

**КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ
ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА
У ЖЕНЩИН С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ**

Федорова А.И., Аганезова Н.В., Новиков Е.И.

Санкт-Петербургская медицинская Академия последипломного образования, кафедра сексологии (Санкт-Петербург, ул. Кирочная д.41, тел. 8 8123277954, feanna@inbox.ru)

кафедра акушерства и гинекологии №2 (Санкт-Петербург, ул. Кирочная д.41, тел. 8 8125429910, aganezova@mail.ru),

Военно-медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии (Санкт-Петербург, ул. Лебедева д.6, тел. 8812 2923380, einovikov@mail.ru)

Резюме: Представлен клинический опыт использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (сертралина) у 20 женщин с нервно-психическими проявлениями предменструального синдрома. Уточнены показания к его назначению. Обсуждена целесообразность консультирования психиатром пациенток с нервно-психической формой ПМС

Ключевые слова: предменструальный синдром, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сертралин, нервно-психическая форма предменструального синдрома, тревожность, агрессивность.

**EXPERIENCE WITH CLINICAL EXPERIENCE WITH SELECTIVE
SEROTONIN RE-UPTAKE INHIBITORS IN WOMEN WITH PREMENSTRUAL
SYNDROME**

Fedorova A.I., Aganezova N.V., Novikov E.I.

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Training, Department of Obstetric and Gynaecology. 2, Department of Sexology,

Military Medical Academy, Department of Obstetric and Gynaecology.

The summary: Presented clinical experience with selective serotonin re-uptake inhibitors (sertraline) in 20 women with neuro-psychiatric manifestations of premenstrual syndrome. Refined indications for its intended purpose. Discussed chain-feasible to advise the psychiatrist of patients with neuro-psychological form of PMS.

Key words: premenstrual syndrome, selective serotonin re-uptake inhibitors, sertraline, neuro-psychological form of premenstrual syndrome, anxiety, aggressiveness

Введение. Предменструальный синдром (ПМС) встречается у 20 - 80% женщин репродуктивного возраста [7, 13]. У 30-40% пациенток отмечаются умеренные [22], а у 5–10% - выраженные симптомы ПМС [9,11]. Заболевание может сопровождаться снижением работоспособности, нарушениями в психосоциальной сфере, что определяет актуальность изучения ПМС и в медицинском, и в социальном аспектах.

Патогенез предменструального синдрома характеризуется гетерогенностью. Одним из актуальных направлений его изучения является оценка обмена нейротрансмиттеров, итоги которой на настоящий момент весьма разноречивы, особенно в отношении серотонина. Опубликованы данные как о снижении серотонина при появлении симптомов ПМС [17], так и о повышении его уровня [2, 8, 12]. В то же время известно, что изменение функциональной активности серотониновых нейронов совсем не всегда должно сопровождаться изменением уровня серотонина в мозгу. Содержание серотонина в тканях представляет собой сложную величину, которая зависит от интенсивности синтеза и механизмов депонирования нейромедиатора, от транспорта и от обратного поглощения серотонина, а также от интенсивности его разрушения. Кроме того, имеет большое значение активность специфических рецепторов. Так, к настоящему времени насчитывается 14 различных типов и подтипов 5-НТ-рецепторов (рецепторов к серотонину). Есть данные о том, что не только разные типы 5-НТ-рецепторов, но даже подтипы одного и того же типа могут участвовать в регуляции определенного вида поведения, оказывая противоположное влияние. Эти 14 типов рецепторов являются молекулярной основой бесконечного разнообразия поведенческих и физиологических эффектов серотонина и его аналогов [5].

Для изучения механизмов развития ПМС актуальны и молекулярно-биологические (генетические) исследования, направленные на определение роли генетических факторов.

