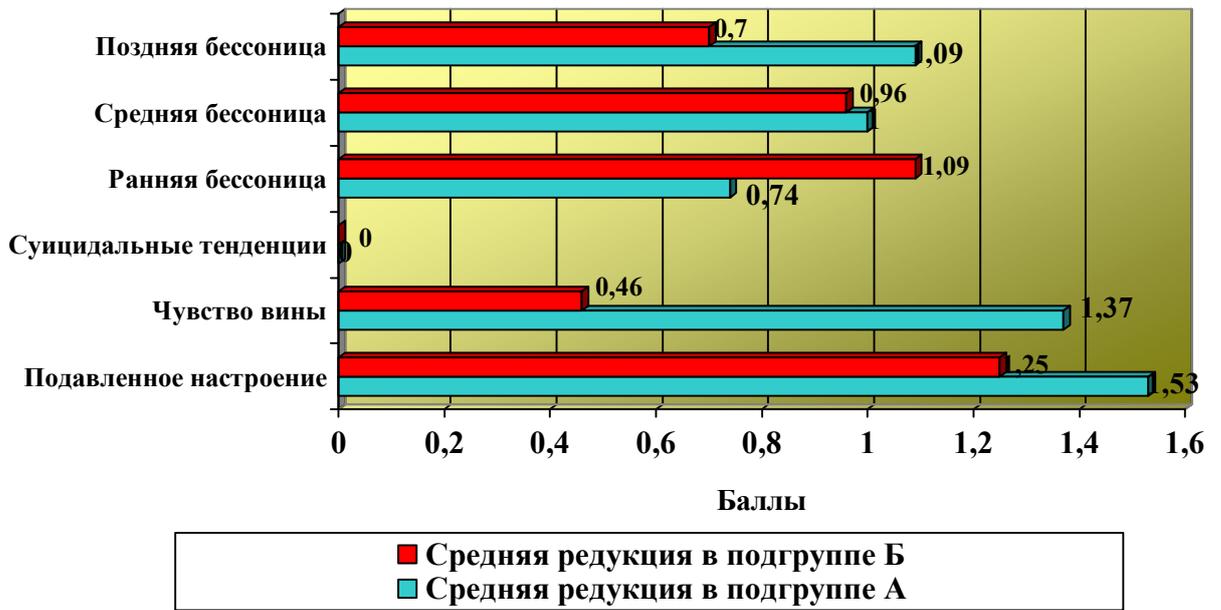
Описание результатов терапии предменструального дисфорического расстройства представляется целесообразным начать с оценки общей эффективности лечения, которая была получена с помощью шкалы Общего клинического впечатления (CGI). Исходно средняя тяжесть состояния пациенток в подгруппе А составляла $4,28 \pm 0,75$ балла по шкале Общего клинического впечатления - Тяжесть (CGI-S), что соответствовало выраженности заболевания в пределах от умеренной до значительной степени. После завершения 3-х курсов комбинированной терапии Яриной и пароксетином была достигнута редукция указанной исходной оценки в среднем на $2,9 \pm 0,8$ балла. При этом средняя заключительная оценка по шкале CGI-S была равна $1,26 \pm 0,48$, что соответствует отсутствию, либо пограничной выраженности заболевания. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности терапии ПМДР с помощью комбинированной терапии.

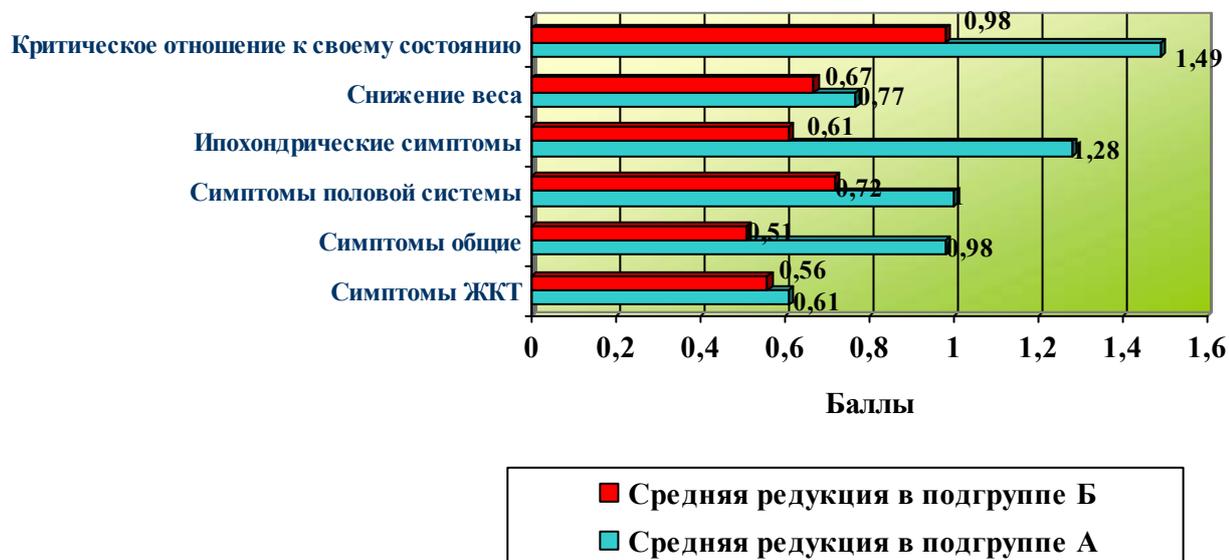
Важной составляющей успеха проводимой терапии является также возможность наблюдать отчетливое улучшение состояние. В связи с этим дополнительно к оценке по шкале CGI-S результаты терапии измерялись

также с применением шкалы Общего клинического впечатления - Улучшение (CGI-I). Эта версия CGI позволяет выразить в количественном эквиваленте степень достигнутого общего улучшения, включающего как редукцию симптоматики («клиническое» улучшение), так восстановление социальной адаптации («функциональное» улучшение) [125]. На фоне терапии пароксетином средняя оценка достигнутого улучшения составляла $1,25 \pm 0,4$ по шкале CGI-I, что интерпретируется как значительное, либо очень значительное улучшение.

При оценке терапевтической динамики депрессивной составляющей предменструального дисфорического синдрома минимальная редукция общего балла по шкале Депрессии Гамильтона соответствовала 10. В то же время максимальная редукция общего балла HAMD-17 составила 18 баллов. Однако в среднем наблюдавшаяся редукция этого показателя была равна $15,8 \pm 1,8$ балла. Ответ на терапию пароксетином при оценке по шкале HAMD-17 (не менее чем 50%-ная редукция общего балла по сравнению с его исходным значением) был достигнут у всех пациенток.

Динамика оценки по отдельным пунктам Шкалы депрессии Гамильтона позволяет судить о том, как меняется в процессе лечения выраженность различных составляющих депрессивного синдрома, и, следовательно, выделить области симптоматики, на которые препарат влияет в большей и меньшей степени. В подгруппе А средняя редукция по каждому из пунктов шкалы HAMD-17 соответствовала значениям, приведенным в Таблице 3.1. На фоне комбинированной терапии полученные значения этого показателя колебались в пределах от 0 (Пункт 3 «Суицид») до 1,6 (Пункт 11 «Соматические проявления тревоги»). В систематизированном виде по мере возрастания эти значения представлены на Рисунке 3.1.1.





Относительно небольшой диапазон колебания величины средней редукции баллов по отдельным пунктам шкалы HAMD-17 обусловлен тем, что индивидуальные значения редукции, наблюдаемые у пациенток, составляли не более 2-х баллов. Отсутствие 3-х балльного и более уменьшения оценки по любому из пунктов Шкалы депрессии Гамильтона обусловлено, в свою очередь, умеренной исходной выраженностью депрессивных проявлений ПМДР. Принимая во внимание указанные особенности, представляется обоснованным применительно к данному исследованию рассматривать среднюю редукцию величиной в 1 балл и более как выраженную, находящуюся в пределах от 0,5 до 1 балла - как умеренную, а составляющую менее 0,5 балла - как малую.

Исходя из полученных в подгруппе А клинических данных, выраженная редукция оценки по шкале HAMD-17 наблюдалась в отношении 8 из 17 пунктов этой шкалы: подавленное настроение, психомоторная заторможенность, поздняя и средняя бессонница, соматические проявления тревоги, соматические проявления со стороны половой сферы,

ипохондрические симптомы, а также критическое отношение к собственному состоянию.

О высокой эффективности пароксетина в отношении депрессивной симптоматики предменструального дисфорического расстройства можно судить по сочетанию двух факторов: ответа на терапию, на который указывает средняя редукция общего балла HAMD-17, и выраженной средней редукции оценок по 2-м пунктам этой шкалы, отражающим ключевые проявления депрессивного синдрома (пункт 1 «Подавленное настроение», пункт 8 «Психомоторная заторможенность»).

У пациенток, испытывающих отчетливую тревогу в предменструальный период, соматические проявления этого аффективного синдрома были тесно переплетены с другими соматическими симптомами, которые относятся к клиническим проявлениям предменструального синдрома. В большинстве случаев зона указанного перекреста аффективно обусловленной и соматогенной симптоматики была представлена совокупностью клинических проявлений нарушенного тонуса вегетативной нервной системы. В частности, к таким симптомам относились следующие: сердцебиение, учащенное и более глубокое дыхание, парестезии, повышенная потливость, гиперемия, тремор, головная боль, учащенное мочеиспускание, "мушки" перед глазами. Как правило, не удавалось выделить среди описанных симптомов те, которые в наибольшей степени были сопряжены с наличием тревоги, и те, основная причина которых заключалась в перестройке гормонального фона в предменструальный период. В связи с этим, изменение оценки по 11 пункту шкалы HAMD-17 («Соматические проявления тревоги») отражало терапевтическую динамику не только собственно проявлений тревоги, но и сходных с ними соматических проявлений ПМДР.

Многие из обследованных больных придавали высокую субъективную значимость нарушениям со стороны половой сферы. В подавляющем

большинстве случаев эти нарушения заключались в снижении полового влечения. На фоне комбинированной терапии указанный симптом подвергся значительному обратному развитию с восстановлением либидо практически на прежнем уровне.

Умеренная редукция оценки по Шкале Депрессии Гамильтона была отмечена применительно к 6 пунктам, которые включали психические проявления тревоги, раннюю бессонницу, общие соматические симптомы, соматические проявления со стороны ЖКТ, снижение веса, а также общее нарушение работоспособности.

