

39. Deyo R. A., Cherkin D. C., Ciol M. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J. Clin. Epidemiol.* 1992; 45 (6): 613—619.
40. Munoz E., Rosner F., Friedman R. et al. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. *Am. J. Med.* 1988; 84 (5): 933.
41. Zhang M., Holman C. D., Price S. D. et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *Br. Med. J.* 2009; 338: a2752.
42. Wang P. S., Avorn J., Brookhart M. A. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46 (2): 273—279.
43. Автандилов Г. Г., Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Оформление диагноза. М., 2004.
44. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М., 2008.
45. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G. J., Bouter L. M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (3): 221—229.
46. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968; 16: 622—626.
47. Miller M. D., Towers A. Manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh: University of Pittsburgh; 1991.
48. Miller M. D., Paradis C. F., Houck P. R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41: 237e48.
49. Kaplan M. H., Feinstein A. R. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22 (3): 160—174.
50. Kaplan M. H., Feinstein A. R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J. Chron. Dis.* 1974; 27: 387—404.
51. Charlson M. E., Pompei P., Ales H. L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373—383.
52. Greenfield S., Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med. Care* 1993; 31: 141—154.
53. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L. et al. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity. *Age Ageing* 2002; 31 (4): 277—285.
54. Grolla D. L., Tob T., Bombardieri C., Wright J. G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J. Clin. Epidemiol.* 2005; 58 (6) 595—602.
55. Harboun M., Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to the elderly population. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2001; 49 (3): 287—298.
56. Walter L. C., Brand R. J., Counsell S. R. et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *J. A. M. A.* 2001; 285 (23): 2987—2994.
57. Desai M. M., Bogardus S. T., Williams C. S. et al. Development and validation of a risk-adjustment index for older patients: the high-risk diagnoses for the elderly scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50 (3): 474—481.
58. Carey E. C., Walter L. C., Lindquist K., Covinsky K. E. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *J. Gen. Intern. Med.* 2004; 19 (10): 1027—1033.
59. Lee S. J., Lindquist K., Segal M. R., Covinsky K. E. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *J. A. M. A.* 2006; 15 (295): 801—808.

Поступила 17.11.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.214.32.03:616.12

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В КАРДИОЛОГИИ

А. М. Котов, А. Д. Стоцкий, Д. Б. Колесников

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова; городская клиническая больница № 14 им. В. Г. Короленко

Длительное время у кардиологических больных с сопутствующей депрессией единственным препаратом для лечения депрессии являлся амитриптилин с большим количеством побочных эффектов кардиологического плана. На смену ему пришел безопасный и кардиологически нейтральный селективный ингибитор обратного захвата серотонина сертралин. В настоящее время все больший интерес вызывают последние результаты исследований по лечению агомелатинном больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей депрессией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, антидепрессанты

ANTIDEPRESSANTS IN CARDIOLOGY

A.M. Kotov, A.D. Stotsky, D.B. Kolesnikov

I.M. Sechenov First State Moscow Medical University; V.G. Korolenko City Clinical Hospital № 14

Amitriptyline was for a long time the sole medication for the management of depression in cardiological patients despite a large number of side effects. It was substituted by the safe and cardiologically neutral sertraline, a selective serotonin re-uptake inhibitor. Presently, the results of agomelatine therapy of cardiovascular diseases and accompanying depressions arise great interest.

Key words: cardiovascular diseases, depression, antidepressants

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из наиболее распространенных болезней, снижающих трудоспособность и приводящих к инвалидизации человека. При этом отмечено частое их сочетание с депрессивными расстройствами, и этот факт подтвержден многочисленными исследованиями. Известно, что распространенность депрессии у больных

с ССЗ составляет от 18 до 60% [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, при сохранении существующих демографических тенденций к 2020 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессии займут соответственно 1-е и 2-е места среди всех заболеваний по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью [2].

ССЗ могут приводить к депрессивным расстройствам или усугублять их течение, повышая риск суицида [3]. Связь между ССЗ и нарушениями настроения мультифакторна и сложна. Можно предположить наличие по крайней мере трех категорий причинно-следственных связей: депрессия — прямое следствие ССЗ; депрессия — психологическая реакция на болезнь; депрессия — следствие побочных эффектов терапии основного заболевания (например, прием β -адреноблокаторов). Давно известно, что у больных ИБС даже без клинических проявлений депрессии назначение антидепрессантов улучшает прогноз и выживаемость [4], что может быть связано как с соматизированным ее характером, так и с влиянием препаратов на звенья патогенеза ССЗ [5].