В последнее время широко исследуется полиморфизм гена серотонина и его транспортера в ассоциации с различными заболеваниями, в том числе с различными видами психопатологии [19]. Транспортный белок серотонина (5-НТТ) является ключевым регулятором активности в серотонинергических синапсах. Показано, что нарушение транспорта серотонина в связи с генным полиморфизмом 5-НТТ (наличие *S*-аллеля в генотипе гена транспортера серотонина) ассоциируется с патологической тревожностью [20], а в условиях хронического психологического дистресса – с повышенной вероятностью депрессии [18, 21], с более выраженной импульсивностью в ответ на стрессовое воздействие [16]. В связи со всем вышеизложенным при ряде психопатологических состояний и соматических заболеваний используют медикаментозные препараты, влияющие на транспорт серотонина в серотонинергическом синапсе - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

В литературе в основном представлены публикации об использовании СИОЗС при предменструальном дисфорическом расстройстве, являющимся особым вариантом ПМС: нервно-психической формой предменструального синдрома тяжелой степени [14, 15]. При других формах предменструального синдрома и легкой/умеренной нервно-психической форме заболевания СИОЗС применяют наряду с другими вариантами медикаментозной терапии [3, 4], но показания к применению средств из этой фармакологической группы требует дальнейшего изучения.

Цель: уточнить показания для применения селективного ингибитора обратного захвата серотонина – сертралина (Стимулотона) у женщин с предменструальным синдромом.

Материалы и методы. В многомерное исследование были включены 201 исследуемая с предменструальным синдромом в возрасте от 18 до 40 лет, получавшая в качестве терапии монофазные низкодозированные эстроген-гестагенные препараты. Критерии исключения: индекс массы тела ≥ 30 кг/м; сахарный диабет; артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм.рт.ст.); тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек; гормонпродуцирующие опухоли; злокачественные новообразования в настоящее время или в анамнезе; органическая патология ЦНС; психические заболевания, прием психотропных препаратов.

Диагноз «Предменструальный синдром» устанавливали на основании наличия относительно постоянного набора симптомов в лютеиновую фазу менструального цикла,

вызывающих физический и/или эмоциональный дистресс и отсутствующих в фолликулярную фазу цикла. При этом обращали внимание, чтобы предменструальные симптомы не являлись проявлениями какого-либо соматического и/или психического заболевания [10]. Заполняли шкалу предменструальных симптомов и по преобладанию симптомов какой-либо группы определяли клиническую форму ПМС: а) нервно-психическую: раздражительность (эмоциональная лабильность), слабость (утомляемость, усталость, астения), депрессивные проявления (подавленность, чувство безысходности), агрессивность, плаксивость, нарушение сна; б) вегетососудистую: головная боль, головокружения, парестезии, повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, кардиалгии, одышка, потливость, тошнота, рвота; в) обменно-эндокринную: прибавка массы тела, акне, нагрубание молочных желез, отеки, жажда, приливы, полиурия, метеоризм, боли в животе, диарея, запоры; г) трофическую: кожный зуд, сыпь типа крапивницы, экзема, боли в суставах; д) смешанную форму: сочетание симптомов различных групп. Оценка степени тяжести синдрома производилась по сумме баллов шкалы предменструальных симптомов (0-3 балла за симптом): 4-21 – легкая, 22-51 – средняя, 52 и более – тяжелая). При существенном снижении работоспособности (субъективные ощущения) ПМС расценивали как тяжелый.

Проводимая исследуемым терапия монофазными низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами в течение 6 месяцев продемонстрировала существенную редукцию вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных симптомов, однако положительная динамика психоэмоциональной симптоматики у ряда женщин была недостаточной. В связи с этим среди них было выбрано 20 женщин с сохранившимися психоэмоциональными симптомами ПМС для исследования эффективности препаратов СИОЗС. Среди них 15 женщин первоначально имели смешанную форму ПМС, а 5 – преимущественно нервно-психическую форму. Все пациентки в этой группе были консультированы врачом-психиатром для исключения психической патологии. Для всех из них была характерна месячная цикличность психоэмоциональных нарушений, а клинические проявления сниженного настроения и тревожности не достигали уровня психопатологической синдромальности.