Соматическая симптоматика, выявленная у обследованных больных, представляла собой широкий спектр клинических проявлений. Наблюдавшиеся симптомы носили как общий системный характер, в частности, слабость, вялость, ощущение тяжести во всем теле, снижение аппетита, повышенная потливость, пастозность кожных покровов, так и местный характер, включая боли различной локализации и выраженности, вздутие живота, нагрубание молочных желез, изменение моторики кишечника и пр. При лечении предменструального синдрома, в отличие от депрессивных расстройств, соматическая симптоматика не является мишенью при назначении психотропных средств. Согласно современным отечественным руководствам, использование антидепрессантов и транквилизаторов при терапии ПМС ограничено только случаями выраженных аффективных нарушений [22]. В свете изложенного полученные данные о том, что пароксетин позволял устранять не только психопатологические симптомы, но и характерные соматические проявления ПМДР, указывают на высокую практическую значимость исследуемого метода. Кроме того, они подтверждают патогенетическую основу механизма терапевтического действия пароксетина при изучаемом заболевании, поскольку под влиянием этого препарата наблюдалась сбалансированная редукция всех клинических составляющих предменструальной дисфории.

Снижение веса не относится к числу типичных проявлений предменструального синдрома [22]. Возможно, этим объясняется относительно небольшая исходная величина средней оценки по данному пункту Шкалы Депрессии Гамильтона - 0,95 балла. С учетом указанного значения достигнутая на фоне терапии редукция этой оценки в 0,77 балла свидетельствует о достаточной эффективности проводимого лечения.

Выраженность нарушения трудоспособности можно рассматривать как кумулятивную оценку общей тяжести расстройства функционирования личности, вызванного предменструальной дисфорией. Согласно полученным результатам у обследованных больных наблюдалось отчетливое нарушение функциональной активности личности, которое вместе с тем не достигало уровня, соответствующего невозможности продолжения привычной деятельности пациентки. Другими словами речь шла о существенном затруднении выполнения большинства обычных дел, сопровождавшихся выраженным субъективным дискомфортом, но который не повлек отказа от их выполнения. Больные продолжали ходить на работу, посещать занятия в институте, но делали это через силу, преодолевая мощное внутреннее сопротивление. Продуктивность деятельности при этом была резко снижена. Описанные клинические проявления нашли отражение в том, что исходная оценка по пункту «Нарушение трудоспособности» шкалы HAMD-17 была равна 2,62. Выявленная средняя редукция данной оценки - 0,72 балла - указывает на значительное облегчение испытываемой пациентками симптоматики. Больные отмечали, что проявления дискомфорта, связанного с работой и учебой, существенно сократились, а чувство внутреннего сопротивления началу какой-либо деятельности полностью исчезло. Однако у некоторых женщин сохранялось чувство неуверенности в себе, слабость и повышенная утомляемость при выполнении обычных дел.

Малая редукция исходной оценки наблюдалась только по 3 пунктам шкалы HAMD-17: двигательное беспокойство, чувство вины и суицидальные

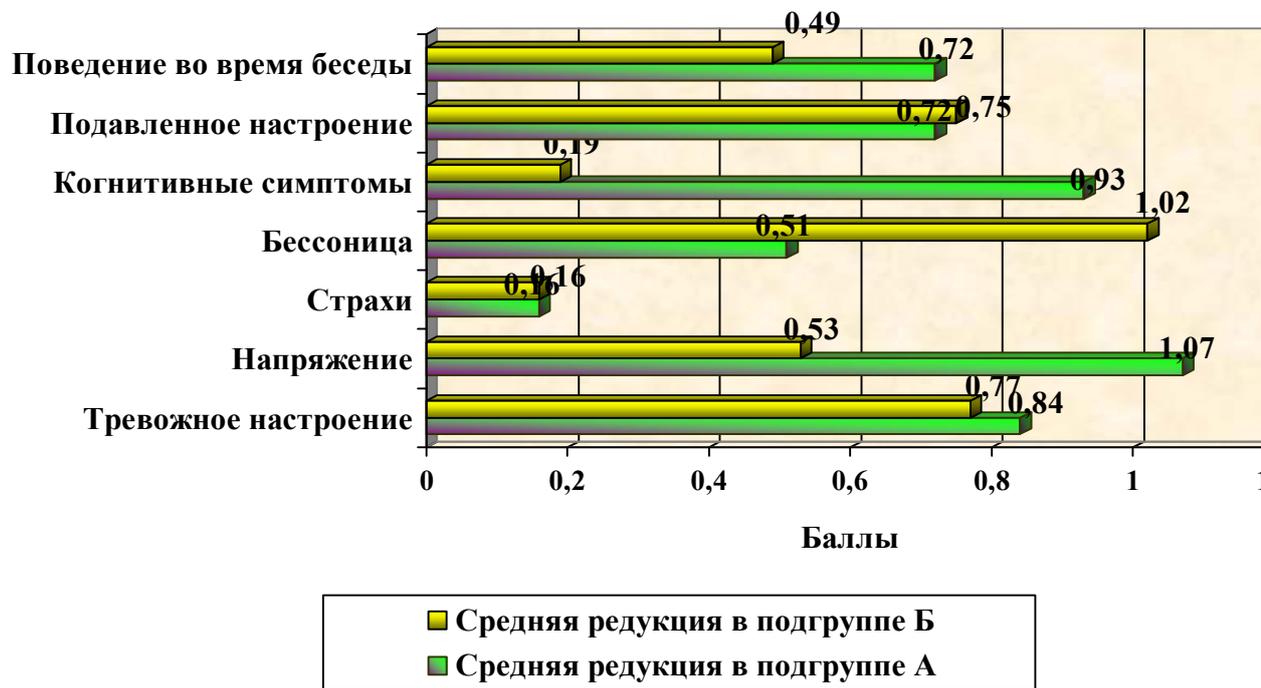
тенденции. В процессе предварительного обследования, которое проводилось до начала терапии, из участия в исследовании исключались пациентки, страдающие наряду с ПМДР другим расстройством депрессивного спектра. В результате проведенного скрининга ни у одной из пациенток, принявших участие в исследовании, не отмечалось наличие каких-либо клинических феноменов суицидального характера. Другими словами, соответствующий пункт шкалы HAMD-17 у всех больных был оценен в «0» баллов, и эта оценка сохранялась на протяжении всего периода терапии. При определении средней редукции оценки по данному пункту ее величина также была равна нулю.

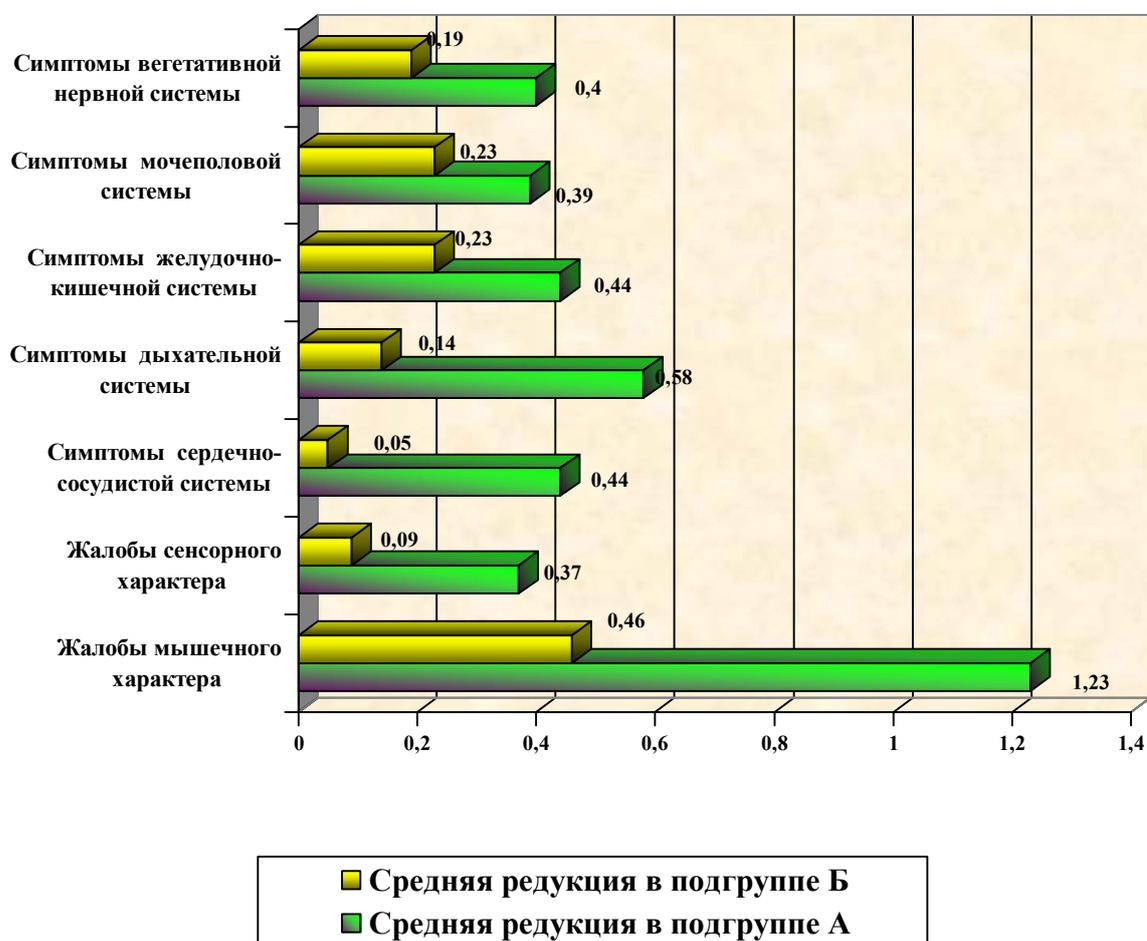
Таким образом, действие пароксетина в исследуемой подгруппе пациенток, страдающих предменструальным дисфорическим расстройством, характеризовалось выраженным терапевтическим влиянием на депрессивный синдром в целом, включая как гипотимические нарушения, так и явления психомоторной заторможенности, а также отчасти соматические симптомы. Клиническое улучшение состояния на фоне комбинированной терапии сопровождалось отчетливой редукцией трудностей адаптации, возникших вследствие болезни, и восстановлением социального и профессионального функционирования личности. Описанная совокупность факторов указывает на системный характер воздействия пароксетина на проявления предменструальной дисфории при использовании его даже в минимальной дозе, что подтверждает гипотезу о влиянии этого препарата на патогенез данного расстройства. В меньшей степени терапевтический эффект пароксетина реализовался в отношении моторных проявлений тревоги, вероятно, в силу дефицита седативных свойств в спектре психотропной активности этого антидепрессанта.

