

Непосредственная терапевтическая эффективность восьминедельного курса пароксетина (рексетина) и изменение концентрации гуморального серотонина у женщин с паническими атаками

Шутов А. А. - заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Шиляева Е. А. – аспирант кафедры неврологии Пермской государственной медицинской академии, г. Пермь

Therapeutic effect of paroxetine (reoxetine) during 8 weeks of treatment and changes concentration of blood serotonin in women with panic attacks

Shutov A.A., Shilyaeva E.A.

Резюме

Обследовано 26 женщин с паническими атаками (ПА) до и после 8-недельного приема антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина пароксетина (рексетина) в дозе 20 мг в сутки. В группу контроля вошли 20 практически здоровых женщин. Всем проводилось клинико-неврологическое обследование, психометрическое, вегетологическое тестирование и определение в межпароксизмальном периоде концентрации (нг/мл) сывороточного серотонина (С) методом иммуноферментного анализа. Выявлены существенные изменения показателей психоземotionalного статуса, вегетативного регулирования, качества жизни больных до лечения и значительное их улучшение после лечения. Оказалось, что содержание сывороточного С у женщин с ПА до лечения достоверно ниже относительно контрольной группы, а непосредственно после курса лечения рексетином его концентрация еще уменьшилась почти в 3 раза. Подтверждена клиническая эффективность антидепрессанта и продемонстрирован серотонинергический саногенетический механизм его терапевтического эффекта.

Ключевые слова: паническая атака, серотонин, тревога, депрессия

Summary

26 women with panic attacks (PA) was examined before and after treatment during 8 weeks by Roxetine (antidepressant from group of selective serotonin reuptake inhibitors in the dosage of 20 mg daily. 20 healthy women comprised to a control group. The clinic examination, psychometric test and concentration of blood serotonin (S) by the method of immunoenzyme analysis in period between the attacks were performed. The women with PA had significantly changes of psychovegetative indices before treatment and after treatment this indices was better. S concentration of blood serum was significantly lower versus the control group before treatment and was lower more than three ones after treatment by Roxetine. The clinical effective of antidepressant was confirm and serotonergic sanogenetic mechanism of therapeutic effects was demonstrated.

Key words: panic attacks, serotonin, anxiety, depression

Введение

Паническая атака (ПА) представляет собой четко очерченный во времени клинический симптомокомплекс, включающий лавинообразно нарастающий немотивированный страх и панику в сочетании с полисистем-

ными вегетативными расстройствами [12]. Диагностические критерии ПА строго разработаны и представлены в МКБ-10 [5] и DSM-IV [15]. Паническое расстройство (ПР) манифестирует как правило в молодом (до 30-35 лет), социально активном возрасте и чаще наблюдается у женщин [17,20]. Приступы обычно длятся от минуты до часа и возникают в среднем два-четыре раза в неделю. В некоторых случаях они исчезают, иногда на длительное время, а затем возвращаются вновь. Тяжесть приступов в течение заболевания может значительно варьировать.

Существует несколько теорий патогенеза ПР [16]. По мнению ряда авторов [18,19,21], одним из ведущих звеньев патогенеза считается гиперактивность норадренергической

Ответственный за ведение переписки -
Шиляева Елена Анатольевна,
г.Пермь, ул.Нейшювская 11-76,
контактный телефон: 8-912-98-67335,
e-mail: alena-shi@mail.ru

системы. Но не менее важную роль среди патогенетических механизмов играет и функциональная гипеоактивность серотонинергической системы [1,22]. Обе эти системы тесно взаимодействуют с системами с другой нейромедиацией [2].

Существует мнение, что среди всех нейротрансмиттеров серотонин (С) является наиболее значимым медиатором антидепрессантной и противоболевой систем головного мозга, и нарушение его медиации является важным биохимическим фактором в развитии у больных тревоги, депрессии и болевых синдромов [6,19,11,22]. Становится очевидной патогенетическая обоснованность лечения психоэмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств антидепрессантами из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [1,3,6,7,8,10,13,17].

