

РИСК РАЗВИТИЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЕНЛАФАКСИНА У ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Л.Н. Горобец^{1*}, А.В. Литвинов¹, Т.А. Павлова²

¹ФГБУ «Московский НИИ психиатрии», Москва,
²ФГКУ «1586 военный клинический госпиталь», Подольск

THE RISK OF HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS WHO ARE TREATED WITH VENLAFAXINE

L.N. Gorobets^{1*}, A.V. Litvinov¹, T.A. Pavlova²

¹Moscow Institute of Psychiatry Moscow, Russia,
²FSCI «1586 military clinical hospital», Podolsk, Russia

E-mail: gorobetsln@mail.ru

Аннотация

Целью проведенного исследования являлась оценка динамики уровня пролактина у пациентов с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

В исследование включены 72 пациента с депрессивным эпизодом, 24 мужчины и 48 женщин, которые в зависимости от диагностированного аффективного расстройства были разделены на три группы: 1-я группа (n=24) – биполярное аффективное расстройство; 2-я группа (n=32) – рекуррентное депрессивное расстройство и 3-я группа (n=16) – тревожно-депрессивное расстройство. Всем пациентам проводилась монотерапия венлафаксином в суточной дозе от 75 до 150 мг. Исследование уровня пролактина в сыворотке крови выполнялось до начала терапии, через 14 и 28 дней от ее начала.

Средние показатели уровня пролактина у мужчин (фон, 14-й день, 28-й день): 1-я группа – 320.65±123.98 мМЕ/л, 259.68±181.45 мМЕ/л, 314.75±106.24 мМЕ/л; 2-я группа – 276.42±112.24 мМЕ/л, 207.66±155.08 мМЕ/л, 260.84±118.33 мМЕ/л; 3-я группа – 315.55±188.08 мМЕ/л, 183.43±80.02 мМЕ/л, 101.12±88.14 мМЕ/л. Частота встречаемости гиперпролактинемии: фон – 1-я группа – 20% (740.04±135.06 мМЕ/л).

Средние показатели уровня пролактина у женщин (фон, 14-й день, 28-й день): 1-я группа – 420.41±278.43 мМЕ/л, 391.19±206.33 мМЕ/л, 434.66±278.54; 2-я группа – 388.36±219.11 мМЕ/л, 387.45±198.61 мМЕ/л, 355.18±198.76 мМЕ/л; 3-я группа – 357.40±212.11 мМЕ/л, 434.20±216.01 мМЕ/л, 363.12±178.09 мМЕ/л. Частота встречаемости гиперпролактинемии: фон – 1-я группа – 11.11% (760.45±113.10 мМЕ/л), 2-я группа – 6.25% (930.52±197.14 мМЕ/л); 14-й день – 1-я группа – 22.22% (901.73±112.76 мМЕ/л), 2-я группа – 6.25% (979.11±119.36 мМЕ/л.); 28-й день – 2-я группа – 6.25% (965.10±201.12 мМЕ/л).

Монотерапия венлафаксином не приводила к увеличению уровня пролактина, а в ряде случаев способствовала снижению его высоких показателей, что расширяет возможности применения данного препарата по сравнению с антидепрессантами других групп, для которых доказан риск развития гиперпролактинемии.

Ключевые слова: аффективные расстройства, антидепрессанты, венлафаксин, нейроэндокринные побочные эффекты, гиперпролактинемия.

Abstract

The trial goal was to assess dynamics of prolactin levels in patients with affective disorders during Venlafaxine therapy.

72 patients with a depressive episode were included in the study, 24 men and 48 women. They were divided into three groups depending on the type of diagnosed affective disorder: Group 1 (n=24) – bipolar affective disorder; Group 2 (n=32) – recurrent depressive disorder and Group 3 (n=16) – anxiety-depressive disorder. All patients were treated with Venlafaxine monotherapy at daily dose of 75 to 150 mg. Prolactin levels in the blood serum were examined before therapy, 14 days and 28 days after its beginning.