С целью уточнения и дополнения экспериментальных данных, полученных при анализе терапевтического действия комбинированной терапии с помощью Шкалы депрессии Гамильтона, мы использовали

дополнительный оценочный инструмент - Шкалу тревоги Гамильтона (НАМА). Данная шкала позволила получить более полное представление об анксиолитическом действии пароксетина при предменструальной дисфории. Согласно полученным результатам минимальная редукция общего балла по шкале НАМА, наблюдавшаяся у пациенток в подгруппе А, составила 3 балла. В то же время максимальная выявленная редукция данного показателя в этой подгруппе имела величину 15 баллов. При этом в среднем снижение общего балла НАМА по сравнению с исходным значением составляло $8,8 \pm 3,0$. Указанное значение средней редукции соответствует высокой эффективности проводимого лечения, так как ответ на терапию, определяемый не менее чем 50%-ной редукцией балла НАМА, был достигнут у всех 57 (100%) пациенток в подгруппе А.

Обратимся к рассмотрению динамики оценки по отдельным пунктам Шкалы тревоги Гамильтона на фоне комбинированной терапии. Средняя редукция по каждому из пунктов шкалы НАМА соответствовала значениям, приведенным в Таблице 3.2. Согласно полученным результатам значения средней редукции исходной оценки колебались в пределах от 0,16 (Пункт 3 «Страхи») до 1,23 (Пункт 7 «Соматические жалобы мышечного характера»). На Рисунке 3.1.2 представлены показатели средней редукции в порядке увеличения их значения.





Как свидетельствуют представленные данные, наибольшую эффективность пароксетин проявил в отношении стержневых клинических проявлений предменструальной дисфории — состояния внутреннего напряжения и сопровождающей его мышечной симптоматики.

Пациентки отмечали отчетливое улучшение вплоть до полного исчезновения таких симптомов, как неспособность расслабиться, беспокойство по неопределенному поводу, суетливость, потребность чем-то себя занять, беспричинная придирчивость к окружающим, чувство внутреннего напряжения, а также раздражительность, у некоторых пациенток значительно ослабли проявления гневливости. Наряду с уменьшением

выраженности описанных симптомов преимущественно психического характера наблюдалось обратное развитие мышечного компонента тревоги. По словам пациенток у них исчезла дрожь «не только внутри, но и снаружи» и существенно уменьшились болевые проявления в области спины, поясницы, а также плечевого пояса, ранее обязательно предшествовавшие наступлению менструации.

Шкала тревоги Гамильтона позволяет также оценить терапевтическую динамику широкого спектра соматических проявлений, многие из которых, как было отмечено выше, совпадают с клинической симптоматикой собственно предменструального синдрома. В связи с этим применительно к предменструальному дисфорическому расстройству представляется более обоснованным говорить о соматических проявлениях в целом, рассматривая комплекс симптомов вне зависимости от того, какие факторы, аффективные или соматические обуславливают их в большей степени.

Таким образом, в целом можно говорить о том, что противотревожное действие пароксетина в исследуемой подгруппе пациенток, страдающих предменструальным дисфорическим расстройством, носило избирательный характер. В наибольшей степени оно реализовалось применительно к ключевой клинической составляющей этого заболевания - состояния внутреннего эмоционального и двигательного напряжения. Сочетание указанного свойства с описанными выше особенностями антидепрессивного эффекта, наблюдаемого в подгруппе А, свидетельствует об отчетливо патогенетическом характере воздействия пароксетина при исследуемом расстройстве, так как он позволял устранять приблизительно в равной степени наиболее типичные проявления ПМДР среди как аффективной, так и соматической симптоматики.

3.2. Терапевтическое действие Ярины: эффективность и клинические особенности терапии в подгруппе Б.

Исходная тяжесть состояния пациенток в подгруппе Б в среднем оценивалась в $4,33 \pm 0,66$ балла по шкале Общего клинического впечатления - Тяжесть (CGI-S). Клинически данная оценка соответствовала выраженности заболевания в пределах от умеренной до значительной степени. После завершения 3-х курсов терапии Яриной с 21дневным назначением препарата достигнута редукция исходной выраженности проявлений ПМДР в среднем на $2,7 \pm 1,0$ балла. В результате проведенного лечения заключительная оценка по шкале CGI-S стала составлять в среднем $1,79 \pm 0,86$, что следует расценивать как отсутствие, либо пограничную выраженность заболевания. На основании полученных данных можно сделать предварительный вывод о достаточной клинической эффективности терапии ПМДР с помощью Ярины, что указывает на адекватность выбора препарата сравнения при проведении данного исследования.

В то же время при оценке по шкале Общего клинического впечатления - Улучшение (CGI-I) результаты лечения носили более скромный характер. На фоне терапии Яриной достигнутое улучшение оценивалось в среднем в $1,7 \pm 0,9$ балла. Данный количественный показатель указывает на то, что очень значительное улучшение состояния встречалось у пациенток в подгруппе Б нечасто, хотя в целом улучшение несомненно носило выраженный характер.

При оценке по Шкале депрессии Гамильтона (HAMD-17) минимальная наблюдавшаяся редукция общего балла составила 9. При этом максимальная редукция общего балла HAMD-17, отмеченная в подгруппе Б, составила 19 баллов. Величина средней редукции этого показателя равнялась $12,1 \pm 2,0$ балла. Данное снижение выраженности депрессивной симптоматики оказалось достаточным для достижения 100%-ного ответа на исследуемую терапию в подгруппе Б (у всех пациенток оценка по HAMD-17 редуцировалась не менее чем на 50%).

Обратимся к детальному рассмотрению терапевтической динамики отдельных составляющих депрессивного синдрома в соответствии со средней величиной редукции оценки по каждому из пунктов Шкалы депрессии Гамильтона. Указанные данные, полученные в подгруппе Б приводятся в Таблице 3.1. На фоне терапии Яриной значения этих показателей колебались в пределах от 0 (Пункт 3 «Суицид») до 1,4 (Пункт 10 «Психические проявления тревоги»). На Рисунке 3.2.1 отражены величины средней редукции исходной оценки по пунктам HAMD-17 по мере их возрастания.

В целом диапазон колебания средней редукции баллов по отдельным пунктам шкалы HAMD-17 был относительно невелик, так как индивидуальные значения этого показателя у всех пациенток не превышали 2-х баллов. Подгруппы А и Б были сравнимы между собой по исходной выраженности симптомов ПМДР, что отразилось в отсутствии статистически значимых различий между средней оценкой по пунктам HAMD-17 в обеих подгруппах до начала терапии. Это может служить объяснением тому, что в подгруппе Б также как и в подгруппе А не наблюдалось 3-х балльного и более уменьшения оценки по любому из пунктов Шкалы депрессии Гамильтона.

Первый пункт Шкалы депрессии Гамильтона — «Подавленное настроение» по мнению многих исследователей, применявших эту психометрическую шкалу, является одним из ключевых, так как позволяет оценить выраженность собственно гипотимических нарушений [20,36]. Выраженная средняя редукция исходной оценки по пункту 1 шкалы HAMD-17, была отмечена и в подгруппе Б в рамках настоящего исследования. Клинически это нашло отражение в практически полном устранении проявлений печали, грусти, тоски, повышенной эмоциональной лабильности и плаксивости, переживаний безысходности текущего состояния и «горькой жалости к себе».

Кроме того, большинство из этих женщин испытывало отчетливый болевой синдром. На фоне терапии Яриной интенсивность боли изменилась в большей степени. В связи с этим было сделано предположение о том, что природа двигательного беспокойства при предменструальной дисфории может носить двойной характер: с одной стороны принадлежать к числу проявлений тревоги, а с другой — являться следствием существования боли. В отношении соматических проявлений предменструального синдрома, как об этом будет сказано ниже, Ярина продемонстрировала лишь умеренную эффективность.

При описании терапевтического влияния пароксетина на соматическую симптоматику ПМДР, выявленную в обследуемой группе больных, было упомянуто, что дифференциация соматической составляющей тревоги и соматических симптомов в рамках собственно предменструального синдрома оказалась достаточно затруднена. В наибольшей мере это касалось нарушений, вызванных изменением тонуса вегетативной нервной системы. Возможно, это явилось причиной того, что было недостаточно отчетливо выявлено воздействие Ярины на такие проявления тревоги как сердцебиение, учащенное и более глубокое дыхание, парестезии, повышенная потливость, гиперемия, тремор, головная боль, учащенное мочеиспускание, "мушки" перед глазами. В связи с этим, наблюдалось расхождение между выраженной средней редукцией оценки по 10 пункту («Психические проявления тревоги») и только умеренной средней редукцией по 11 пункту шкалы HAMD-17 («Соматические проявления тревоги»).

Обращаясь к соматической сфере клинических проявлений ПМДР, следует отметить, что вне зависимости от типа соматических симптомов они претерпевали умеренную среднюю редукцию исходной выраженности в соответствии с оценкой по следующим пунктам Шкалы депрессии Гамильтона: «Соматические проявления тревоги» (пункт 11), «Симптомы со стороны ЖКТ» (пункт 12), «Общие соматические симптомы» (пункт 13),

«Симптомы со стороны половой сферы» (пункт 14), «Снижение веса» (пункт 16). При этом в наибольшей мере на терапию Яриной ответили общая соматическая симптоматика, а в наименьшей — соматические проявления тревоги. По всей вероятности, основным фактором, определяющим выраженность ответа соматической симптоматики ПМДР на терапию Яриной, обусловленная с перестройкой гормонального фона в предменструальный период.

Пациентки отмечали, что болевые и прочие неприятные ощущения в теле, сопровождавшие у них обычно предменструальный период, несколько изменились. Они приобрели более стабильный характер: в большинстве случаев острые колющие, пульсирующие боли сменились на ноющие или монотонные по своей импульсивности. В целом пациентки отмечали небольшое снижение интенсивности боли при сохранении ее во всех привычных локализациях. В то же время многие больные сообщали, что ожидание появления болевых ощущений в предменструальный период стало менее тягостным.

Применительно к предменструальному дисфорическому расстройству, как показали результаты настоящего исследования, пункт 17 («Критика к собственному состоянию») HAMD-17 характеризует общее отношение пациенток к заболеванию. При оценке учитывалось также отношение пациентки к возможности полного устранения симптомов ПМДР. На фоне терапии Яриной были получены положительные результаты. Наблюдалось восстановление критического отношения к необоснованным перепадам настроения, вспышкам гнева, повышенной конфликтности в поведении.

Еще одним пунктом HAMD-17, также выявившим малую величину средней редукции исходной оценки на фоне терапии Яриной, было «Чувство вины». Исходная величина индивидуальных оценок по данному пункту не превышала 1 балла и клинически соответствовала отдельным несистематизированным идеям вины, которые не достигали по своей

выраженности уровня сверхценных образований. По всей вероятности, этот фактор и определил малую среднюю редукцию исходной оценки по данному показателю.