Всем исследуемым был назначен препарат из группы СИОЗС Стимулотон (сертралин) по 50 мг в день ежедневно непрерывно в течение 8 недель и более, начиная с 7-го дня менструального цикла. Стимулотон назначали в минимально эффективной

антидепрессивной терапевтической дозе 50 мг в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Выбор препарата был обусловлен его хорошей переносимостью, высокой активностью в отношении блокады обратного захвата серотонина, а также влиянием на обратный захват дофамина. Благодаря последнему сертралин рассматривается как непрямой агонист дофамина и оказывает эффект при так называемых «дофаминовых депрессиях», характеризующихся развитием психомоторной заторможенности, инертности, апатии и безучастности к окружающему. Стимулотон добавили к гормональной терапии 15 женщинам с первоначально смешанной формой ПМС, но с сохранившимися психоэмоциональными симптомами. Остальным 5 женщинам, у которых изначально была отмечена преимущественно нервно-психическая форма ПМС и на фоне эстроген-гестагенных препаратов не произошло уменьшения выраженности нервно-психической симптоматики, монофазные комбинированные гормональные средства были отменены и стимулотон назначили вместо них. При отсутствии положительной динамики на фоне приема стимулотона в течение 8 недель препарат отменялся, при положительной динамике прием продолжался до 6 месяцев.

Для оценки динамики симптомов ПМС исследуемые заполняли шкалу клинических проявлений заболевания через 2, 3, и 6 месяцев после начала приема стимулотона.

Статистический анализ проводили с помощью программы для статистической обработки SPSS 15: сравнительный анализ с использованием непараметрических (χ^2 -критерий) критериев. Различия значений считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст 20 пациенток с ПМС, принимавших для лечения заболевания стимулотон, был $31,5 \pm 1,8$ лет (7 женщин – 27-29 лет, 13 женщин – 30-40 лет). Длительность течения ПМС к началу лечения составила $7,8 \pm 1,8$ лет.

Оценка профессионального анамнеза показала, что у значительной части пациенток имели место особенности профессиональной деятельности, связанные с повышенной психоэмоциональной нагрузкой. На многочасовую работу с компьютером указывали 16 (80%) женщин; у 14 (70%) пациенток работа была связана с эмоциональным напряжением, у каждой 4-й участницы - с принятием ответственных решений; 10 (50%) женщин имели ненормированный рабочий день. Изучение анамнеза показало наличие у преобладающего числа женщин (18 из 20) в повседневной жизни повышенного уровня стрессовых ситуаций, как производственных, так и семейных.

Средний возраст менархе составил $12,8 \pm 0,7$ лет. У большинства женщин менструальный цикл был длительностью 28-30 дней (19 - 95%), менструации были умеренными по объему (17 - 85%) и умеренно болезненными (15 - 75%), в среднем продолжительностью $4,4 \pm 1,3$ дней (4-7 дней).

В анамнезе у 4 (20%) женщин были воспалительные заболевания придатков матки; отрицали гинекологические заболевания в анамнезе 12 (60%) женщин.

Пациентки имели в анамнезе от 1-й до 4-х беременностей (в среднем на женщину - $1,7 \pm 0,6$ беременностей); у 4-х (20%) женщин не было беременностей в анамнезе. У 11 (55%) пациенток предшествующие беременности закончились срочными родами (среднее количество родов на одну женщину - $0,7 \pm 0,4$). Искусственный аборт был в анамнезе у 9 (45%) пациенток (в среднем на одну женщину - $0,9 \pm 0,5$ искусственных абортов), самопроизвольный выкидыш - у 3 (15%) пациенток.

В структуре экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин в этой группе отмечали вегетососудистую (нейроциркуляторную) дистонию (7 - 35%), хронический гастродуоденит (11 - 55%), дискинезию желчевыводящих путей (10 - 50%). По вышеперечисленным параметрам исследуемые были сопоставимы с общей группой исследуемых с ПМС.

Преобладающими симптомами в рассматриваемой группе были: аффективная лабильность, сниженное настроение, раздражительность, немотивированные проявления гнева различного характера, повышенная тревожность, быстрая утомляемость, иногда апатия, начинающиеся за 5-7 и более дней до менструаций.

Двум исследуемым стимулотон был отменен из-за развившихся побочных эффектов на 2-й и 3-й неделе (тошнота и головная боль). У 6 исследуемых на фоне приема стимулотона в течение 8 недель не отмечалось существенной положительной динамики психоэмоциональных симптомов, более того, прием его сопровождался появлением неприятных для них побочных эффектов – тошноты (3 женщины), снижением полового влечения (4 женщины). В связи с этим исследуемые отказались от дальнейшего применения стимулотона.