Average prolactin levels in men (background, day 14, day 28): Group 1 – 320.65±123.98 mME/l, 259.68±181.45 mME/L, 314.75±106.24 mME/L; Group 2 – 276.42±112.24 mME/L, 207.66±155.08 mME/l, 260.84±118.33 mME/L; Group 3 – 315.55±188.08 mME/L, 183.43±80.02 mME/l, 101.12±88.14 mME/l. Hyperprolactinemia occurrence: background-Group 1-20% (740.04±135.06 mME/l).

Average prolactin levels in women (background, day 14, day 28): Group 1 – 420.41±278.43 mME/L, 391.19±206.33 mME/L, 434.66±278.54; Group 2 – 388.36±219.11 mME/L, 387.45±198.61 mME/l, 355.18±198.76 mME/L; Group 3 – 357.40±212.11 mME/L; 434.20±216.01 mME/l; 363.12±178.09 mME/l. Hyperprolactinemia occurrence: background – Group

1 – 11.11% (760.45±113.10 mME/l), Group 2 – 6.25% (930.52±197.14 mME/l); day 14 – Group 1 – 22.22% (901.73±112.76 mME/l); Group 2 – 6.25% (979.11±119.36 mME/l); day 28 – Group 2 – 6.25% (965.10±201.12 mME/l).

Venlafaxine monotherapy does not increase prolactin levels, but in some cases, even decreases its high levels. This effect expands Venlafaxine indications, if to compare with other antidepressant groups, especially in patients in who the risk of hyperprolactinemia has been proven.

Key words: affective disorders; antidepressants; Venlafaxine; neuroendocrine side effects; hyperprolactinemia.

Ссылка для цитирования: Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Павлова Т.А. Риск развития гиперпролактинемии при применении венлафаксина у пациентов с аффективными расстройствами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 3: 5-11.

В настоящее время все большее количество научных работ в области психонейроэндокринологии посвящено изучению лекарственной гиперпролактинемии (ГП), развивающейся при применении не только антипсихотиков, но и антидепрессантов. Показано, что ГП – довольно частый побочный эффект антидепрессантов практически всех известных групп – трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

В ряде зарубежных исследований установлено, что прием ТЦА приводит к изменению уровня пролактина. Так, например, применение amitриптилина в дозе 200-300 мг/сут у пациентов с депрессивным расстройством в течение года приводило к двукратному увеличению уровня пролактина [1]. По результатам другого аналогичного исследования, прием amitриптилина у больных с депрессивным расстройством в дозе 150 мг/сут в течение 4 нед не приводил к развитию ГП, однако способствовал увеличению уровня пролактина на 50% в пределах референсных значений [2]. По результатам одного экспериментального исследования, внутривенное введение L-триптофана – предшественника серотонина – приводило к повышению уровня пролактина у пациентов, принимающих кломипрамин. При этом данный эффект не наблюдался в группе пациентов, получающих плацебо [3].

В нейрофизиологических и клинических исследованиях выявлено ингибирование дофаминовой нейромедиации антидепрессантами из группы СИОЗС, что сопровождалось «дофаминзависимыми» побочными эффектами, в первую очередь развитием ГП при их применении [4]. Показано, что препараты СИОЗС, например флуоксетин и сертралин, могут ингибировать выброс дофамина в гипофизе как через механизмы серотониновой нейромедиации, так и независимыми путями [5].

По данным S. Kim (2013), уровень ГП, индуцированной СИОЗС, не зависит от дозы и длительности приема препарата и не различается у при-

нимающих разные виды препаратов (эсциталопрам, пароксетин, сертралин) [6]. На примере флуоксетина показано, что СИОЗС вызывают инициальную ГП у 5% мужчин и 22% женщин [7].