Однако Шкала депрессии Гамильтона не позволяет охватить весь спектр клинической симптоматики ПМДР. В связи с этим с целью уточнения и дополнения полученных данных мы обратились к использованию Шкалы тревоги Гамильтона, аналогично тому, как это было сделано в подгруппе А. По результатам оценки состояния пациенток в подгруппе Б с помощью шкалы НАМА минимальная отмеченная редукция общего балла равнялась 1. В тоже время максимальное из установленных значений редукции общего балла НАМА соответствовало 11. В рамках этого диапазона средняя редукция данного показателя была равна $5,3 \pm 2,1$. При этом ответ на терапию, определяемый не менее чем 50%-ной редукцией балла НАМА по сравнению с исходным значением, был получен у 57 пациенток (100%).

Оценка по Шкале тревоги Гамильтона выявила в подгруппе Б в целом достаточно скромные показатели редукции на фоне терапии. Выраженная редукция исходной оценки по шкале НАМА наблюдалась в отношении только одного из 14 пунктов этой шкалы: бессонницы. В свою очередь, умеренная редукция имела место применительно к 3-м пунктам: тревожное и подавленное настроение, а также чувство внутреннего напряжения. Остальные пункты Шкалы, включая оценку когнитивных, моторных, сенсорных и поведенческих проявлений тревоги, а также соматических нарушений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, мочеполовой и вегетативной систем, а также и страхов, характеризовались малой средней редукцией исходной оценки.

Как свидетельствуют представленные данные, при оценке результатов терапии по Шкале тревоги Гамильтона наибольшую эффективность Ярина, проявила в отношении соматических нарушений.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПАРОКСЕТИНА И ЯРИНЫ

Отечественные и зарубежные психофармакологи неоднократно подчеркивали, что в формировании целостного клинического эффекта антидепрессантов важную роль играют побочные явления [2,20,74,116]. В связи с этим задачи настоящего исследования включали наряду с изучением эффективности, также сравнительное исследование побочного действия пароксетина и Ярины при лечении ПМДР.

Переносимость и безопасность фармакотерапии исследуемых препаратов оценивалась на основании следующих характеристик:

- 1.общая частота развития побочного действия и среднее количество нежелательных эффектов на одну пациентку в подгруппе;
- 2.перечень побочных эффектов, выявленных в каждой из исследуемых подгрупп;
- 3.частота встречаемости каждого из побочных эффектов в подгруппе;
- 4.доли отдельных побочных эффектов среди всех случаев побочного действия в подгруппе с выявлением типичных нежелательных реакций на препарат;
- 5.средние сроки возникновения и продолжительность отдельных побочных эффектов.

4.1. Побочные действия пароксетина: безопасность и переносимость терапии в подгруппе А.

Нежелательные эффекты на фоне терапии пароксетином были отмечены у 18 из 57 женщин, что соответствует общей частоте развития побочного действия, равной 31,6%. При этом суммарное количество всех случаев возникновения побочных эффектов в подгруппе на протяжении 3 курсов терапии составляло 22. Следовательно, среднее количество побочных эффектов, выявленных у одной пациентки, равнялось 0,4. Другими словами,

у подавляющего большинства пациенток имело место не более одной нежелательной реакции на пароксетин за весь период терапии, состоящий из 3-х курсов.

Всего в подгруппе было отмечено 14 различных проявлений побочного действия, 6 из которых относились к числу расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, диарея, боль в животе, запор), 6 представляли нарушения со стороны центральной нервной системы (бессонница, нервозность, тревога, головная боль, повышенная утомляемость, слабость), 2 носили вегетативный характер (потливость, сухость во рту).

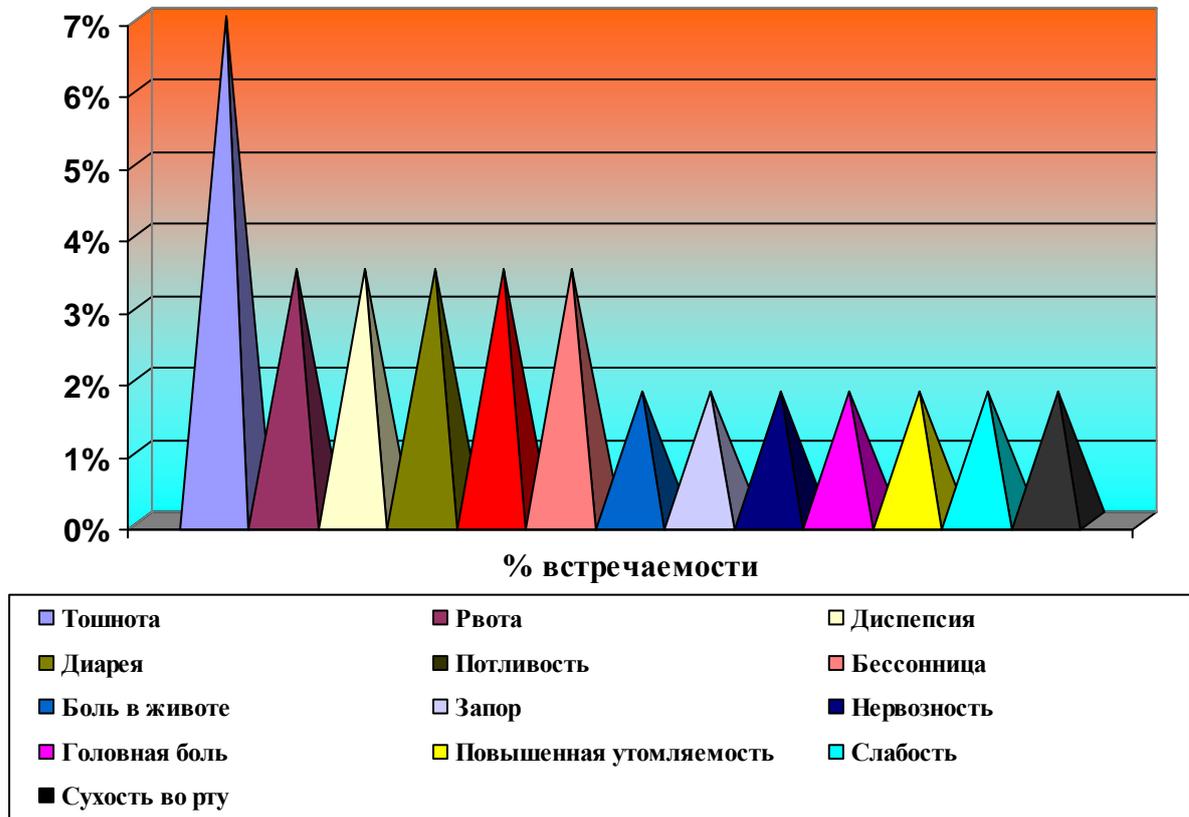
В Таблице №4.1.1. представлены количественные данные по частоте встречаемости и процентной доле каждого из побочных эффектов в общем спектре побочного действия.

Наиболее распространенным побочным эффектом пароксетина в исследуемой подгруппе оказалась тошнота; ее доля среди всех нежелательных реакций на препарат составляла 18,2% (4 случая возникновения). Преобладание тошноты над другими побочными эффектами по частоте встречаемости относилось к области ожидаемых результатов. Известно, что патогенез тошноты, возникающей на фоне применения серотонинергических антидепрессантов, в том числе, пароксетина обусловлен гиперстимуляцией постсинаптических серотониновых рецепторов 3-го типа (5-HT₃) в головном мозге [19]. Активация этих рецепторов сопряжена с наиболее быстрыми нейрофизиологическими изменениями, поэтому ее клинические проявления, как правило, становятся заметными первыми из всех побочных эффектов.

Тошнотой были обусловлены 2 случая рвоты. Остальные побочные эффекты носили единичный характер, за исключением диспепсии, диареи, а также потливости и бессонницы, каждый из которых был отмечен дважды.

Таким образом, помимо тошноты других типичных нежелательных реакций на пароксетин применительно к использованной схеме терапии выявить не удалось. Однако в целом на долю указанных побочных эффектов со стороны ЖКТ в подгруппе А приходится около 36,3% от всех нежелательных явлений, что делает эту группу наиболее многочисленной.

Рисунок №4.1.1. Побочные эффекты пароксетина, выявленные в подгруппе А (n=57).



Преимущественно гастроинтестинальный характер выявленного побочного действия пароксетина согласуется с данными литературы по опыту клинического использования серотонинергических антидепрессантов [2,19]. Высокая частота встречаемости побочных

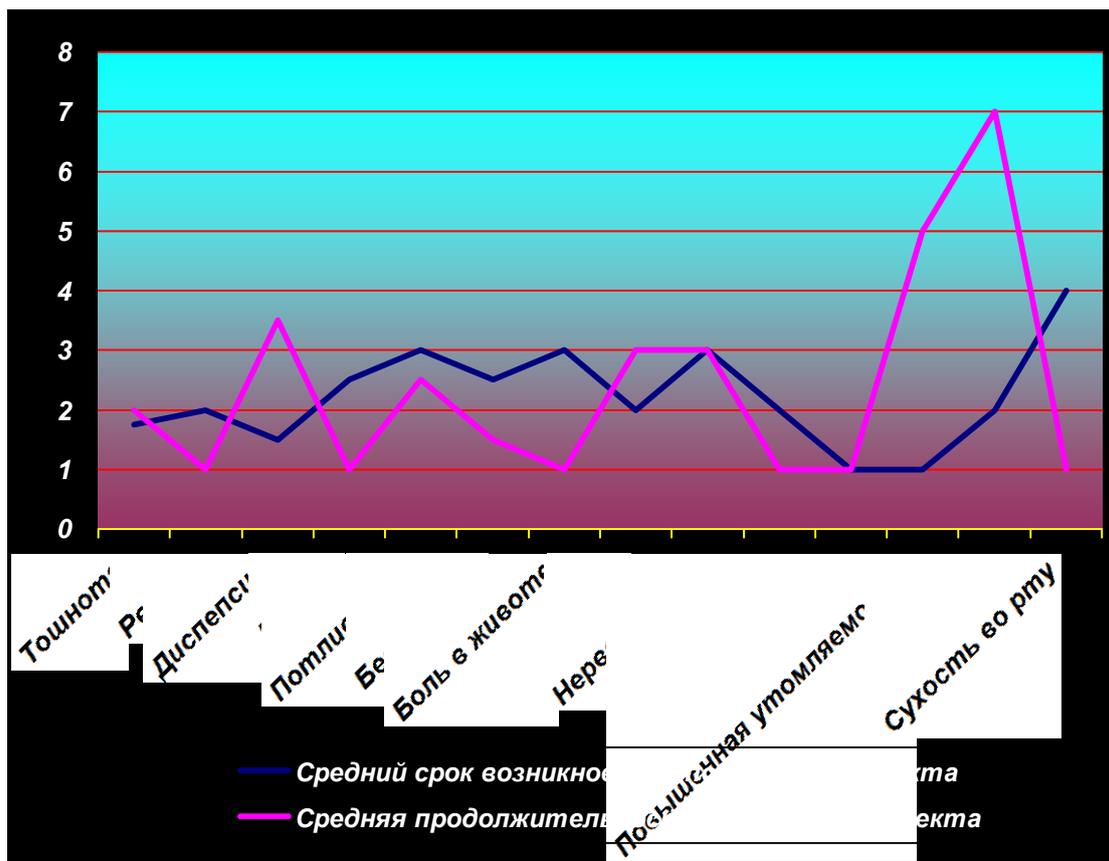
эффектов со стороны ЖКТ обусловлена особенностью нейрохимических механизмов их развития. Эти побочные эффекты, прежде всего тошнота, обусловлены возрастанием стимулирующего воздействия на серотониновые рецепторы 3-его типа. Среди всех рецепторов к серотонину данный тип является самым чувствительным и быстрее других реагирует на возрастание уровня серотонина в головном мозге. В связи с этим 5-HT₃ рецепторы первыми «отвечают» на прием СИОЗС развитием побочных эффектов [19].