Возможно, существуют общие генетические механизмы, предопределяющие развитие депрессии и основных ССЗ, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), и в развитии каждой из этих нозологических форм принимают участие одни и те же гены. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), являющегося одним из важных звеньев формирования ХСН, ассоциируется не только с активностью АПФ, но и с гиперкортизолемией, являющейся важным звеном нейроэндокринной составляющей депрессии, и как следствие с развитием собственно аффективного расстройства. Главный эффектор в ренин-ангиотензин-альдостероновом механизме, лежащем в основе развития ХСН, — ангиотензин II — оказывает прямое стимулирующее действие на секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, являющегося в свою очередь ведущим пусковым звеном гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, доминирующей в формировании депрессии. Наконец, избыточная продукция корой надпочечников альдостерона, играющего важную патофизиологическую роль в становлении артериальной гипертензии, ИБС и ХСН, является характерной особенностью депрессии, ее «визитной карточкой», поскольку у пациентов с депрессией даже без ССЗ значительно повышен уровень этого минералокортикоида. Это позволило назвать гиперальдостеронизм маркером депрессии.

Таким образом, можно заключить, что в основе развития ССЗ и депрессии лежат близкие по механизмам патофизиологические процессы, что позволяет предполагать возможную взаимосвязь между этими состояниями и их взаимное потенцирующее действие. Более того, в последних исследованиях показано, что ингибиторы АПФ, являющиеся ключевым классом медикаментов в лечении артериальной гипертензии и ИБС, могут оказывать антидепрессивное и противотревожное действие, что косвенно подтверждает общность патогенетических механизмов, лежащих в основе ХСН и депрессии [6].

История развития антидепрессантов, основные механизмы действия, побочные эффекты

Антидепрессанты с самого начала развития психофармакологии занимали одно из ведущих мест в практике лечения больных. Они оказывают воздействие на центральные и периферические регуляторные механизмы органов и систем. Эта многогранность действия антидепрессантов позволила эффективно их применять при вегетососудистой дистонии, бронхиальной астме, неврологических заболеваниях (в частности, хронической боли), синдроме раздражения толстой кишки, язвенной болезни, нервной анорексии и булимии, энурезе [7]. Однако широкому применению их в кардиологической практике предшествовал длительный и драматический период проб и ошибок.

Родоначальник группы трициклических антидепрессантов (ТЦА) имипрамин был синтезирован в 1948 г. в лабораториях фирмы Geigy (Швейцария). В дальнейшем он стал основным представителем большого класса

ТЦА, которые повышают содержание в головном мозге нейротрансмиттеров — серотонина, норадреналина, дофамина, фенилэтиламина и других нейромедиаторов (приблизительно равномерно). ТЦА также замедляют их обратный захват в нейроны, вследствие чего концентрация нейротрансмиттеров в синаптической щели между нейронами увеличивается и ускоряется передача импульсов от одного нейрона к другому. Эти биохимические процессы и обуславливают клиническое улучшение психического состояния [8].

Тогда же, в начале 50-х годов XX столетия, в США был создан препарат ипрониазид, повышающий эффективность лечения туберкулеза антибиотиками. В качестве побочного эффекта у больных, которые его принимали, наблюдались гиперактивность и улучшение настроения. Исследования показали, что ипрониазид блокировал фермент головного мозга моноаминоксидазу (МАО), которая расщепляет в синапсах 3 нейромедиатора: норадреналин, серотонин и дофамин. При приеме лекарства нейромедиаторы не разрушались под действием МАО и содержание этих медиаторов в мозге увеличивалось. Так появилась новая группа антидепрессантов, которые назвали ингибиторами МАО [9, 10]. Кроме этого, в США из растения раувольфии змеиной был выделен препарат резерпин, использовавшийся для лечения шизофрении, а также для понижения артериального давления. Среди получавших его пациентов наблюдались депрессии и попытки самоубийства. Было сделано предположение о депрессогенном эффекте резерпина, а впоследствии было установлено, что препарат уменьшает содержание в головном мозге тех же трех медиаторов — норадреналина, серотонина и дофамина, что подтвердило теорию, согласно которой депрессия связана с подавлением функций определенных синапсов головного мозга [11].