В исследовании Т.А. Павловой и соавт. (2019) 65 женщин с паническим расстройством получали сочетанную терапию пароксетином и традиционным антипсихотиком перифеназином (средняя суточная доза 49.5±8.8 и 13.1±4.8 мг соответственно) – 1-я группа, кломипрамин (средняя суточная доза 90±18.3 мг) – 2-я группа, пароксетин (средняя суточная доза 41.3±6.2 мг) – 3-я группа. Фоновый уровень пролактина превышал верхнюю границу референсного интервала у 40% пациентов 1-й группы сравнения (851.1±366.4 мМЕ/л), у 50.09% пациентов 2-й группы, получающих кломипрамин (785.5±312.1 мМЕ/л), и у 47.83% пациентов 3-й группы, получающих пароксетин (821.4±469.3 мМЕ/л). Через 6 нед от начала терапии количество пациентов со значениями уровня пролактина выше нормы повысилось в группе сравнения (1571.5±834.1 мМЕ/л) до 75%. Во 2-й группе уровень пролактина также повысился (821.9±391.3 мМЕ/л), однако превышал норму у меньшего количества пациентов – 50%. В 3-й группе уровень пролактина незначительно снизился (808.0±624.2 мМЕ/л) и выходил за верхнюю границу нормы у 39.13%. Проявления галактореи через 6 нед отмечались у 65% пациентов группы сравнения, у 4.35% пациентов 3-й группы и не наблюдались во 2-й группе. Задержку менструации к 6-й неделе терапии отмечали 26% пациенток 1-й группы и существенно меньший процент пациенток 2-й (5.8%) и 3-й (6.67%) групп, олигоменорея наблюдалась у 26.3% пациенток 1-й группы и 26.6% 3-й группы. Сделан вывод, что терапия кломипрамином и пароксетином не приводила к развитию лекарственной ГП, тем не менее наблюдались редкие ее клинические проявления, такие как галакторея (<5% для пароксетина), задержка менструации не более 1 мес (около 6% для кломипрамина и пароксетина) и олигоменорея (более 26% для пароксетина) [8].

В одном из ретроспективных исследований влияния СИОЗС на частоту развития ГП уста-

новлено, что лишь у очень малого числа пациенток ($n=15$), получающих различные СИОЗС, в течение десятилетнего катамнестического периода наблюдалась галакторея. При этом только у 5 из них уровень пролактина превышал норму. После отмены антидепрессанта галакторея редуцировалась у всех пациенток. По мнению авторов исследования, у женщин, принимающих СИОЗС, галакторея развивается до 8 раз чаще, чем при терапии СИОЗСН [9].

В недавнем отечественном исследовании у больных с депрессивным расстройством в процессе монотерапии пароксетином, милнаципраном либо амитриптилином в средних терапевтических дозах уровень пролактина измерялся до начала терапии (1-й этап), через 2-4 нед терапии (2-й этап) и через 6-8 нед терапии (3-й этап). У пациентов, получающих пароксетин, средний уровень пролактина на 2-4-й неделе терапии повышался до 265.13 ± 200.33 мМЕ/мл, а на 6-8-й неделе статистически значимо снижался до 172.75 ± 141.84 мМЕ/мл по сравнению с исходным уровнем ($p=0.002$). В группе пациентов, получавших милнаципран, выявлено значимое ($p=0.001$) увеличение среднего уровня пролактина от фонового значения 224.14 ± 115.33 мМЕ/мл до 382.33 ± 196.54 мМЕ/мл на 3-м этапе. Уровень пролактина у пациентов, получающих амитриптилин, на 2-4-й неделе значимо ($p=0.007$) снижался до 120.67 ± 46.03 мМЕ/мл по сравнению с фоновыми показателями (445.00 ± 47.69 мМЕ/мл), а на 6-8-й неделе отмечалось незначительное увеличение среднего уровня пролактина до 134.00 ± 14.84 мМЕ/мл [10].

В ряде зарубежных работ не выявлено увеличения уровня пролактина при применении миртазапина, в том числе по сравнению с плацебо [11-13]. При однократном приеме венлафаксина в суточной дозе 75 мг у 4 из 6 женщин, включенных в одностороннее слепое плацебо контролируемое исследование, уровень пролактина превышал верхнюю границу нормы, прием 50 мг препарата способствовал увеличению уровня пролактина у двух пациенток, а в дозе 12.5 и 25 мг — у одной. При этом у пациенток, получающих венлафаксин, часто отмечалась повышенная чувствительность и болезненность молочных желез, а также галакторея [14].

Несмотря на возросший за последнее десятилетие исследовательский интерес к нейроэндокринным побочным эффектам антидепрессантов, в частности, развитию лекарственной ГП при их применении, наименее изученной в этом отношении группой препаратов остаются антидепрессанты СИОЗСН.