Данные о средних сроках развития и продолжительности различных нежелательных эффектов, обусловленных терапией пароксетином, приведены на рисунке №4.1.2. Указано количество дней с момента приема первой дозы пароксетина. Представленные данные отражают средние значения применительно ко всем выявленным случаям развития каждого из нежелательных явлений в подгруппе А на протяжении всего лечения. В большинстве случаев побочного действия пароксетина время появления нежелательных реакций соответствовало первым 2-м дням с начала терапии, то есть в период, совпадавший с назначением пароксетина. Лишь некоторые побочные эффекты, такие как потливость, боль в животе, нервозность и сухость во рту возникали несколько позднее - спустя 3-4 дня после приема первой дозы препарата.

Возобновление приема пароксетина после 5-дневного перерыва в назначении не сопровождалось развитием каких-либо новых нежелательных реакций по сравнению с теми, которые были связаны с первым 2-х дневным назначением. Последующие курсы терапии пароксетином характеризовались отчетливым сокращением количества нежелательных эффектов по сравнению с первым: из 18 пациенток, у которых были отмечены побочные эффекты в процессе первого курса, только 5 больных (8,8% от всех больных в подгруппе А) продолжали испытывать нежелательные реакции при

последующих курсах терапии. Только гастроинтестинальные нежелательные реакции (диспепсия и тошнота) отмечались более чем при одном курсе терапии.

Рисунок №4.1.2. Средние сроки возникновения и продолжительность побочных эффектов пароксетина в подгруппе А (n=57).



Некоторые нежелательные явления характеризовались единственными случаями возникновения за весь период исследования. В отношении одного из таких нежелательных явлений - головной боли - причинно-следственная связь с приемом пароксетина представляется не вполне определенной. Следует отметить, что головная боль относится к типичным клиническим проявлениям предменструального синдрома и в рамках этого заболевания имеет цереброваскулярную природу [2].

Известно также, что цереброваскулярная головная боль может являться побочной реакцией на терапию СИОЗС, поскольку увеличение уровня серотонина в головном мозге под влиянием этих препаратов может оказывать прессорный эффект на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [19]. Учитывая, что в генезе головной боли применительно к рассматриваемому случаю нельзя исключить фармакологическую составляющую, это нежелательное явление было расценено как побочный эффект пароксетина.

Средняя продолжительность выявленных побочных эффектов пароксетина отражена на рисунке №4.1.2. Средняя продолжительность указана в количестве дней со времени развития до окончания данной нежелательной реакции, учитывая все курсы терапии. Минимальная средняя продолжительность побочных эффектов, отмеченная в подгруппе А, составляла 1 день, при этом максимальная соответствовала 7 дням. Сравнительный анализ средней длительности существования различных побочных эффектов позволил условно разделить их на три группы: (1) очень короткой продолжительности - 1 день, (2) короткой продолжительности - от 1 до 3 дней и (3) средней продолжительности от 3 до 7 дней. Указанное разделение нежелательных реакций на группы отражено на Рисунке №4.1.

Группа очень коротких побочных эффектов явилась наиболее многочисленной и включила в себя нарушения преимущественно гастроинтестинального характера (рвота, диарея, боль в животе). Нежелательные явления, которые продолжались несколько дольше - до 3 дней, представляют собой гетерогенную группу, включающую как тошноту и запоры, так и эпизоды бессонницы и нервозности. Согласно данным литературы, стимуляция 5-НТ₂-рецепторов ответственна за развитие активирующего действия пароксетина, побочным проявлением которого может служить усиление тревоги и бессонницы [19]. Следовательно,

согласно характеру отмеченных нежелательных явлений короткой продолжительности можно судить о вовлечении в их генез серотониновых рецепторов 2-ого типа (5-НТ₂) наряду с 5-НТ₃ рецепторами. Третья группа нежелательных реакций на пароксетин, имевших среднюю продолжительность - до 7 дней, включает слабость, повышенную утомляемость (астению) и диспепсию. Все три перечисленные нежелательные явления встречались только однократно на протяжении всего лечения, поэтому детальный анализ данного материала будет обоснованным.

Вне зависимости от длительности существования побочных эффектов пароксетина ни один из них не являлся причиной отмены лечения. Более того, ни одной из пациенток в подгруппе А не требовалась коррекционная терапия по поводу нежелательных явлений.

Опрос женщин, перенесших нежелательные явления на фоне терапии пароксетином, позволил установить, что субъективно наиболее тяжело переносимыми побочными эффектами оказались три гастроинтестинальных нарушения: тошнота, рвота и диспепсические явления. Причины, по которым пациентки выделили именно эти нежелательные проявления, заключались в том, что данные реакции в наибольшей степени затрудняли нахождение в общественных местах, а, следовательно, вели к ограничению социальной активности и в меньшей степени - профессиональной деятельности. Клиническое описание побочных эффектов гастроинтестинального характера представлено в конце данной главы. Другие нежелательные реакции, а именно нервозность, бессонница, слабость и повышенная утомляемость, обсуждавшиеся выше, не становились для пациенток источником субъективного дискомфорта. Это косвенно свидетельствует об их малой выраженности.

Описанные нежелательные реакции соответствуют понятию ранних побочных эффектов на психотропный препарат, которые преимущественно

обусловлены адаптацией организма к изменению нейрофизиологических процессов под влиянием препарата и носят, как правило, нестойкий характер. В противоположность им поздние побочные эффекты серотонинергических антидепрессантов обычно наблюдаются спустя нескольких недель после начала терапии. Они связаны, главным образом, со значительными патофизиологическими сдвигами вследствие фармакологического действия препарата и могут сохраняться длительное время даже после отмены препарата [2]. При применении исследуемой схемы терапии вряд ли следовало ожидать развития поздних побочных эффектов, так как пароксетин принимался пациентками не более 2-х дней подряд.

Обобщая описанные выше данные литературы, следует отметить, что имеет место сходство картины побочного действия пароксетина при лечении как большой депрессии, так и предменструального дисфорического расстройства. Это указывает на то, что выявленная в настоящем исследовании принципиально улучшенная переносимость пароксетина обусловлена не столько нозологическими особенностями заболевания, сколько значительно более щадящим режимом антидепрессивной терапии.

4.2. Побочные действия Ярины: безопасность и переносимость терапии в подгруппе Б.

Нежелательные эффекты на фоне терапии Яриной были отмечены у 20 из 57 женщин в подгруппе Б, что соответствует общей частоте развития побочного действия, равной 35,8 %. При этом суммарное количество всех выявленных случаев возникновения побочных эффектов в подгруппе на протяжении 3 курсов терапии составляло 26. Следовательно, среднее количество побочных эффектов, выявленных у одной пациентки, равнялось 0,5.

Всего в подгруппе было отмечено 7 различных проявлений побочного действия, 2 из которых относились к числу расстройств со стороны

желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), 3 представляли нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, снижение настроения, снижение либидо), 2 носили изменения гормонального фона (нагрубание молочных желез, межменструальные кровотечения). В Таблице №4.2.1. представлены количественные данные по частоте встречаемости и процентной доле каждого из побочных эффектов в общем спектре побочного действия.

Повышение массы тела может происходить в результате: а) задержки жидкости (эффект эстрогенов), б) анаболического эффекта гестагенов, в) повышения аппетита. Изменение массы тела отмечается в первые 3 месяца приема (период адаптации), затем вес стабилизируется. Низкодозированные препараты не влияют или незначительно увеличивают массу тела, в этом случае основное значение имеет повышение аппетита, особенно на фоне длительных стрессовых ситуаций.

Мигрень и головная боль наиболее частый побочный эффект при приеме комбинированных оральных контрацептивов, он встречается ~ у 5% женщин. Показано, что мигрень и головная боль могут появляться впервые или, если женщина исходно имела эти симптомы, может увеличиться их частота и выраженность. В изменении настроения "повинен" гестаген, который изменяет метаболизм триптофана.

Изменение либидо, возможно обусловлено снижением либидо из-за отсутствия овуляции и связанным с ней пре- и овуляторным повышением полового влечения.

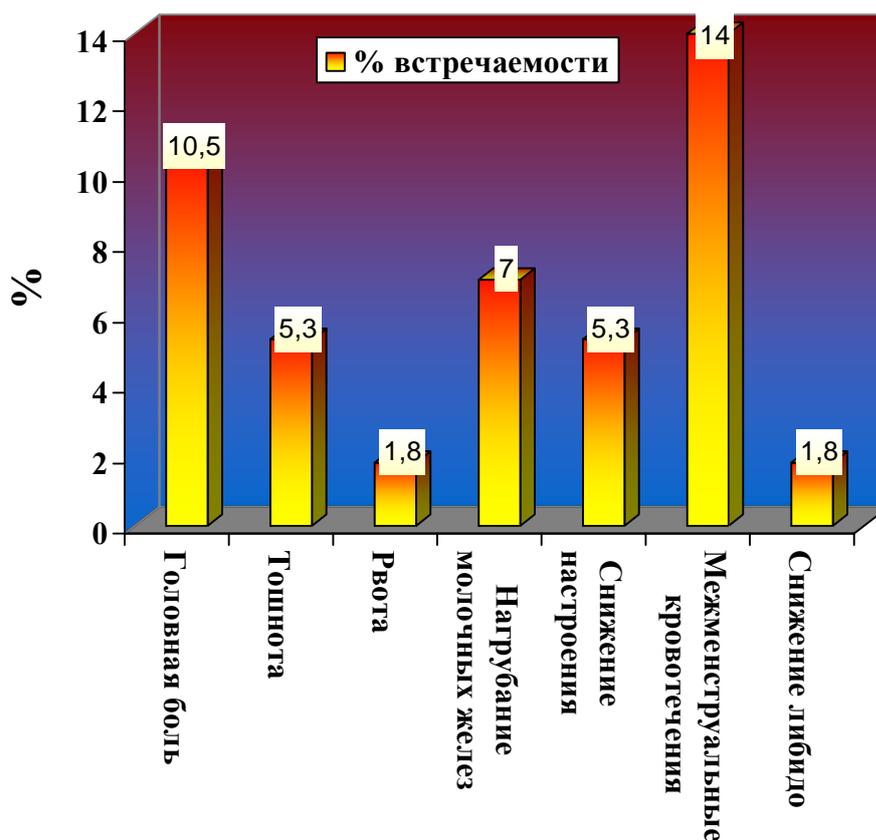
Влияние на половую систему

Напряжение и боли в молочных железах по типу предменструального синдрома связаны с эстрогенным компонентом и могут возникать в период адаптации к новому гормональному циклу таблеток (первые 3 месяца).