Динамика психоэмоциональных симптомов ПМС на фоне применения стимулотона у остальных 12 исследуемых была следующая: через 8 недель полностью прошли проявления ПМС у 7 (58,3%) женщин из 12, а у остальных 5 (41,7%) сохранившиеся симптомы имели среднюю (2 женщины) и легкую (3 женщины) степень выраженности

(преимущественно это были сохранившаяся раздражительность, быстрая утомляемость и астения, в 2-х случаях - тревожность). Дальнейшая динамика симптомов была менее выраженной. Через 3 месяца приема стимулотона психоэмоциональные симптомы ПМС отмечались у 4 (33,3%) из 12 пациенток, их выраженность соответствовала легкой степени предменструального синдрома (таблица 1).

Таблица 1

Динамика частоты встречаемости симптомов предменструального синдрома при использовании стимулотона 50мг (n=20)

Симптомы ПМС	Исходно n=20	Через 2 месяца n=18	Через 3 месяца n=12	Через 6 месяцев n=12
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Раздражительность	100% (20)	61,1% (11)**	33,3% (4)***	25% (3)***
Слабость	90% (18)	77,8% (14)	66,7% (8)	66,7% (8)
Депрессивные симптомы	100% (20)	55,6% (10)**	8,2% (1)***	0***
Агрессивность	90% (18)	50,0% (9)**	8,2% (1)***	0***
Плаксивость	100% (20)	50,0% (9)***	16,7% (2)***	16,7% (2)***

Примечание: p - степень достоверности различий; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Через 6 месяцев стимулотон был отменен у 8 пациенток, остальные 4 пациентки выразили желание продолжать прием, поскольку отмечали значительное улучшение состояния. Динамическое наблюдение за 8 женщинами, отменившими прием стимулотона через 6 месяцев, показало отсутствие рецидива симптоматики в течение последующих 6 месяцев у 6 из них, у 2-х – отмечался возврат легких, нестойких симптомов.

Таким образом, результаты исследования показывают эффективность назначения препаратов группы СИОЗС в некоторых случаях нервно-психической формы ПМС и смешанных форм с выраженными нервно-психическими симптомами, не купируемыми назначением эстроген-гестагенных препаратов. СИОЗС наиболее эффективны в случаях выраженности тревожного, агрессивного и депрессивного компонента в структуре психоэмоциональной симптоматики ПМС.

Результаты, связанные с хорошим терапевтическим эффектом стимулотона в отношении агрессивности и тревожности в рамках симптоматики ПМС, соотносятся с выявленными ранее ассоциациями полиморфизма гена транспортера серотонина 5-НТТ (5НТТLPR) – наличием S-аллеля. с некоторыми клиническими симптомами при ПМС, в том числе с агрессивностью [6], и с проявлениями в психоэмоциональной сфере – с повышением тревожности [1]. Наличие S-аллеля в генотипе гена транспортера серотонина 5-НТТ является одним из аргументов использования СИОЗС. Влияние на метаболизм серотонина в серотонинергическом синапсе при использовании стимулотона у женщин с ПМС соотносится с существенным терапевтическим эффектом в отношении агрессивности и тревожности у женщин в нашей выборке.

Назначение СИОЗС при предменструальном синдроме желательно после предварительной консультации пациентки психиатром (психотерапевтом) для выявления или исключения коморбидной психопатологии, особенно при чистой нервно-психической форме ПМС. Связь между менструальными нарушениями и психопатологией несомненна, однако природа ее еще окончательно не ясна. Помимо, возможно, сходных серотониновых механизмов, существуют и другие факторы. В частности, женщины со сниженным уровнем адаптации тяжелее переносят соматические заболевания, а длительно существующие гинекологические проблемы способны приводить к эмоциональным нарушениям. Может иметь значение и социо-культуральные факторы, социальные стереотипы, в частности распространенное представление о том, что предменструальный период, а также менструации негативно влияют на психику женщин. Это ведет к усилению реальных ощущений в предменструальный период, к попыткам объяснения своих эмоциональных проявлений влиянием цикла, поскольку нет иных представлений, с чем это связано. Для таких больных обычно характерна склонность к соматизации, которая проявляется не только в предменструальный период. Все эти факторы целесообразно учитывать при выборе терапевтической тактики при ПМС. В частности, важным при назначении СИОЗС является достижение комплайенса с пациенткой. Анализ вышеприведенных случаев ПМС, леченных стимулотонем, продемонстрировало, что в тех случаях, когда удавалось достичь комплайенса и когда картина болезни врача и пациентки совпадала (в ряде случаев после бесед психотерапевтического направления), эффект от назначения препарата был выше.