Пароксетин (Рексетин) – фармпрепарат фирмы «Gedeon Richter» (Венгрия) – антидепрессант бициклической структуры, является одним из самых активных препаратов из группы СИОЗС [13]. Его действующим началом является гидрохлорид гемипридат пароксетина. Оказывает сбалансированное седативное и активизирующее нейрональные механизмы действие. Обладая выраженными тимоаналептическими свойствами, способен редуцировать тревогу [6] – базовое явление для развития ПА.

Целью исследования явилось изучение непосредственной терапевтической эффективности антидепрессанта из группы СИОЗС пароксетина (рексетина) при ПА у женщин и характера изменения под влиянием лечения концентрации гуморального серотонина.

Материалы и методы

Предпринято обследование и лечение 26 женщин с ПА в возрасте 18–45 лет (средний - 32,6 года), длительностью заболевания 2,6±2,3 года, дебют которого приходился на средний возраст больных в 29,8 лет (основная группа). В группу контроля вошли 20 практически здоровых женщин в возрасте 24 - 41 года (средний - 34,7 года), не страдающих ПА. Диагноз ПА устанавливался в соответствии с критериями DSM-IV и МКБ-10 на основании клинико-неврологического, общесоматического обследования женщин и использования психометрических и вегетологических методов. В частности, психоэмоциональный статус женщин оценивался клинически и с помощью шкал реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы Бека для оценки степени депрессии, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Вегетативные нарушения тестировали с помощью баллированных «Схемь» и «Вопросника» для выявления признаков вегетативных изменений [15], индексу Кердо. Использовались также анкеты субъективной оценки качества жизни и качества сна больных. Тяжесть конкретной ПА (Пп) и тяжесть самого заболевания (Тз) оценивались в баллах по оригинальным шкалам их ранжирования [1,14].

Все женщины основной группы в течение 8 недель ежедневно утром после еды принимали рексетин в дозе 20 мг. Клинико-неврологическое и психометрическое исследование женщин предпринималось дважды – до и по окончании курса лечения. Также до и непосредственно после лечения (у здоровых - однократно) в межприступном периоде из кубитальной вены бралась кровь, в сыворотке которой высокочувствитель-



Рис. 1. Совокупность и интенсивность клинических симптомов ПА (в %) у женщин до и после лечения рексетином

тивным (в нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Serotonin Elisa) определялась концентрация С.

Полученные данные обработаны статистически с помощью компьютерной программы «Статистика 6».

Результаты и обсуждение

Среди ведущих клинических симптомов ПА у женщин до лечения были сердцебиение – у 26 (100%), головокружение - 25 (96%), чувство озноба – 24 (93%), одышка – 23 (88%) и витальный страх - 14 (54%), (рис.1). Число приступов в месяц составляло 11,5±11,1, их длительность - 28,2 ± 9,7 мин. Согласно оригинальным шкалам ранжирования тяжести ПА приступы носили тяжелый (14 чел.) и среднетяжелый (12 чел.) характер (8,3±1,6 баллов). В межприступном периоде имела место высокая тревожность и депрессия больных, определялась выраженная вегетативная дезадаптация (табл.1). Тяжесть заболевания, протекающего с ПА, равнялась 19,1 ± 2,9 баллам.

Непосредственно после 8-недельного курса терапии рексетином клиническая картина ПА существенно изменилась в сторону уменьшения выраженности как субъективных, так и объективных проявлений приступов (рис.1). В частности, до 2,1±1,8 в месяц уменьшилась частота приступов, до 18,4±11,8 мин. сократилась их продолжительность, до 3,6±2,7 баллов – тяжесть. У женщин изменилась структура тяжести ПА: практически редуцировали тяжелые приступы, у 10 больных они стали протекать в легкой степени, у остальных – в степени средней тяжести. В межприступном периоде произошли существенные сдвиги в измененных до лечения показателях психовегетативного регулирования: они приблизились к данным группы контроля (табл.2), заболевания стало протекать легче: Тз, в группе в целом, тестируемая до лечения 19,1±2,9 баллами, стала равной 10,9±3,9 баллам, улучшилось качество жизни больных.