Маточные кровотечения

При приеме комбинированных и гестагенных оральных контрацептивов могут возникать "прорывные" и мажущие маточные кровотечения. Непосредственной причиной кровотечений является дефицит гормонов: как правило, межменструальные кровянистые выделения в начале и середине цикла обусловлены недостатком эстрогенов, а возникающие в конце цикла - недостатком гестагена. При использовании высокодозированных препаратов вероятность возникновения дефицита гормонов мала, они отлично контролируют цикл, но имеют много побочных эффектов. При низких дозах гормонов в таблетке побочные эффекты будут минимальными, но возрастает риск ациклических маточных кровотечений. Таким образом, низкодозированные препараты требуют более тщательного выполнения всех правил их приема (регулярного, без пропуска таблеток), сознательной дисциплинированности пользователя.

Рисунок №4.2.1. Побочные эффекты Ярины, выявленные в подгруппе Б (N=57)

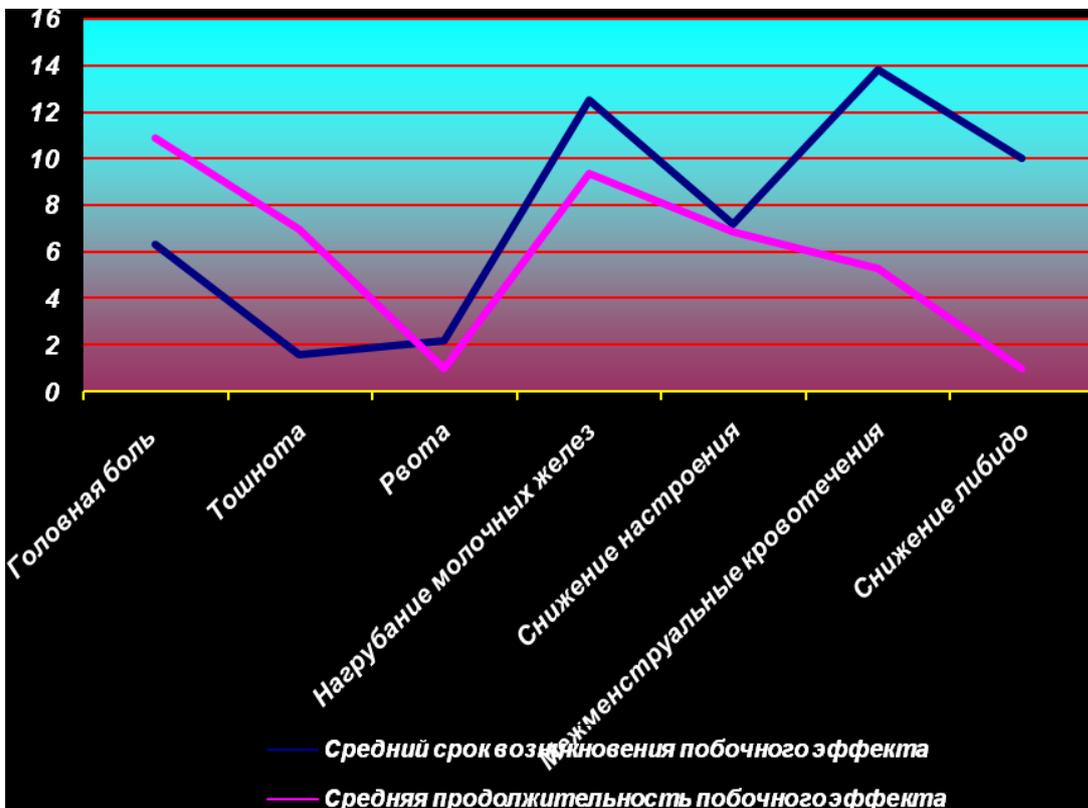


Данные о средних сроках развития и продолжительности различных нежелательных эффектов Ярины приведены на рисунке №4.2.2. Указано количество дней с момента приема первой дозы Ярины. Представленные данные отражают средние значения применительно ко всем выявленным случаям развития каждого из нежелательных явлений в подгруппе Б на протяжении всего лечения.

Сроки возникновения побочных эффектов Ярины колебались между собой довольно значительно. Самые ранние нежелательные реакции на Ярину наблюдались уже на 1-2-ой дни приема препарата. Такими побочными эффектами были, главным образом, тошнота, рвота. В противоположность им в более поздние сроки появлялась головная боль. Указанные явления отмечались, как правило, на 7-8-ой день приема Ярины. Однако наиболее отдаленными нежелательными явлениями в этой подгруппе пациентов были межменструальные кровотечения, нагрубание молочных желез. Они развивались с 12-ого по 16-ый дни приема Ярины.

Описанная разница между сроками возникновения различных побочных эффектов обусловила выделения в экспериментальных целях 3-х групп нежелательных реакций на Ярину: (1) ранние, которые возникали в течение первых 2-4 дней терапии, (2) средние, появившиеся с 5-ого по 9-ый дни терапии, и (3) поздние, отмеченные на 12 - 16-ый дни лечения. После окончания приема Ярины какие-либо новые побочные эффекты не возникали.

Рисунок №4.2.2. Средние сроки возникновения и продолжительность побочных эффектов Ярины в подгруппе Б (N=57)



Время, в течение которого сохранялись различные побочные эффекты Ярины, колебалось от 1 до 18 дней. Не более одной недели сохранялись, как правило, тошнота, головная боль. От 1 до 2 недель составляла продолжительность таких побочных эффектов, как нагрубание молочных

желез, межменструальные кровотечения. Наконец, более 2-х недель отмечалось снижение либидо.

Обобщая результаты, касающиеся безопасности и переносимости исследуемой терапии, следует отметить, что предложенная схема назначения пароксетина позволила значительно сократить проявления его побочного действия по сравнению с выраженностью нежелательных эффектов Ярины. Данный вывод основан, главным образом, на следующих наблюдениях:

1. Согласно полученным экспериментальным данным вероятность развития побочного действия психофармакотерапии ПМДР составляла около 30% для пароксетина и приблизительно 90% для Ярины.

2. Количество наблюдаемых нежелательных реакций равнялось в среднем 0,4 на одну пациентку из получавших пароксетин, и около 0,5 - на одну пациентку из лечившихся Яриной.

3. Нежелательные реакции на пароксетин носили ранний и транзиторный характер, тогда как побочные эффекты Ярины развивались в течение более длительного времени и сохранялись в среднем дольше.

4. Побочное действие пароксетина полностью ограничивалось рамками предменструального периода, тогда как побочные эффекты Ярины распространялись также на фолликулиновую фазу следующего менструального цикла, что вело к сокращению количества дней в менструальном цикле, свободных и от проявлений ПМДР, и от нежелательных эффектов психофармакотерапии.

5. Основными проявлениями побочного действия пароксетина были гастроинтестинальные нежелательные реакции, которые имели тенденцию к уменьшению по мере продолжения терапии пароксетином от курса к курсу.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о хорошей переносимости и высокой безопасности терапии ПМДР с помощью пароксетина в рамках предложенной схемы лечения: Ярина в

циклическом режиме с 5 по 25 день и пароксетин назначаются в дозе 20 мг/сут; первый день приема пароксетина соответствует началу лютеиновой фазы менструального цикла (день овуляции); препарат принимается в течение 2-х дней подряд с последующим 5-ти дневным перерывом в приеме; общая продолжительность лечения составляет 3 курса, которые соответствуют трем последовательным менструальным циклам.

Глава 5.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предменструальный синдром объединяет различные симптомокомплексы, преимущественно психопатологического, нейроэндокринного и обменно-вегетативного характера. Одной из разновидностей предменструального синдрома является предменструальное дисфорическое расстройство, или предменструальная дисфория. Полностью диагностические критерии ПМДР представлены в 4-ом, пересмотренном издании Диагностического и статистического руководства по психическим болезням Американской психиатрической ассоциации [52].

Основные методы лекарственной терапии ПМДР, применяемые в настоящее время, можно разделить на общие, которые используются при лечении различных форм предменструального синдрома, и частные, связанные с применением психотропных средств при отчетливом преобладании в клинической картине аффективной симптоматики. К общим и наиболее распространенным современным методам лечения предменструального синдрома можно отнести подавление овуляции с помощью оральных контрацептивных средств [3,5,6,13,14,26,69,92,107].

В основе настоящей работы лежала гипотеза о том, что фармакотерапия предменструального дисфорического расстройства с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может заключаться не только в купировании уже имеющейся симптоматики, но и в успешном предупреждении ее развития. Исходя из профиля фармакологических свойств, наиболее оптимальным препаратом для подобной превентивной терапии циклических манифестаций ПМДР может служить пароксетин, так как он оказывает мощное селективное серотонинергическое воздействие, которое может сохраняться длительное время после 1-2-разового приема препарата.

В целях клинического подтверждения описанной гипотезы была разработана оригинальная методика применения пароксетина для лечения предменструального дисфорического расстройства. В соответствии с этой методикой режим назначения пароксетина заключается в 4-х приемах 20 мг этого препарата за весь менструальный цикл. Препарат назначается однократно утром по следующей схеме: первый прием - в день овуляции (определяется методом измерения базальной температуры), второй прием — на следующий день, затем через 5-дневный промежуток осуществляются третий и четвертый приемы пароксетина в течение двух дней подряд. При этом суммарная доза пароксетина, получаемая пациенткой за 1 курс терапии, соответствующий одному менструальному циклу, составляет 80 мг.