Поскольку разные антидепрессанты имеют различную химическую структуру, а также механизм действия, то и побочные эффекты у препаратов разных групп различны. ТЦА до последнего времени были ключевыми препаратами для лечения депрессии, однако многочисленные побочные эффекты и возможность летального исхода в случае передозировки делают их неудобными для кардиологических больных. ТЦА действуют на адренергические и серотонинергические нейроны в центральной нервной системе (ЦНС), а на периферии проявляют антихолинергическую активность, дают эффекты, подобные таковым хинидина, блокируя β -адренергические рецепторы. Наиболее частыми побочными эффектами ТЦА являются сухость во рту, запор, задержка мочи, ортостатическая артериальная гипотензия, нарушение аккомодации, повышенное внутриглазное давление, сонливость и вялость, сердцебиение, а в ряде случаев и нарушение сознания с судорожными припадками. Антигистаминное действие выражается в увеличении массы тела, сонливости, понижении артериального давления. Торможение захвата норадреналина проявляется тахикардией, мышечными подергиваниями, сексуальными дисфункциями — нарушением эрекции и эякуляции. Следствием торможения захвата дофамина является двигательное возбуждение, обострение психопатологической симптоматики. Торможение захвата серотонина проявляется снижением аппетита, тошнотой, диспепсией, нарушением эрекции и эякуляции [12].

ТЦА относятся к антиаритмическим препаратам группы IA, поэтому они уменьшают внутрисердечную проводимость, уменьшают возбудимость желудочков и ингибируют эктопическую активность [13], задерживают деполяризацию предсердий и желудочков, увеличивают интервалы QT, PQ, QRS и уменьшают амплитуду волны T. При отсутствии аномалий проводимости в терапевтических дозах эти эффекты незначимы, однако при атрио-вентрикулярной блокаде II степени, внутрисердечной

вых нарушениях проведения, увеличении интервала QT и одновременном приеме антиаритмических препаратов назначение ТЦА противопоказано. Предсердные и желудочковые экстрасистолы — наиболее частые нарушения ритма, но при передозировке, электрической нестабильности, недавнем инфаркте миокарда (ИМ) могут развиться тяжелые нарушения ритма, чаще в виде желудочковой тахикардии. ТЦА увеличивают частоту сердечных сокращений на 5—20 в минуту за счет антихолинергического блока, что может быть значимым у пациентов, страдающих ишемической кардиопатией, вызывают постуральную артериальную гипотензию у 20% больных. У пожилых больных это может вызвать ортостатическую артериальную гипотензию, церебральную гипоперфузию, спровоцировать падения и переломы. Необходимо также помнить, что у пациентов с низкой фракцией выброса ТЦА уменьшают сократимость миокарда.

На ЭКГ передозировка ТЦА часто сопровождается поворотом средней электрической оси сердца вправо, что обусловлено нарушением внутрижелудочковой проводимости [14].

У ингибиторов MAO наиболее важный побочный эффект заключается в том, что они резко повышают чувствительность к тирамину и триптофану — веществам, содержащимся во многих продуктах питания, например в пиве, авокадо, шоколаде, соевом соусе, выдержанных винах типа кьянти, ветчине, сыре, сливках, копченостях, бобовых, кофе, дрожжах, говяжьей и куриной печени, бананах. Ингибиторы MAO I поколения полностью разрушали MAO, и на ее естественное восстановление после 1 таблетки требовалось 2—3 нед. Если в этот период пациенты употребляли продукты, содержащие тирамин, то развивался так называемый сырный синдром — острый и длительный гипертонический криз. Для сочетания ингибиторов MAO с антидепрессантами других типов и многими прочими лекарствами характерны такие осложнения, как резкое повышение артериального давления, судороги, помутнение сознания, галлюцинации, почечная недостаточность, гипертермия, шок, смерть. Большое количество побочных эффектов привело к тому, что необратимые ингибиторы MAO практически ушли из терапевтической и, в частности, кардиологической практики.

При применении обратимых ингибиторов MAO также иногда отмечаются побочные эффекты, включающие тахикардию и нестабильность гемодинамики. Попытки комбинировать ингибиторы MAO и ингибитор обратного захвата медиаторов привели к получению смертельных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с тем, что потенцировались оба действия [15].