Побочных явлений и осложнений терапии рексетином не было.

Важным представляется факт выявления очень низкой концентрации С в сыворотке крови женщины с ПА.

Таблица 1. Показатели психоvegetативного статуса, концентрация серотонина в сыворотке крови у женщин с ПА до и после лечения релаксином

Тест	Среднее значение ± среднее отклонение		
	Группа контроля (n = 20)	Больные паническим расстройством (n = 26)	
		до лечения	после лечения
Частота приступов в месяц, п		11,5 ± 11,1	2,1 ± 1,8**
Длительность приступа, мин		28,2 ± 9,7	18,4 ± 11,8**
HADS (баллы): тревога	4,6 ± 2,1	12,0 ± 3,9*	7,1 ± 4,0**
	депрессия	2,7 ± 1,7	7,0 ± 4,2**
Шкала Спизбергера: тревога			
	реактивная	34,1 ± 4,7	66,1 ± 15,7*
личностная, баллы	34,9 ± 9,5	52,1 ± 16,1*	51,4 ± 15,6**
Шкала Бека	3,5 ± 2,1	16,9 ± 8,8*	8,1 ± 7,5**
	Вегетативные «Вопросник»	25,1 ± 6,3	49,8 ± 13,6*
«Слеза», баллы	29,5 ± 9,5	70,5 ± 11,1*	38,2 ± 17,9**
Анкета сна, баллы	21,0 ± 2,2	17,8 ± 3,5	20,1 ± 3,3
Качество жизни, %	16,1 ± 7,1	42,2 ± 19,9*	26,6 ± 19,1**
Серотонин, нг/мл	206,49 ± 64,82	91,38 ± 41,03*	29,76 ± 29,18**

* $p < 0,001$ – различия статистически значимы между группами контроля и больных до лечения;

** $p < 0,0005$ – различия статистически значимы между группами до и после лечения

Таблица 2. Показатели психоvegetативного статуса, концентрация С в сыворотке крови женщины при различной степени тяжести ПА

Показатели	Среднее±станд.отклонение			
	До лечения средняя степень (n=12)	тяжелая степень (n=14)	После лечения	
			легкая степень (n=10)	средняя степень (n=16)
Продолжительность заболевания, годы	1,87±1,43	3,43±3,62		
Возраст в дебюте, годы	32,33±8,03	27,5±7,82		
Частота приступов в месяц (п)	7,1±10,7	12,8±11,9	2,0±0,0	2,2±1,9
Длительность приступа, мин	21,7±10,3	31,1±6,3*	10,0±0,0	20,4±12,3
Тп, баллы	6,9±1,0	9,5±0,6**	1,9±2,7	5,9±1,1**
Тд, баллы	17,4±2,9	21,6±2,0*	9,3±4,4	5,4±1,1**
HADS (баллы): тревога	10,6±3,6	13,7±3,5*	6,2±4,2	8,0±3,7
	депрессия	6,3±4,5	7,9±3,1	3,5±2,4
Шкала Спизбергера: тревога				
	реактивная	65,8±18,0	68,0±10,1	47,3±17,2
личностная, баллы	50,8±18,0	55,14±10,87	32,3±17,1	30,5±14,7
Шкала Бека	17,6±9,2	16,7±7,4	8,9±7,7	7,4±7,6
Вегетативные «Вопросник»	46,3±16,9	53,1±9,9	25,4±12,6	31,3±16,0
	«Слеза», баллы	68,0±12,9	72,1±11,0	24,9±10,1
Анкета сна, баллы	18,8±3,5	16,4±2,8*	19,9±3,1	20,2±3,5
Качество жизни, %	41,3±18,1	44,7±18,1	27,6±19,1	25,7±14,7
Серотонин, нг/мл	76,21±43,57	103,75±1,96	32,42±31,54	38,47±37,4