При заключительной оценке эффекта, достигнутого после 3-х курсов терапии, в обеих подгруппах пациенток, получавших как комбинированную терапию, так и Ярину была отмечена значительная редукция проявлений заболевания, не имевшая статистически достоверных различий между подгруппами при оценке как по шкале HAMD-17, так и по шкале CGI-S. В каждой из исследованных подгрупп пациенток после проведенной терапии средний балл по шкале CGI-S указывал на отсутствие, либо пограничную

выраженность предменструальной дисфории. Однако при оценке достигнутого улучшения было обнаружено, что воздействие пароксетина характеризовалось существенно более выраженным общим улучшением состояния пациенток, чем влияние Ярины. Средний балл по шкале CGI-I указывал на достоверно более значительное улучшение состояния по сравнению с исходным на фоне комбинированной терапии, чем при приеме Ярины.

Влияние пароксетина на когнитивную сферу характеризовалось отсутствием седативного эффекта и значительным ослаблением психомоторной заторможенности, включавшей в себя такие проявления как нарушение способности к концентрации внимания, повышенная утомляемость при интеллектуально-мнестической деятельности и общее снижение двигательной активности.

Соматовегетативные проявления предменструальной дисфории также с успехом поддавались терапии пароксетином. Однако наиболее высокие результаты лечения с помощью пароксетина были достигнуты применительно к соматической симптоматике, носящей, по крайней мере, частично, аффективно обусловленный характер. В частности, речь идет о типичных для аффективных синдромов, главным образом, тревоги, проявлениях нарушенного тонуса вегетативной нервной системы, таких как повышенная потливость, гиперемия, тремор, головная боль, учащенное мочеиспускание, "мушки" перед глазами, сердцебиение, учащенное и более глубокое дыхание, парестезии, а также о расстройствах со стороны половой сферы.

В целом, полученные результаты позволяют говорить о том, что на фоне комбинированной терапии имело место более отчетливое улучшение социального и профессионального функционирования пациенток, чем при лечении Яриной, хотя применительно к совокупной редукции проявлений

ПМДР без учета ее клинических особенностей оба препарата продемонстрировали сравнимую эффективность.

Представляется важным подчеркнуть, что выраженный терапевтический эффект пароксетина при предменструальном дисфорическом расстройстве был достигнут в условиях минимальной интенсивности и продолжительности фармакотерапии: 4-кратный прием в дозе 20 мг/сут за весь менструальный цикл. Данный результат убедительно указывает на то, что механизм действия пароксетина при предменструальной дисфории реализуется иначе, чем при лечении аффективной патологии, не связанной с репродуктивным циклом у женщин. У пациенток, страдающих ПМДР, пароксетин оказывал скорее профилактическое, чем собственно лечебное действие в привычном его понимании: вместо постепенного ослабления симптоматики заболевания на протяжении курса терапии влияние пароксетина заключалось в препятствовании ее развитию.

Профиль безопасности пароксетина, отмеченный в данном исследовании, существенно отличался в положительную сторону от наблюдаемого при длительном непрерывном приеме этого препарата, в частности при лечении депрессивных расстройств [2,16]. Использование предложенной схемы терапии ПМДР пароксетином сопровождалось значительно более редким возникновением таких типичных для этого серотонинергического антидепрессанта побочных эффектов, как тошнота, нервозность, бессонница, головная боль, тревога, слабость, сухость во рту, потливость, диарея. Кроме того, возникновение отдаленных серотонинергических нежелательных реакций, например, тремора и сексуальной дисфункции, было полностью исключено, благодаря отсутствию длительного приема пароксетина.

Таким образом, в целом проведенное исследование оригинальной схемы назначения пароксетина в дозе 20 мг/сут для лечения пациенток,

страдающих предменструальным дисфорическим расстройством, свидетельствует о ее высокой эффективности в сочетании с хорошими показателями переносимости по сравнению с подходами к лекарственной терапии этого заболевания, применяемыми в настоящее время. В качестве дополнительных преимуществ предложенной методики лечения ПМДР можно рассматривать удобство ее практического применения и минимальный характер использования психотропного средства. В совокупности описанные характеристики предложенной методики лечения предменструального дисфорического расстройства позволяют рекомендовать ее для внедрения в работу амбулаторно-поликлинического звена практического здравоохранения при оказании населению медицинской помощи врачами-специалистами гинекологами и психиатрами.

ВЫВОДЫ

1. Фармакотерапия предменструального синдрома/предменструального дисфорического расстройства с включением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина является методом выбора при медикаментозном лечении данного расстройства, так как использование психотропных средств при этом носит не симптоматический, а патогенетически обоснованный характер.
2. Предложенная методика лечения предменструального синдрома/предменструального дисфорического расстройства с включением в режиме 4-разового приема 20 мг этого препарата за весь менструальный цикл позволяет значительно улучшить переносимость и повысить безопасность фармакотерапии, что является одним из ключевых факторов оптимизации существующих подходов к лечению данного заболевания.
3. Терапия предменструального синдрома/предменструального

дисфорического расстройства с включением пароксетина характеризуется отчетливыми преимуществами в плане восстановления социального и профессионального функционирования пациенток, нарушаемого в период развернутых клинических проявлений заболевания.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ

При лечении пациенток, страдающих предменструальным синдромом, следует особое внимание уделять специфической разновидности этого заболевания - предменструальному дисфорическому расстройству. Возможности терапевтической коррекции проявлений предменструальной дисфории не следует ограничивать традиционным длительным применением эстроген-гестагенных препаратов и психотропных средств.

Рекомендуется назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, в частности пароксетина, в минимальной дозе и с минимальной длительностью приема, благодаря высокой эффективности в сочетании с хорошей переносимостью. Схема назначения препарата является следующей: первый прием - в день овуляции (определяется методом измерения базальной температуры), второй прием - в следующий день, затем через 5-дневный промежуток осуществляются третий и четвертый приемы пароксетина в течение двух дней подряд. Суммарная доза пароксетина,

получаемая пациенткой за 1 курс терапии, соответствующий одному менструальному циклу, составляет 80 мг. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 3 менструального цикла.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Сравнительная оценка эффективности и переносимости антидепрессантов при терапии больных с депрессиями невротического уровня (Сообщение II: Оценка переносимости терапии). Рос. психиатр. журн., 2000, №2
2. Александровский Ю.А., Барденштейн Л.М., Аведисова А.С. психофармакотерапия пограничных психических расстройств. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. - 250 с.
3. Вихляева Е.М. Нейро-эндокринные гинекологические синдромы. (Клиническая лекция). - М., Медицина, 1999. - 49 с.
4. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринные синдромы и заболевания. - Казань, 2000. - 394 с.
5. Гинекологическая эндокринология. /Под ред. К.Н. Жмакина. - М., 2002. - 527с.

6. Говорухина Е.М. О патогенезе и лечении предменструального синдрома; Деп. рукопись, М., 2001, С. 10.
7. Давыдов С.Н. Физиология и патология менструальной функции // Практическое пособие по гинекологии. — Минск, 2003. С. 94.
8. Дубницкая Э.Б. Аффективные расстройства, связанные с репродуктивным циклом женщин. Психиатрия и психофармакология, 2001, №3, С. 12-15.
9. Жаркин А.Ф. Участие гипоталамуса в регуляции специфических функций организма женщины в норме и патологии / Акушерство и гинекология. - 1997.-N. 8.-С. 22-25.
10. Клиника, диагностика и лечение предменструального синдрома: (Метод. Рекоменд.) Гл. упр. Охраны материнства и детства; Разраб. Всесоюзн. н.-и. центр по охране здоровья матери и ребенка; Подгот. Сметник В.П. и др. М., 2000 С. 16с.
11. Клиническая психиатрия. Пер. с англ. Под ред. Т.Б. Дмитриевой ГЭОТАР МЕДИЦИНА, М., 1998, С. 505с.
12. Коган Б.М., Дроздов А.З., Маньяковская И.В. и др. Взаимосвязь экскреции конъюгированных форм катехоламинов и параметров захвата серотонина тромбоцитами с личностными особенностями больных при психогенных депрессиях. // Российский психиатрический журнал. - 1998. - N 2. - С. 20-23.
13. Комарова Ю.В. Предменструальный синдром у женщин переходного возраста. Дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, М., 1997, С. 144.
14. Кузнецова М.Н. Клиника, патогенез и лечение предменструального синдрома. Дис-с.. докт. мед. наук. - М., 2001.
15. Кузнецова М.Н. Предменструальный синдром. / Гинекологическая эндокринология. - М., 2000. - С. 368-396.
16. Мазо Г.Э. Лечение депрессивных состояний серотонинергическим антидепрессантами: (Психофармакотерапевтич. и психосоц. аспекты). Дис. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук, 1999, Спб., С. 178.

17. Менделевич Д.М., Менделевич В.Д. О некоторых механизмах формообразования предменструального синдрома. // Казанский медицинский журнал. -2006. - Т. 67. - N 1. - С. 34-35.
18. Менделевич В.Д. Гинекологическая психиатрия. (Клиника, диагностика, терапия). -Казань, 2000, 337 с.
19. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. - Спб.-МИА, 2005, 568 с.
20. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии - М., «Восток», 2006, 288 С.
21. Новотны, Памела П. Предменструальный синдром. М., Крон-пресс, 2005, С. 118с.
22. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. - М., МИА, 2005. — 632 с.
23. Ткаченко Н.М. и соавт. Общие принципы патогенеза вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств в динамике менструального цикла и методические подходы к их изучению. Акушерство и гинекология. 1992 №1 С. 51-54.
24. Тювина Н.А. Клинические особенности предменструального синдрома при основных психических заболеваниях: Дис-с...канд. мед. наук. - М., 2003.-231 с.
25. Тювина Н.А., Урсова Л.Г. Значение предменструального ухудшения психического состояния женщин при ранней диагностике психических заболеваний. // 6-ая научная конференция невропатологов и психиатров Литовской ССР: Тез. докл. - Каунас, 2009. - С. 271-272.
26. Юлех М. Предменструальное напряжение. // Диагностика и патофизиология основных нейроэндокринных заболеваний. - Будапешт, 1997.-С. 79-82.
27. Adams GW, Rose DP, Folkard J. Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) upon depression associated with oral contraception. Lancet 2003; 1:897.

28. Andersch B, Wendestam C, Harm L, Ohman R. Premenstrual complaints: Prevalence of premenstrual symptoms in a Swedish urban population. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006;5:39-49.
29. Aprison MH, Takahashi HR, Tachiki K. Hypersensitive serotonergic receptors involved in clinical depression. A theory. *Neuropharmacology and behavior*. New York: Plenum Press 2008;23-53.
30. Ashby CR, Carr AL, Cooke CL, Steptoe MM, Frank DD. Alteration of platelet serotonergic mechanisms and monoamine oxidase activity in premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 2000;24:225-33.
31. Ashby CR, Carr AL, Cooke CL, et al. Inhibition of serotonin uptake in rat brain synaptosomes by plasma from patients with premenstrual syndrome. *Biol Psychiatry* 2002;31:1169-71.
32. Bach-y-Rita P. Psychopharmacologic drugs: mechanisms of action. *Science* 2004;264:642-4.
33. Bancroft J, Cook A. The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affect Disord* 2005;36:57-64.
34. Bancroft J, Cook A, Davidson D, et al. Blunting of neuroendocrine response to infusion of L-tryptophan in women with premenstrual mood change. *Psychol Med* 2001;21:305-12.
35. Barondes SH. Thinking about Prozac. *Science* 2004;263:1102-3.
36. Benfield P, Heel PC, Lewis SP. Paroxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 2006;32:481-508.
37. Berger CP, Presser B. Alprazolam in the treatment of two subsamples of patients with late luteal phase dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Obstet Gynecol* 2004; 84:379-85.
38. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, et al. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 2008;18:87-123.