Борьба с побочными эффектами и терапевтическая мощность препаратов послужили главным мотивом создания новых средств для лечения депрессии у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом.

Одним из ведущих побочных эффектов ТЦА является их холинолитическое действие, обусловленное наличием двух CN_3 -групп в конце структурной формулы ТЦА I поколения [16]. После того как от этих групп удалось освободиться, был получен препарат пегиллил (дезаминированный мелипрамин). Таким образом удалось избавиться от выраженного холинолитического эффекта, однако это привело к уменьшению антидепрессивного действия. Следующим этапом стали препараты, созданные, наоборот, путем присоединения еще одного бензольного кольца к ТЦА, — тетрациклические антидепрессанты — мапротилин (лудиамил), миансерин (леривон), мirtазапин (ремерон). Эти препараты, также с меньшим числом побочных эффектов, которые заняли свое место в клинической практике, однако уступают ТЦА по своему антидепрессивному действию.

Несколько позже были синтезированы препараты, блокирующие один из медиаторов, считающийся основ-

ным в развитии депрессии, — серотонин. Таким образом появились антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина. Эти препараты (флуоксетин, циталопрам, сертралин) оказывают все же несколько меньшее антидепрессивное действие, чем типичные ТЦА, однако за счет высокой селективности дают гораздо меньше побочных эффектов. К побочным эффектам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) относятся тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, диарея, запор, бессонница, головная боль, тремор, потливость, ослабление либидо или потенции, беспокойная непоседливость, усиление паркинсонизма или его появление, тризм, острые дискинезии. Кроме того, в кардиологической практике при назначении антидепрессантов на первый план выступают раздражительность, агрессивность, дисфория. Редкими побочными эффектами являются брадикардия, кровотечения, гранулоцитопения, судороги, гипонатриемия. Созданы также препараты с селективным ингибированием обратного захвата норадреналина — ребоксетин (эдронакс), атомоксетин (страттера), захвата дофамина и норадреналина — бупропион (велбутрин, зибан), захвата серотонина и норадреналина — венлафаксин (велаксин, эфевелон), милнаципран (иксел) и др. [17]. Характер и частота побочных эффектов представителей этих групп различаются, но выражены в меньшей степени. В настоящий момент ведется дальнейшая разработка антидепрессантов, в которых будет еще большая селективность обратного захвата серотонина и/или других нейромедиаторов именно с целью избавления от ненужных побочных эффектов.

Эффективность и особенности применения антидепрессантов в кардиологической практике

Наиболее важными условиями применения антидепрессантов в кардиологической практике являются их переносимость, отсутствие побочных эффектов, безопасность при возможной передозировке, удобство использования, минимальная поведенческая девиация и минимальный риск нежелательных взаимодействий с другими препаратами [18].

В настоящий момент для антидепрессантов, применяемых в кардиологической практике, предложена классификация, основанная на степени риска развития побочных эффектов и нежелательного взаимодействия. Для кардиологических больных этот риск минимален при использовании СИОЗС, а также обратимых ингибиторов MAO типа А и селективных стимуляторов обратного захвата серотонина. Средний уровень риска обуславливают ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, атипичные антидепрессанты, ТЦА в дозах до 100 мг/сут. Высокий уровень риска может быть вызван применением ТЦА в дозах более 100 мг/сут. Некоторые антидепрессанты (ниаламид) исключены из практики фармакотерапии из-за высокой кардиотоксичности [19].

Основными представителями класса СИОЗС являются сертралин, флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, обратимых ингибиторов MAO — моклобемид, стимуляторов обратного захвата серотонина — тианептин, СИОЗСН — венлафаксин и милнаципран, селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина — мапротилин, ТЦА — амитриптилин и имипрамин.