Целью проведенного исследования являлась оценка динамики уровня пролактина у пациентов

с аффективными расстройствами в процессе терапии венлафаксином.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 72 пациента, из них 24 мужского пола и 48 женского пола, в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст 43.8 ± 14.2 года) с аффективными расстройствами длительностью от 1 года до 12 лет. Все пациенты проходили амбулаторное либо стационарное лечение в клинике Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г.

Критериями включения в исследование являлись: соответствие пациентов критериям МКБ-10 диагнозов: F31.3 — биполярное аффективное расстройство (БАР), F33.1 — рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести (РДР), F41.2 — смешанное тревожное и депрессивное расстройство (ТДР); возраст от 18 до 55 лет; 16 и более баллов по шкале депрессии Гамильтона (HDRS), информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол №24/3 от 2018 г.).

Критерии исключения из исследования: наличие эндокринных заболеваний; наличие коморбидной психопатологии; наличие органических заболеваний ЦНС; наличие тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; наличие предшествующей психофармакотерапии (ПФТ) в течение последнего полугодия; для женщин — наличие беременности и лактации; наличие галактореи; наличие нарушений менструального цикла.

В зависимости от диагностированного по критериям МКБ-10 аффективного расстройства пациенты были разделены на три группы: 1-я группа ($n=24$) — БАР, 2-я группа ($n=32$) — РДР и 3-я группа ($n=16$) — ТДР. Всем пациентам проводилась монотерапия препаратом из группы СИОЗСН — венлафаксином (венлаксором) в суточной дозе от 75 до 150 мг. Средняя суточная доза составила 141.16 ± 52.3 мг.

Оценка тяжести депрессии и выраженности тревоги проводилась до начала ПФТ и через 4 нед от начала терапии (28 дней) с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона HDRS-21 [15] и шкалы оценки тревоги Гамильтона HARS [16]. Исследование уровня пролактина в сыворотке крови выполнялось до начала ПФТ, а затем через 14 и 28 дней от ее начала.

Определение содержания пролактина проводилось натощак в утренние часы в сыворот-

ке крови иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования MultiscanAgent («Labsystems», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Нормативные значения пролактина: женщины (фолликулярная фаза) – 70-700 мМЕ/л, мужчины – 50-500 мМЕ/л. Сравнительный анализ гормональных показателей проводился как между группами, так и внутри каждой группы.

Терапия считалась эффективной у пациентов, суммарный балл которых по шкале оценки депрессии Гамильтона снижался по сравнению с исходным на 50% и более через 28 дней от начала терапии.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) с вычислением средних значений (M) и ошибки среднего ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна–Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0.01$.

Результаты и обсуждение

В 1-ю группу вошли 24 пациента с БАР, из них 10 мужчин (41.6%) и 14 женщин (58.4%), сред-

ний возраст 41.2 ± 12.3 года. Длительность заболевания в данной группе составила 5.7 ± 2.1 года, средняя суточная доза венлафаксина – 148.2 ± 42.4 мг. Во 2-ю группу вошли 32 пациента с РДР – 10 мужчин (31.3%) и 22 женщины (68.7%), средний возраст 46.5 ± 12.4 года, страдающие депрессивным расстройством 9.3 ± 3.2 года и получающие терапию венлафаксином в средней суточной дозе 142.3 ± 36.2 мг. Пациенты 3-й группы – 16 человек, 4 мужчины (25%) и 12 женщин (75%), средний возраст которых составил 44.1 ± 13.1 года. Длительность расстройства у пациентов этой группы 7.4 ± 3.2 года, средняя суточная доза венлафаксина 132.4 ± 25.4 мг. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту и использованным средним дозам антидепрессанта. Однако средние значения длительности заболевания были статистически значимо ($p=0.003$) выше во 2-й группе, при этом во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты женского пола.