Следует отметить также, что в большинстве случаев прекращение пациенткой приема стимулотона было связано с расхождением взглядов врача и пациентки на заболевание.

Выводы.

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин) эффективны при нервно-психической форме ПМС в случаях выраженности тревожного, агрессивного и депрессивного компонентов в структуре психоэмоциональной симптоматики заболевания.

2. Целесообразно консультирование женщин с нервно-психической формой ПМС психиатром для исключения или подтверждения коморбидной психопатологии.

Литература

1. Аганезова, Н. В. Ассоциация функциональных вариантов генов транспортеров серотонина и дофамина с психовегетативными нарушениями у больных с предменструальным синдромом / Н. В. Аганезова, Е. Б. Морозова, А. Б. Чухловин // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика - 2010». Сборник трудов под ред. Академика РАМН В.И. Покровского. – 2010. - Том III. Раздел 13. – С. 4-5.
2. Кулаков, В. И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей / В. И. Кулаков, В. Н. Серов. - М.: Литтерра, 2006. - 1152 с.
3. Предменструальный синдром: методическое пособие / М. А. Тарасова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 48 с. – (Серия Ex libris "Журнал акушерства и женских болезней").
4. Прилепская, В. Н. Предменструальный синдром / В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова // Гинекология. - 2005.- Т. 7, № 4. - С. 210-214.
5. Попова, А. К. Многообразие серотонинергических рецепторов как основа полифункциональности серотонина / А. К. Попова, А. В. Куликов // Успехи функциональной нейробиологии: сборник статей. – СПб., 2003. – С. 56-73.
6. Связь симптоматики предменструального синдрома с функциональным полиморфизмом патогенетически значимых генов / Н. В. Аганезова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 2. – С. 10-18.
7. Сметник, В. П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: 3-е изд. перераб. и доп. / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 630 с.

8. Шабалина, А. Ю. Нарушение нейропсихических функций при предменструальном синдроме и пути их коррекции: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.
9. Ann, F. Magnesium Supplementation Alleviates Premenstrual Symptoms of Fluid Retention / F. Ann // J. of women's health. - 1998. – Vol. 7, N 9. – P. 1157-65.
10. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies / U. Halbreich [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2007. - Vol. 23, N 3. – P. 123-30.
11. Domoney, C. L. Premenstrual syndrome and the use of alternative therapies / C. L. Domoney, A. Vashisht, J. W. Studd // Ann. N Y Acad. Sci. - 2003. - N 997. – P. 330-40.
12. Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy / D. A. Barton [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. - 2008. –Vol. 65, N 1. – P. 38-46.
13. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females / A. M. Houston [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 271-5.
14. Luisi, A. F. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors / A. F. Luisi, J. E. Pawasauskas // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23, N 9. – P. 1131-40.
15. Macdougall M. Treatment of premenstrual dysphoria with selective serotonin re-uptake inhibitors: focus on safety / M. Macdougall, M. Steiner // Expert. Opin. Drug Saf. – 2003. – Vol. 2, N 2. – P. 161-6.
16. Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing / M. Paaver [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2007. – Vol. 194, N 4. – P. 545-54.
17. Rapkin, A. J. The role of serotonin in premenstrual syndrome / A. J. Rapkin // Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 1992. – N 35. – P. 629–36.
18. Relationship of SERT polymorphisms to depressive and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome / M. E. Jarrett [et al.] // Biol. Res. Nurs. - 2007. – Vol. 9, N 2. – P. 161-9.

19. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension / S. Eddahibi [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2001. - Vol. 108, N 8. – P. 1141–50.
20. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension type headache / J. W. Park [et al.] // *Headache.* - 2004. – Vol. 44, N 10. – P. 1005-9.
21. Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression / N. Jacobs [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63, N 9. – P. 989-96.
22. Sympathetic skin response in premenstrual syndrome / H. I. Ozisik [et al.] // *Clin. Auton. Res.* - 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 233-7.