Антидепрессанты из группы СИОЗС превосшли ТЦА как препараты первой линии для лечения кардиологических больных с депрессивными расстройствами. Приблизительно одинаковая эффективность, но лучшая переносимость и большая безопасность, особенно в случае передозировки, делают их более привлекательными в практике кардиолога [20]. СИОЗС имеют минимальную антихолинергическую и антигистаминную активность, не

обладают адренергическими свойствами и предположительно способны ингибировать агрегацию тромбоцитов, за счет чего увеличивать время кровотечения. Они легко дозируются и не влияют на эффективность антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной терапии, не влияют на сократимость и проводимость сердечной мышцы, артериальное давление, хотя изредка могут уменьшать частоту сердечных сокращений. Кроме того, эти препараты оказывают не только антидепрессивное, но и противотревожное (анксиолитическое) действие, в связи с чем они эффективны при наличии у больных с депрессией сопутствующей тревожной симптоматики, панических атак, фобических синдромов [21]. У больных после ИМ препараты достоверно снижают риск повторного ИМ, риск общей смертности и смертности от повторного ИМ в сравнении с не получавшими СИОЗС пациентами. СИОЗС могут клинически значимо взаимодействовать с некоторыми препаратами, используемыми в кардиологической практике [22].

СИОЗС ингибируют изоферменты цитохрома P-450 в печени совместно с изоферментами, принимающими участие в метаболизме многих препаратов, среди которых липофильные β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), антагонисты кальция, антиаритмические препараты группы IC, ингибиторы АПФ, антиконвульсанты, антигистаминные средства, бензодиазепины, ТЦА, кодеин и варфарин. При одновременном назначении СИОЗС могут повысить в крови концентрацию перечисленных препаратов; особую настороженность следует проявлять в отношении варфарина [23].

Сертралин является наиболее изученным представителем группы СИОЗС в плане его влияния на течение ССЗ и терапию депрессии при ССЗ. В настоящий момент имеются данные о нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по изучению эффекта сертралина у больных с депрессией, перенесших ИМ. Чаще больные получали сертралин в средней дозе 50 мг/сут. Авторы единодушно выражают мнение о том, что сертралин способствует восстановлению функции сердца у депрессивных больных с депрессией после ИМ.

Отмечено позитивное влияние сертралина на когнитивный статус (когнитивные расстройства — наиболее частое сопутствующее расстройство при ССЗ и депрессии): память, ориентацию в пространстве, обучаемость, счет и др. Это позволяет рассматривать его как препарат выбора для лечения «сосудистой» депрессии с нарушением когнитивных функций. Кроме того, прием сертралина у пациентов с ССЗ и сопутствующей депрессией оправдан и с экономической точки зрения: доказано, что такое лечение в течение 6 мес после ИМ сокращает прямые затраты на 10—15%, несмотря на дополнительные затраты на приобретение этого препарата.

На основании опроса врачей США было установлено, что именно сертралин назначается ими чаще всего при диагностировании депрессии у кардиологических больных [24].

Таким образом, наиболее подходящими в большинстве случаев лечения депрессии у больных с ССЗ следует признать препараты группы СИОЗС. Говоря о новых антидепрессантах с другими механизмами действия, следует отметить, что они в большинстве своем обладают также благоприятным кардиологическим профилем за счет селективного избирательного действия на медиаторы в ЦНС. Бупропион, действующий на системы дофамина и норадреналина, безопасен при передозировках, вызывает меньшее снижение артериального давления, чем ТЦА, не влияет на сердечную сократимость и проводимость, помогает избавиться от курения. Препарат повышает концентрации β -адреноблокаторов и антиаритмических препаратов класса IC, назначенных в одно и то же время. Венлафаксин действует на обрат-

ный захват серотонина и норадреналина, дает незначительные побочные кардиоваскулярные эффекты, в высоких дозах увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление. Тразодон незначительно влияет на обратный захват дофамина и норадреналина, в основном действуя на обратный захват серотонина, оказывает анксиолитическое, тимолептическое, миорелаксирующее и седативное действие. По степени эффективности этот препарат сопоставим с ТЦА, значительно превосходя их в плане безопасности и меньшей выраженности побочного действия; в кардиологии применяется в малых дозах в качестве снотворного.

Новое поколение антидепрессантов: агомелатин, первый мелатонинергический антидепрессант

До сих пор мы обсуждали препараты с традиционным моноаминергическим механизмом действия, которое является основным для антидепрессантов последнего поколения. В настоящее время наметилось продвижение в создании принципиально новых антидепрессантов с альтернативным механизмом действия. Новая цель — мелатонинергические рецепторы и мелатонин с его ключевой ролью в синхронизации циркадианных циклов, которые нарушаются в состоянии депрессии. В последнее время также были исследованы другие немоноаминергические механизмы для создания антидепрессантов в программах, которые фокусировались на нейрокининах (нейротрансмиттеры, которые играют ключевую роль в передаче боли и регуляции эмоций), рецепторах кортикотропин-релизинг-фактора и др., однако их результаты не были впечатляющими.