По результатам исследования средний балл по шкалам HDRS и HARS до терапии составил в 1-й группе 25.5 ± 5.8 и 9.1 ± 3.3 , во 2-й группе – 23.2 ± 4.9 и 11.2 ± 5.3 баллов, в 3-й группе – 19.4 ± 2.7 и 28.1 ± 10.3 для каждой шкалы соответственно. При этом наименьший показатель по шкале HDRS и наиболее высокий показатель по шкале HARS отмечены в 3-й группе пациентов. Значимые межгрупповые различия по шкале HDRS выявлены у

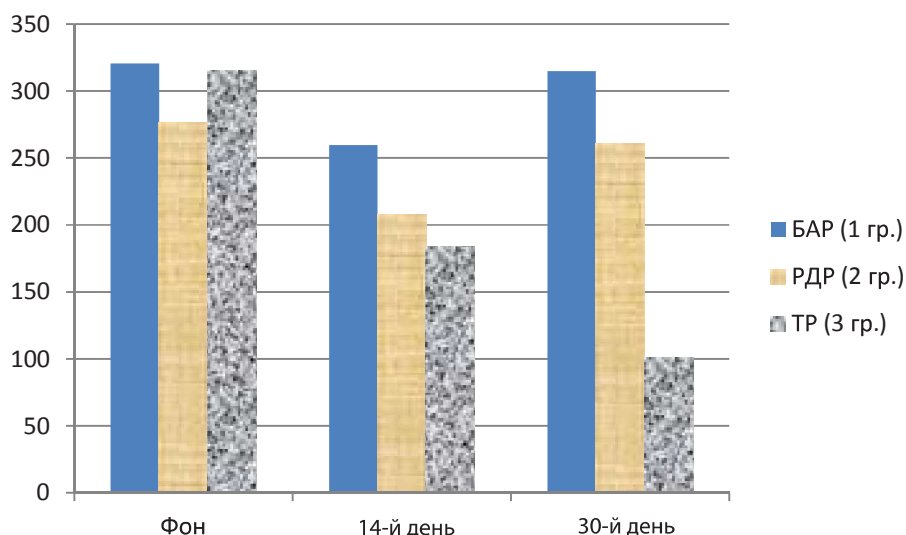
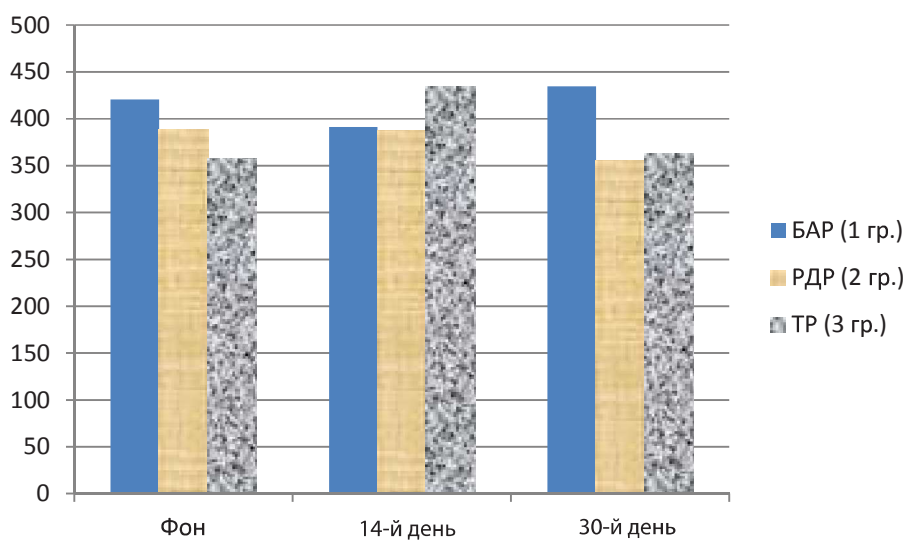


Рис. 1. Динамика уровней пролактина у исследованных мужчин.



	Фон	14-й день	30-й день
БАР (1-я группа)	420,41	391,19	434,66
РДР (2-я группа)	388,36	387,45	355,18
ТР (3-я группа)	357,4	434,2	363,12

Рис. 2. Динамика уровней пролактина у исследованных женщин.

пациентов 1-й и 3-й группы ($p=0.015$), 2-й и 3-й группы ($p=0.009$), а по шкале HARS — у пациентов 1-й и 3-й группы ($p=0.019$), 2-й и 3-й группы ($p=0.007$).