39. Biegon A, Fischette CT, Raibow TC, et al. Serotonergic receptor modulation by estrogen in discrete brain nuclei. *Neuroendocrinology* 2002;35:287-91.
40. Biegon A, McEwen BS. Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neuroscience* 2002;2:199-205.
41. Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfield J, Nader T. D-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol* 2000;76:296-301.
42. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;162:105-9.
43. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001;162:99-105.
44. Chapman EH, Angelica J, Spitalny G, Strauss M. Results of a study of the homeopathic treatment of premenstrual syndrome. *J Amn Inst Homeopathy* 2004;87:14-21.
45. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; [Epub ahead of print] DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x
46. Collins A, Cerin A, Coleman G, Landgren BM. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;81:93-8.
47. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry* 2003;162:481-6.
48. Coopen A, Prange AJ, Hill C, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 26:474-8.
49. Daamen MJ, Brown WA. Single-dose paroxetine in management of premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 2002;53:210-1.

50. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. rev. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1987: 367-9.
51. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994:717-8.
52. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revision. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
53. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-6.
54. Dunn EJ, Steiner M. The functional neurochemistry of mood disorders in women. In: Steiner M, ed. *Mood disorders in women*. London: Dunitz, 2000:71-82.
55. Elks ML. Open trial of paroxetine therapy for premenstrual syndrome. *South Med J* 2003;86:503-7.
56. Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord* 2003;29:193-200.
57. Erikamn E, Lljo P, Sundblad C, Andersson K, Andersch B, Modigh K. Clomipramine in the premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2000;81:87A.
58. Eriksson E, Hedberg M, Andersch B, Sundblad C. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2005;12:169-75.
59. Eriksson E. Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual dysphoria. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;14 Suppl. 2:S27-S33.
60. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 2001;78:177-81.

61. Fink G, Summer BEH, Rosie R, et al. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state and memory. *Cell Mol Neurobiol* 2003;16:325-44.
62. Fitzgerald M, Malone KM, Li S, et al. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2007;154:556-8.
63. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Wittmack FM. Sertraline versus desipramine in the treatment of premenstrual syndrome: an open-labeled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;57:7-11.
64. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 56:932-9.
65. Futo J, Shay J, Block S, et al. Estrogen and progesterone withdrawal increases cerebral vasoreactivity to serotonin in rabbit basilar artery. *Life Sci* 2002;50:1165-72.
66. Gold J, Endicott J, Parry BL, et al. Late luteal phase dysphoric disorder. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA et al., eds. *DSM-IV sourcebook*. Vol 2. American Psychiatric Association: Washington D.C., 1996;14:317-94.
67. Graze KK, Nee J, Endicott J. Premenstrual Depression predicts future major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2000;81:201-12.
68. Halbreich U, Endicott J. The relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1999;71:331.
69. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58:399-402.
70. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* - 1999. - Vol. 32. - P. 50-55.
71. Hamilton M. Development of rating scale for primarily depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* - 1997. - Vol. 6. - P. 278-296.

72. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 47:270-5.
73. Haskett RF, De Longis A, Kessler RC. Premenstrual dysphoria: a community survey. Presented at the 140th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May 9-15, 1997.
74. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int J Psychopharmacol* 2004;9(suppl 1): 19-26.
75. Jermain DM, Precce CK, Sykes RL, et al. Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. *Arch Fam Med* 1999;8:328-32.
76. Johnson SR, McChesney C, Bean J A. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J. Reprod Med* 1998;33:340-6.
77. Kahn LS, Halbreich U. Understanding premenstrual syndromes. *Primary psychiatry*, 2003; 10(2): 41-45.
78. Kenneth J. B. FDA advisory committee recommends prozac for PMDD // *Psychiatric Times* / January 2000.
79. Kornstein SG, Yonkers KA, Schatzberg AF, et al. Premenstrual exacerbation of depression. Presented at the 149th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 4-9, 1996; New York, NY.
80. Kouri EM, Halbreich U. "State Dependent Serotonergic Abnormalities in Women with PMS." Presented at the Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit, Roca Raton, FL, May 1999A.
81. Ladisich W. Influence of progesterone on serotonin metabolism: A possible causal factor for mood changes. *Psychoneuroendocrinol* 2000;2:257-66.
82. Lepage P, Steiner M. Gender and serotonergic dysregulation: implications for late luteal phase dysphoric disorder. In: Cassano GB, Akiskal HS, eds. *Serotonin-related psychiatric syndromes: clinical and therapeutic links*. London: Royal Society of Medicine Services, 2001:131-43.

83. Levine LR. Paroxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 49:139-47.
84. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 2006;313:253-8.
85. Magos AL, Brincat M, Studd J WW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous oestradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo-controlled study. *BMJ* 2000;292:1629-33.
86. Malmgren R, Collins A, Nilsson CG. Platelet serotonin uptake and effects of vitamin B₆ treatment in premenstrual tension. *Neuropsychobiology* 1999; 18:83-8.
87. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, Spears GFS, Howard RC. Paroxetine's spectrum of action in premenstrual syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;8:95-102.
88. Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The Zurich Study: XIX. Patterns of menstrual disturbances in the community: Results of the Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;243:23-32.
89. Miner C, Brown E, McCray S, Gonzales J, Wohlreich M. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther.* - 2002. - Vol. 24 (Suppl 3). - P. 417-33.
90. Mortola JF, Girton L, Yen SS. Depressive episodes in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;161:1682-7.
91. Mortola JF, Girton L, Fisher U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;72:252A-252F.
92. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SSC. The premenstrual syndrome: effects of "medical oophorectomy". *N Engl J Med* 2000; 311:1345-9.

93. O'Brien. Premenstrual syndrome. Helping women with premenstrual syndrome. *BMJ* 2003;307:1471-5.
94. Ozeren S, Corakci A, Yucesoy et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:167-70.
95. Parry BL, Gerner RH, Wilkins JN, et al. CSF and endocrine studies of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2001;5:127-37.
96. Parry BL. The role of central serotonergic dysfunction in the aetiology of premenstrual dysphoric disorder. Therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2001;15:277-85.
97. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA et al. Comparison of fluoxetine, bupropion and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;17:261-6.
98. Plouffe L, Stewart K, Craft KS, Maddox MS, Rausch J. Diagnostic and treatment results from a southeastern academic center-based premenstrual syndrome clinic: The first year. *Am J Obstet Gynecol* 2003;169:295-307.
99. Price JM, Thornton MJ, Mueller LM. Tryptophan metabolism in women using steroid hormones for ovulation control. *Am J Clin Nutr* 2000;20:452-6
100. Ramcharan S, Love E, Fick G, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: Attributable risk and risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1998;45:377-92.
101. Rapkin AJ, Buckman TD, Stuphin MS, et al. Platelet monoamine oxidase B activity in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;159:1536-40.
102. Rapkin AJ. The role of serotonin in premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2002;35:629-36.
103. Reid RL. Premenstrual syndrome. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2005;8:1-57.
104. Rickels K, Freeman EW, Sondheimer S, Albert J. Paroxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Curr Ther Res* 2000;48:161-6.

105. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am. J Psychiatry* 2000;147:1634-6.
106. Robinson GE, Garfinkel PE. Problems in the treatment of premenstrual syndrome. *Can J Psychiatry* 2000;35:199-206.
107. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest* 2001 31:146-52.
108. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 2004;44:839-50.
109. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;50:467-73.
110. Seliger GM, Hornstein A, Flax J, Herbert J, Schroeder K. Paroxetine improves emotional incontinence. *Brain Inj* 2002;6:267-70.
111. Severino SK, Moline ML. *Premenstrual syndrome: a clinician's guide*. New York: Guilford Press, 1999:162-246.
112. Singh B, Berman B, Simpson R, Annechild A. Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. *Alt Ther Hlth Med* 2000;4:75-9.
113. Steege JF, Stout AL, Knight DL. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;167:168-72.
114. Steinberg S. The treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Life Sci* 2001;49:767-802.
115. Steinberg S, Annable L, Young SN, et al. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999;45:313-20.
116. Steiner M, Haskett RF, Carroll BJ. Premenstrual tension syndrome: the development of research diagnostic criteria and new rating scales. *Acta Psychiatr Scand* 2000;62:177-90.

117. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Paroxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 2005;332:1529-34.
118. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: Pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl. 12:17-21.
119. Stewart DE, Fairman M, Barbadoro S, Zownir P, Steiner M. Follicular and late luteal phase serum fluoxetine levels in women suffering from late luteal phase dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2004;36:201-2.
120. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Paroxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;52:290-6.
121. Sundblad C, Hedberg M, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol* 2003;9:133-45.
122. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, et al. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: Efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;7:201-6.
123. Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: An open trial. *Psychoneuroendocrinology* 1999;23:73-88.
124. Taghavi E, Menkes DB, Howard RC, et al. Premenstrual syndrome: A double-blind controlled trial of desipramine and methylscopolamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;10:119-22.
125. Taylor D, Mathew RJ, HoBT, Weinman ML. Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension. In: HoBT, Schoolar JC, Usdan E, eds. *Serotonin in Biological Psychiatry*. New York: Raven Press, 2002. P. 328.
126. Veeninga AT, Westberg HGM. Serotonergic function and late luteal phase dysphoric disorder. *Psychopharmacology* 2002;108:152-8.
127. Wernicke JF. The side effect profile and safety of paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2005;46:59-67.

128. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 2004;18:390-8.
129. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, Moossazadeh F, Yen SSC. Treatment of premenstrual syndrome with paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol* 2002;80:339-44.
130. Wurtman JJ. Depression and weight gain: the serotonin connection. *J Affect Disord* 2003;29:183-92.
131. Yatham LN. Is 5HT_{1A} receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study. *Can J Psychiatry* 2003;38:662-4.
132. Yonkers KA, Gullion C, Williams A, Novak K, Rush AJ. Paroxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;16:3-11.
133. Young SA, Hurt PH, Benedek DM, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2000;59:76-80.

Дневникпациентки