Первый немоноаминергический антидепрессант вальдоксан (тиманакс) был предложен в 2009 г. С точки зрения механизма действия депрессия ассоциируется с изменением суточного ритма выделения мелатонина. При депрессии мелатонина выделяется меньше, а повышение уровня циркулирующего мелатонина в организме коррелирует с эффективным лечением определенными антидепрессантами. Само по себе назначение мелатонина неэффективно при большой депрессии, хотя может улучшить сон, поэтому именно воздействие на мелатонинергические механизмы в целом является терапевтической стратегией при депрессии [25].

Шишковидная железа, которая вырабатывает мелатонин (гормон, синтезирующий также во всех главных органах: в желудочно-кишечном тракте, легких, печени и желчном пузыре, почках и надпочечниках, в щитовидной железе), филогенетически является древней структурой. Мелатонин был открыт в 1917 г., когда McCord и Allen продемонстрировали, как экстракт из шишковидной железы коровы изменял кожную пигментацию у головастиков. Через 40 лет мелатонин выделили в чистом виде и химически идентифицировали (N-acetyl-5-methoxytryptamine), и до 1980 г. ему отводили принципиальную роль в контроле репродукции. Более систематизированное исследование мелатонина началось в 1988 г. Стало ясно, что мелатонин вкуче со световыми сигналами контролирует циркадианные циклы. Особенно важным был тот факт, что пик концентрации мелатонина в плазме циркадианной периодичности у млекопитающих приходится на ночное время. Были установлены связи между мелатонином, супрахиазмальными ядрами ЦНС и циркадианными ритмами. В дальнейших исследованиях для внедрения в клинические испытания были созданы производные мелатонина, которые более липофильны, что облегчает их проникновение в головной мозг, и в итоге они оказались более эффективными на практике. Агомелатин (известный как дериват мелатонина S20098) оказался самым многообещающим препаратом в этом профиле. Агомелатин синхронизировал циркадианные циклы у животных и добровольцев,

блокировал рецепторы 5-HT_{2C} в ЦНС (играют ведущую роль в контроле настроения, качестве сна и в ответе на стресс), и его антидепрессивное действие поддерживалось активацией рецепторов МТ₁ и/или МТ₂ (также участвуют в контроле настроения) в гиппокампе, прилежащем ядре (nucleus accumbens) и фронтальной коре головного мозга [26]. Особенно эффективным он оказался при назначении в вечернее время. В клинических испытаниях агомелатин в дозах от 5 до 800 мг хорошо переносился и не ассоциировался со значительными побочными эффектами (наблюдались только легкая седация и головная боль). При лечении большой депрессии было выявлено, что доза 25 мг является самой эффективной [27]. При оценке лечения депрессии по шкале Гамильтона НАМ-D было продемонстрировано более 50% редукции уровня депрессии; кроме этого, агомелатин ослаблял тревогу [28]. При сравнении агомелатина (25—50 мг) с венлафаксином (75—150 мг) и сертралином (50—100 мг) агомелатин показал большую эффективность по сравнению с упомянутыми привычными лекарствами. Кроме этого, выявлены более ранний терапевтический ответ на прием агомелатина, чем сертралина [29], лучшие самочувствие и дневная активность пациентов, улучшение качества сна, нормализация всех фаз [30, 31] по сравнению с венлафаксином. В течение года терапии вальдоксан гарантирует отсутствие рецидива у 8 из каждых 10 пациентов, обеспечивая мощную антидепрессивную эффективность при депрессии любой степени тяжести непсихотического уровня [32].

Сердечно-сосудистые и гастроинтестинальные осложнения, сексуальная дисфункция, чрезмерная седация и увеличение массы тела могут иногда спровоцировать раннюю отмену лечения некоторыми антидепрессантами. Отсутствие сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений, нейтральность по отношению к массе тела, сексуальной функции — отличительные черты агомелатина [33, 34].

Суммарные побочные эффекты антидепрессантов приведены в таблице.

В настоящее время все больший интерес вызывают последние результаты исследований по лечению агомелатином больных с ССЗ и сопутствующей депрессией [35]. При накоплении достаточного положительного опыта этот препарат может занять достойное место в практике лечения депрессии у больных с ССЗ.