Через 28 дней от начала терапии установлено статистически значимое ($p \leq 0.01$) снижение среднего балла по шкалам HDRS и HARS во всех трех группах: в 1-й группе — до 13.1 ± 2.3 и 4.0 ± 1.9 балла, во 2-й группе — до 11.5 ± 2.7 и 3.4 ± 0.9 балла, в 3-й группе — до 7.4 ± 1.2 и 6.7 ± 1.7 балла соответственно. Значимых межгрупповых различий показателей по обеим шкалам к 28-му дню терапии не наблюдалось.

Динамика средних значений уровня пролактина у мужчин и женщин представлена на рис. 1 и 2.

Средние показатели уровня пролактина у пациентов мужского пола во всех группах находились в референсных пределах на всех этапах исследования. У пациентов с БАР отмечались незначительные колебания уровня гормона: фон — 320.65 ± 123.98 мМЕ/л, 14-й день — 259.68 ± 181.45 мМЕ/л, 28-й день — 314.75 ± 106.24 мМЕ/л. Сходная динамика у мужчин отмечена и во 2-й группе: 276.42 ± 112.24 мМЕ/л, 207.66 ± 155.08 мМЕ/л, 260.84 ± 118.33 мМЕ/л соответственно этапам исследования. У пациентов с ТРД отмечено значимое снижение уровня пролактина от этапа к этапу: 315.55 ± 188.08 мМЕ/л, 183.43 ± 80.02 мМЕ/л, 101.12 ± 88.14 мМЕ/л (1-2-й этапы — $p=0.027$; 1-3-й этапы — $p=0.032$). К концу исследования от-

мечены значимые различия между средними значениями: 1-3-й группы — $p=0.019$; 2-3-й группы — $p=0.035$. Только у 20% пациентов с БАР фоновые значения гормона превышали верхнюю границу нормы (740.04 ± 135.06 мМЕ/л).

У больных женского пола, как и у мужчин, средние значения уровня пролактина не превышали нормативных пределов на всем протяжении исследования. В 1-й группе отмечалось незначительное снижение, а к 28-му дню — повышение показателей (420.41 ± 278.43 мМЕ/л, 391.19 ± 206.33 мМЕ/л, 434.66 ± 278.54 мМЕ/л соответственно этапам). Во 2-й группе средние уровни пролактина незначительно снижались только к концу терапии (388.36 ± 219.11 мМЕ/л, 387.45 ± 198.61 мМЕ/л, 355.18 ± 198.76 мМЕ/л соответственно этапам). У пациенток с ТДР уровни пролактина повышались к 14-му дню и снижались к концу терапии (357.40 ± 212.11 мМЕ/л, 434.20 ± 216.01 мМЕ/л, 363.12 ± 178.09 мМЕ/л соответственно этапам). Все изменения не достигали уровня значимости. У 11.11% пациенток 1-й группы и у 6.25% 2-й группы фоновый уровень гормона превышал референсные границы (760.45 ± 113.10 мМЕ/л, 930.52 ± 197.14 мМЕ/л). Ко 2-му этапу исследования увеличилось количество пациенток 1-й группы с повышенным уровнем гормона — 22.22% (901.73 ± 112.76 мМЕ/л). У пациенток с РДР на 2-м этапе исследования частота встречаемости ГП осталась прежней — 6.25%

(979.11±119.36 мМЕ/л.). К 28-му дню терапии только у 6.25% пациенток 2-й группы выявлен повышенный уровень пролактина (965.10±201.12 мМЕ/л.).

По результатам проведенного исследования, монотерапия венлафаксином в течение 4 нед была эффективной по оценке респонса (снижение более 50% по шкале HDRS) у всех обследованных пациентов с расстройствами аффективного спектра. Учитывая длительность терапии, оценка эффективности по достижению ремиссии в представленном исследовании не проводилась.