* $p < 0,05$ – различия статистически значимы между группами по Тп до лечения;

** $p < 0,05$ – различия статистически значимы между группами по Тп после лечения;

равной до лечения $91,38 \pm 41,03$ нг/мл, что более, чем в два раза уступает контрольному показателю здоровых лиц - $206,49 \pm 64,82$ нг/мл (рис.2). Низкая концентрация гуморального С определялась у больных как с тяжелой, так и со средней тяжестью ПА (соответственно $103,75 \pm 1,96$ и $76,21 \pm 43,57$ нг/мл). Это свидетельствует о сниженной функциональной активности серотониновой системы больных ПА.

Не менее значим и другой, парадоксальный на первый взгляд, факт еще большего (почти в три раза) падения концентрации сывороточного С ($29,76 \pm 29,18$ нг/мл) после восьмнедельного курса лечения больных релаксином. При этом в группе женщин со средней тяжестью

приступов она равнялась $38,47 \pm 37,4$ нг/мл, с легкими приступами – $32,42 \pm 31,54$ нг/мл.

Корреляционный анализ содержания гуморального С после терапии антидепрессантом выявил слабые положительные связи с депрессией по шкале Бека и с показателями шкалы качества жизни (Kendall, Gamma; $p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, в гуморальном звене серотониновой системы женщин с ПА изначально имеется дефицит нейромедиатора С. Учитывая известную сопряженность концентрации С в обоих звеньях (гуморальное и центральное) серотониновой системы, дефицит гумо-

рального С является маркером дефицита этого медиатора и в церебральной серотонинергической системе. Этот феномен определяет снижение функциональной активности церебральной серотонинергической системы, которая и детерминирует клиническую сущность тревожного расстройства с ПА. Прогрессирующее истощение концентрации гуморального С после курса лечения антидепрессантом из группы СИОЗС, которое сопровождается отчетливым терапевтическим эффектом, свидетельствует, на наш взгляд, о повышении функциональной активности серотонинергической системы: она накапливает С, восполняет в себе его содержание, используя, очевидно, для этой цели все истощающиеся запасы гуморального медиатора. В исследовании О.В.Быстровой [1] также показано снижение концентрации гуморального С непосредственно после окончания короткого курса лечения рексетинном мужчин с ПА. Содержание гуморального С достигает практически нормальных показателей (то есть и насыщения серотонинергической системы медиатором) после более длительной (до 6 месяцев) лечебной, что сопровождается стойким терапевтическим эффектом. Потенцирование рексетинном активности собственно се-

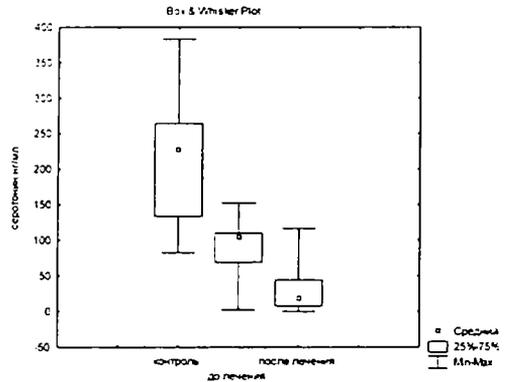


Рис.2. Концентрация сывороточного С у женщин с ПА до и после 8-недельного курса лечения рексетинном

ротонинергической медиации и можно объяснить несомненный саногенетический эффект СИОЗС в лечении больных ПА.■

Литература:

1. Быстрова О.В. Гуморальный серотонин у мужчин с пароксизмальной формой психовегетативного синдрома при лечении антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: дис... канд. мед. наук / О.В.Быстрова – Пермь, 2008.- 178 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева, В.Л. Дюкова Г.М. и др. М., 2000. - С. 121-170.
3. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике / А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.Л.Голубев, Г.М.Дюкова. – М. 2002. – С.20-68.
4. Завалина Т.В. Терапевтическая эффективность антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и транскраниальной электростимуляции антиноцицептивной системы при вертеброгенной хронической боли в спине: дис...канд. мед. наук // Т.В.Завалина. – Пермь, 2005.- 132с.
5. Международная классификация болезней(10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ/Перевод с англ. Под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. России. – С-П. -1994.
6. Мосолов С.Н. Клиническая эффективность и переносимость препарата Паксил (Пароксетин) при лечении панического расстройства/ С.Н.Мосолов, А.Б.Смулевич, Ю.Л.Нуллер, В.С. Григорьевских и др. // Терапевтический архив. – М. - 2000. - №10. – С. 1-7.
7. Мосолов С.Н. Клиническая эффективность и переносимость препарата Паксил (Пароксетин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии. Новые достижения в терапии психических заболеваний. Под ред. С.Н.Мосолова/ С.Н.Мосолов, А.Б.Смулевич, Ю.Л.Нуллер, В.С. Григорьевских и др. // М. - 2002. – С.266-277.
8. Пальчик А.Б. Пароксетин (паксил) в лечении головных болей напряженного типа у женщин / А.Б.Пальчик // Лечение нервных болезней. – 2003. - №10. – С.20-23.
9. Семке В.Я. Истерические состояния / В.Я.Семке – М. - 1988. - 224 с.
10. Федорова В.И. Паксил (пароксетин) в лечении вегетативных кризов (панических атак) / Лечение нервных болезней. – 2004. - №1. – С.21-24.
11. Филатова Е.Г. Тревога в неврологической практике / Е.Г.Филатова // Лечение нервных болезней. – 2005. - №1. – С.19-24.
12. Хаспекова Н.Б. Вегетативная регуляция у больных паническими атаками по данным лонгитудинального исследования вариабельности ритма сердца / Н.Б.Хаспекова, Г.М.Дюкова, З.Н.Тумалаева, Х.К.Алиева //Журнал неврологии и психиатрии. – 1999. - №7. – С.41-44.
13. Чутко Л.С. Психовегетативные расстройства в клинической практике / Л.С.Чутко, Н.Ф.Фролова. – СПб. – 2005. – 173 с.
14. Шутов А.А., Быстрова О.В. Способ диагностики тяжести панических атак. Патент на изобретение № 2359612, 2009г.
15. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. - fourth edition.- American Psychiatric Association, Washington. - 1994. - 886 p
16. Grunhaus L, Gloger S, Weistub E. Panic attacks. A review of treatments and pathogenesis // J Nerv Ment Dis. – 1981. - Vol.9 (10). - P. 608-13.
17. James C., Ballegard M.D. Anxiety and depression: optimizing treatment. Primary care companion // J Clin Psychiatry - 2000.- Vol.2.- P. 71-79.
18. Jobson K.O., Davidson J.R.T., Ydiard B.R., et al. Algorithm for treatment of panic disorder with agoraphobia // Psychopharmacol Bul. – 1995. – Vol. 31. – P. 483-485.
19. Katon W.S. Chest pain, cardiac disease and panic disorder // J Clin Psychiatry. - 1990. - Vol.51. - P. 27-30.
20. Nutt D.J. Care of depressed patients with anxiety symptoms// J Clin Psychiatry. -1999.- Vol.60 (17).- P. 23-27
21. Weissmann M.M., Mericangas K.R. The epidemiology of anxiety and panic disorders: an update / M.M.Weissmann, K.R.Mericangas // J Clin Psychiatry. - 1986.- Vol. 47 (6). - P. 11-17.
22. Wittchen H.U. Panic disorder and Agoraphobia / H.U. Wittchen //Springer. - 1988. - P. 3-17.