Сведения об авторах:

Городская клиническая больница № 14 им. В. Г. Василенко

Отделение кардиореанимации

Котов Александр Михайлович — врач анестезиолог-реаниматолог; e-mail: akexkot1966@rambler.ru

Стоцкий Александр Дмитриевич — зав. отд-нием.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Колесников Дмитрий Борисович — вед. науч. сотр. отдела «Метаболический синдром».

Сравнительные побочные эффекты препаратов

Препарат	Антихолин- эргические	Сердечно- сосудистые	Тошнота	Седация	Сексуальная дисфункция
Вальдоксан	*	*	*	*	*
Амитрипти- лин (ТЦА)	+++	+++	++	+++	++
Сертралин (СИОЗС)	*	*	++	*	++
Венлафаксин (СИОЗСН)	*	++	++	+	++

Примечание. +++ — значительный эффект; ++ — умеренный эффект; + — слабый эффект; * — минимальный эффект.

Депрессивные нарушения часто сопутствуют ССЗ и значительно отягощают их прогноз. Изменение образа жизни при развитии ССЗ, длительные (недели и месяцы) госпитализации, постоянные страх и тревога приводят к депрессии и могут спровоцировать ухудшение соматического статуса вплоть до внезапной смерти. Существование связи между ССЗ и депрессией объясняется действием сложных патофизиологических механизмов, нередко имеющих общую основу, и обусловлено прежде всего дисбалансом нейрогуморальных систем. Эффективная терапия депрессий у больных с ССЗ современными антидепрессантами, устранение ее симптомов улучшают клиническое течение основного заболевания, повышают эффективность комплексной терапии. Правильно подобранные антидепрессанты являются одним из важных звеньев в терапии депрессии у этой категории больных в условиях поликлиники и стационара. При использовании антидепрессантов в кардиологической практике наиболее важными условиями являются хорошая переносимость, отсутствие токсического эффекта, минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами, относительная безопасность при передозировке. Знание факторов риска, механизмов развития и клинических проявлений депрессии у больных с ССЗ и применение современных антидепрессантов позволяют кардиологу не просто эффективно бороться с депрессией, облегчить страдания больного, не допустить суицида, улучшить прогноз основного заболевания и снизить летальность, но и улучшить качество жизни, сохранить полноценную социальную адаптацию больного после выписки. Внедрение в кардиологическую практику современных антидепрессантов, отвечающих этим требованиям, предоставило врачам уникальную возможность проводить лечение депрессий у больных с различными ССЗ при минимальном участии психиатров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов В. Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания. Практик. врач 2002; 2: 31—32.
2. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Нью-Йорк; 2001.
3. Конончук Н. В. О психологическом смысле суицидов. Психол. журн. 1989; 5: 95—102.
4. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л., Ющук Е. Н. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. М.: Анахарсис; 2006.
5. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л., Ющук Е. Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. 2-е изд. М.: Анахарсис; 2009.
6. Васюк Ю. А., Довженко Т. В. Диагностика и лечение депрессий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: Учеб. пособие. М.: Анахарсис; 2006.
7. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.; 2003. 211—266.
8. Azima H., Vispo R. H. Imipramine: A potent new antidepressant compound. Am. J. Psychiatry 1958; 115 (3): 245—246.
9. Healy D. The Psychopharmacologists: Interviews. London: Chapman & Hall; 1996. 8.
10. Weissman M. M. Treatment of depression: bridging the 21-st