Изучение фоновых показателей уровня пролактина позволило выявить наличие ГП у небольшого количества обследованных пациентов, преимущественно с депрессивным эпизодом БАР: у 20% мужчин с БАР, 11.1% женщин с БАР и лишь у 6.25% женщин с РДР. Однако общий процент пациентов с повышенным уровнем пролактина снизился к 28-му дню терапии, повышенный уровень сохранялся только у 6.25% пациентов в группе РДР, при этом наблюдалась нормализация уровня пролактина у всех пациентов с БАР. Как видно, у больных с депрессивной фазой БАР на фоне терапии отмечалось улучшение функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-ось), что согласуется с результатами других работ о роли дисрегуляции моноаминергической функции и соответственно нарушения секреции пролактина у больных с депрессивными расстройствами [17-19]. С другой стороны, полученные данные расходятся с результатом исследования особенностей секреции пролактина при униполярной и биполярной депрессии, в котором показано, что у пациентов с униполярной депрессией отмечались более высокие основные концентрации и увеличенная секреция пролактина в дневное время, а у пациентов с биполярной депрессией — более низкие основные концентрации пролактина и пониженный уровень секреции в ночное время [20].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия антидепрессантом из группы СИОЗСН венлафаксином не только эффективна у пациентов с депрессиями в рамках различных аффективных расстройств, но и не приводит к развитию лекарственной ГП. У мужчин во всех трех группах к 28-му дню терапии наблюдалось снижение средних уровней пролактина до референсных значений. Это относилось и к пациентам с высокими фоновыми уровнями гормона. В группе пациентов с тревожно-депрессивным расстройством это снижение достигало уровня статистической значимости. У женщин в группах РДР и ТДР также отмечалось снижение уров-

ня пролактина через 4 нед от начала терапии, и только в группе БАР наблюдалось его незначительное повышение, тем не менее эти изменения не выходили за пределы нормативных значений. Данное наблюдение согласуется с результатами собственных, проведенных ранее исследований, в которых доказаны роль увеличения секреции пролактина в патогенезе тревоги и снижение его уровня в результате терапии тревожных расстройств [8].

Полученные данные об отсутствии риска развития лекарственной ГП при применении венлафаксина не согласуются с результатами ранее проведенного зарубежного исследования, в котором наблюдалось увеличение уровня пролактина при однократном приеме венлафаксина в минимальных дозах [14]. Известно, что серотонин является модулятором высвобождения пролактина и приводит к увеличению его секреции [21-23]. Таким образом, венлафаксин, ингибируя обратный захват серотонина, предположительно, приводит к увеличению уровня пролактина, чего не наблюдалось в проведенном исследовании.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов с ТДР и ограниченность временных рамок исследования (28 дней). Вместе с тем полученные результаты дают основание для проведения дальнейших исследований с целью уточнения влияния терапии различными классами антидепрессантов на секрецию пролактина.

Заключение

В настоящем исследовании впервые проведен анализ риска развития лекарственной ГП при терапии венлафаксином у пациентов с расстройствами аффективного спектра в зависимости от нозологии и пола. Показано, что монотерапия венлафаксином достаточно эффективна как при униполярной и биполярной депрессии, так и при смешанных тревожно-депрессивных состояниях. При этом наряду с высокой терапевтической эффективностью венлафаксин не приводит к увеличению уровня пролактина, а в ряде случаев даже снижает его высокие показатели, что расширяет возможности его применения по сравнению с антидепрессантами других групп, для которых доказан риск развития ГП. Вместе с тем представленное исследование показывает необходимость дальнейшего изучения различных аспектов влияния антидепрессантов на уровень пролактина, в том числе других представителей группы СИОЗСН, у пациентов с расстройствами аффективного спектра.