- century. Washington: American College of Chest Physicians; 2001. 10—11.
11. **Аврцкий Г. Я., Недува А. А.** Лечение психически больных. М.: Медицина; 1981.
 12. **Кукес В. Г.** Клиническая фармакология. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 729.
 13. **Roose S. P., Spatz E.** Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? New York: College of Physicians and Surgeons, Columbia University; 1999; 60 (9): 2674.
 14. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine / Braunwald E., Bonow R. O., Mann D. L. et al. 7-th ed. W. B. Saunders Company; 2004.
 15. **Boyer P., Guelfi J.D.** Troubles somatiques et états dépressifs. Ann. Med.-psychol. 1978; 136: 549—561.
 16. **Arroll B.** et al. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. Ann. Fam. Med. 2005; 3 (5): 449—456.
 17. **Райский В. А.** Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1982.
 18. **Довженко Т. В., Майчук Е. Ю.** Кардиологический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические: психопатологические, терапевтические аспекты. Рус. мед. журн. 2001; 9 (25 6): 1192—1196.
 19. **Ariyo A. A.** et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Circulation 2000; 102: 1773—1779.
 20. **Jiang W., Davidson J. R.** Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. Durham, NC: Duke University Medical Center; 2007.
 21. **Glassman A. H., O'Connor C. M., Califf R. M.** et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. J. A. M. A. 2002; 288: 701—709.
 22. **Mohapatra P. K.** et al. Effectiveness of sertraline in treatment of depression in a consecutive sample of patients with acute myocardial infarction: six month prospective study on outcome. Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Hlth. 2005; 1: 26.
 23. **McFarlane A.** et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. Am. Heart J. 2001; 142 (4): 617—623.
 24. **O'Connor C. M., Glassman A. H., Harrison D. J.** Pharmacoeconomic analysis of sertraline treatment of depression in patients with unstable angina or a recent myocardial infarction. J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (3): 346—352.
 25. **Leproult R., Van Onderbergen A., L'Hermite-Balériaux M.** et al. Clinical Endocrinology: Textbook for students. 2005; 63: 298—304.
 26. **Медведев В. Э.** Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Обозр. психиатр. и мед. психол. 2011; 3: 25—28.
 27. **Stahl S. M., Fava M., Trivedi M. H.** et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J. Clin. Psychiatry 2010; 71 (5): 616—626.
 28. **de Bodinat Chr., Guardiola-Lemaitre B., Mocaër E.** et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. Nature Rev. Drug Discovery 2010; 9: 628—642.
 29. **Szegedi A., Jansen W., van Willigenburg A.** et al. Early improvement in the first 2 week as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 2009; 70 (3): 344—353.
 30. **Иванов С. В.** Вальдоксан при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (Исследование ХРОНОС). Психиатр. и психофармакотер. 2009; 6: 15—19.
 31. **Quera-Salva M. A., Lemoine P., Guilleminault C.** Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. Hum. Psychopharmacol. 2010; 25 (3): 222—229.
 32. **Kasper S., Hale A., Lemoine P.** Superior efficacy results Valdoxan versus main current SSRI/SNRI antidepressants in a pooled analysis. Data presented at 22nd ECNP Congress, 12-16 September 2009. Istanbul, Turkey. Eur. Neuropsychopharmacol. 2009; 19: 192.
 33. **Kennedy S. H., Rizvi S., Fulton K., Rasmussen J.** A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine-XR. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28: 329—333.
 34. **Montejo A. L., Prieto N., Terleira A.** et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXQ-SALSEX scale. J. Psychopharmacol. 2010; 24 (1): 111—120.
 35. **Медведев В. Э.** Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатр. и психофармакотер. 2010; 3: 19—23.

Поступила 20.10.11

© А.В. БЕЗДЕНЕЖНЫХ, А.Н. СУМИН, 2012

УДК 616.74-081-007.23-036.2-036.1

САРКОПЕНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЫЯВЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А.В. Безденежных, А.Н. Сумин

Учреждение РАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово

Одним из наиболее важных демографических процессов в течение последних десятилетий остается старение населения. Представители старших возрастных групп составляют существенную часть пациентов в стационарах различного профиля. Особенностью этих больных являются не только множественная сопутствующая патология, но и возрастные изменения периферических тканей. Формально являясь физиологическими, эти изменения могут существенно отягощать состояние больного. Одним из процессов, сопровождающих старение, является утрата мышечной ткани – саркопения. Уменьшение количества мышц связано с ухудшением качества жизни, утратой физической независимости, инвалидизацией, а также с ухудшением прогноза для жизни. В течение последних десятилетий проблема саркопении активно исследуется, в связи с чем были изучены ее социальные и экономические эффекты. В то же время мероприятия, направленные на устранение саркопении, могут существенно ограничиваться в связи как с наличием сопутствующей патологии, так и с возрастными особенностями мускулатуры. Несмотря на свою клиническую значимость, проблема саркопении недостаточно освещена в русскоязычной литературе. Настоящий обзор представляет интерес для широкого круга врачей клинических специальностей, встречающихся в своей практической деятельности с пациентами старших возрастных групп.

К л ю ч е в ы е с л о в а: саркопения, мышечный статус, старение, физическая активность