Литература

1. Meltzer H.Y. et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* — 1982. — V. 32. — P. 303-316.
2. Fava G.A. et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // *Am J. Psychiatry.* — 1988. — V. 145. — N.3. — P. 358-360. doi: 10.1176/ajp.145.3.358.
3. Anderson I.M., Cowen P.J. Clomipramine enhances prolactin and growth hormone responses to L-tryptophan // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1986. — V.89. — №. 1. — P. 131-133. doi:10.1007/bf00175205.
4. Damsa C. et al. «Dopamine-Dependent» Side Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *The Journal of Clinical Psychiatry.* — 2004. — V.65. — №.8. — P. 1064-1068. doi: 10.4088/JCP.v65n0806.
5. Lyons D.J. et al. Serotonin and Antidepressant SSRIs Inhibit Rat Neuroendocrine Dopamine Neurons: Parallel Actions in the Lactotrophic Axis // *The Journal of Neuroscience.* 2016. — V.36. — №. 28. — P.7392-7406. doi:10.1523/JNEUROSCI.4061-15.2016.
6. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // *PLoS One.* — 2013. — V.8. — №. 12. — P. e82749. doi: 10.1371/journal.pone.0082749.
7. Papakostas G.I. et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine // *J. Clin Psychiatry* — 2006. — V. 67. — №. 6. — P.952-957. doi: 10.4088/jcp.v67n0612
8. Павлова Т.А. и др. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, клонипрамином и сочетанной терапии пароксетином и перiciaзином // *Современная терапия психических расстройств.* — 2019. — №2. — С. 9-16. [Pavlova T.A. et al. Changes in the level of prolactin in the blood in patients with panic disorder during monotherapy with paroxetine, clomipramine and combined therapy with paroxetine and periciazine // *Modern therapy of mental disorders.* — 2019. — №. 2. — P. 9-16. In Russian]. doi: 10.21265/PSYPH2019.81.93.002.
9. Egberts A.C. et al. Nonpuerperal lactacion associated with antidepressant drug use // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — V. 44. — №. 3. — P. 277-281. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00652.x.
10. Горобец Л.Н., Ешелькина Е.Ю., Литвинов А.В. Взаимосвязь клинических показателей и уровня пролактина у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии антидепрессантами // *Российский психиатрический журнал.* — 2009. — №4. — С.92-98. [Gorobets L.N., Eshelkina E.Yu., Litvinov A.V. The relationship of clinical indicators and prolactin levels in patients with depressive disorders in the course of antidepressant therapy // *Russian Journal of Psychiatry.* — 2009. — №. 4. — P.92-98. In Russian].
11. Laakman G. et al. Effects of mirtazapine on growth hormone, prolactin, and cortisol secretion in healthy male subjects // *Psychoneuroendocrinology.* — 1999. — V. 24. — P. 769-784. doi: 10.1016/s0306-4530(99)00029-3.
12. Laakman G. et al. Mirtazapine: an inhibitor of cortisol secretion that does not influence growth hormone and prolactin secretion // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2000. — V. 20. — P. 101-103. doi: 10.1097/00004714-200002000-00019.
13. Schule C. et al. The influence of mirtazapine on anterior pituitary hormone secretion in healthy male subjects // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2002. — V. 163. — P. 95-101. doi: 10.1007/s00213-002-1148-5.
14. Daffner-Bugia C. et al. The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subject // *Hum. Psychopharmacol.* — 1996. — V. 11. — P. 1-9. doi: 10.1002/(sici)1099-1077(199601)11:1<1::aid-hup732>3.0.co;2-z.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* — 1960. — V. 23. — P.56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
16. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol.* — 1959. — V. 32. — P.50-55. doi: 0.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
17. Cowen P.J., Charig E.M. Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression // *Arch Gen Psychiatry.* — 1987. — V.44. — №.11. — P.958-966. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800230038008.
18. Heninger G.R., Charney D.S., Sterberg D.E. Serotonergic function in depression: response to intravenous tryptophan in depressed patients and healthy subjects // *Arch Gen Psychiatry.* — 1984. — V. 41. — №.4. — P.398-4026. doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790150088012.
19. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. The Psychiatric clinics of North America // *Psychoneuroendocrinology.* — 1998 — V. 21. — №. 2. — P.293-307. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70006-x.
20. Mendlewicz J. Sleep-related chronobiological markers of affective illness // *International journal of Psychophysiology.* — 1991. — V.10. — №.3. — P.245-252. doi: 10.1016/0167-8760(91)90035-v
21. Emiliano A.B., Fudge J.L. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — V.29. — №. 5. — P.833-846. doi: 10.1038/sj.npp.1300412.
22. Rittenhouse P.A. et al. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1C/2} receptors // *Endocrinology.* — 1993. — V.133. №.2. — P.661-667. doi: 10.1210/endo.133.2.8344205#sthash.qDnnpyL5.dpuf.
23. Jorgensen H., Knigge U., Warberg J. Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // *Neuroendocrinology.* — 1992. — V.55. — №.3. — P. 336-343. doi: 10.1159/000126134.