

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ф.Ю. Копылов

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Филипп Юрьевич Копылов cardiolog@inbox.ru

В статье обсуждаются вопросы правильной диагностики и рациональной фармакотерапии депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, часто встающие перед практикующими кардиологами и терапевтами.

Ключевые слова: депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

DEPRESSIVE DISORDERS IN CARDIOLOGY PRACTICE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

F. Yu. Kopylov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper discusses the problems of correct diagnosis and rational pharmacotherapy of depressive disorders in patients with cardiovascular diseases frequently found by practical cardiologists and therapists.

Key words: depression, cardiovascular diseases, selective serotonin reuptake inhibitors

Введение

В настоящее время психические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) почти синхронно становятся все более и более социально значимыми. В этом отношении особого внимания заслуживают данные ВОЗ и Всемирного банка, основанные на прогнозах Гарвардской школы здравоохранения, предложившей в 1993 г. модель оценки здоровья на основе интегрального показателя – индекса DALY (Disability-adjusted life year)¹. Согласно критериям DALY, наиболее благоприятной динамикой с начала 1990-х годов и на предстоящие десятилетия отличаются 2 заболевания: униполярная депрессия и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 1990 г. указанные заболевания (точнее, бремя этих заболеваний) занимали соответственно 4-е и 5-е места. К 2020 г. бремя этих болезней возрастет, причем ИБС станет лидирующей причиной сокращения полноценной жизни человека, униполярная депрессия окажется на 2-м месте (рисунок).

Какие международные и российские рекомендации есть по данному вопросу?

На сегодняшний момент понимание этой проблемы уже нашло отражение в официальных руководствах. Наряду с такими влияющими на возникновение и течение

1990		2020	
1	Инфекции нижних дыхательных путей	1	Ишемическая болезнь сердца
2	Болезни, связанные с диареей	2	Большая униполярная депрессия
3	Перинатальные патологии	3	Дорожно-транспортный травматизм
4	Большая униполярная депрессия	4	Цереброваскулярные болезни
5	Ишемическая болезнь сердца	5	Хронические обструктивные болезни легких
6	Цереброваскулярные болезни	6	Инфекции нижних дыхательных путей
7	Туберкулез	7	Туберкулез
8	Корь	8	Военные действия
9	Дорожно-транспортный травматизм	9	Болезни, связанные с диареей
10	Врожденные аномалии	10	ВИЧ

Ранжирование заболеваний по индексу DALY в мире на 1990 г. и прогноз на 2020 г. (база данных о здоровье ВОЗ/ЕВРО)

ССЗ факторами риска (ФР), как пол, возраст, отягощенный семейный анамнез, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, в Европейских руководствах 2007 и 2012 гг. по профилактике ССЗ в клинической практике выделяют также психосоциальные факторы: низкий социально-экономический статус, социальная изоляция и недостаток социальной поддержки. К этой же группе относят и так называемые личностные ФР, включающие некоторые психосоциальные аспекты (острый и хронический стресс на работе и в семейной жизни, «враждебность») и психические заболевания (депрессия, тревожно-фобические расстройства).

¹ Индекс DALY учитывает потери здоровой жизни в результате преждевременной смерти и в результате утраты здоровых лет жизни вследствие наступления временной нетрудоспособности и инвалидности. При этом продолжительность фактической жизни сравнивается с так называемой потенциальной продолжительностью жизни на рассматриваемой административной территории. В России индекс DALY известен как показатель «Глобальное бремя болезней».

Роль психосоциальных ФР в этиологии и патогенезе ССЗ изучается уже не одно десятилетие. Одним из первых упоминаний данного вопроса в научной литературе считается утверждение великого физиолога Клода Бернара, датируемое 1860 г.: «возбужденное сердце оказывает влияние на мозг, а состояние мозга, в свою очередь, воздействует через блуждающий нерв на сердце; таким образом, всякое возбуждение сопровождается взаимодействием этих двух наиболее важных органов тела» [1]. В конце последнего десятилетия XX века был проведен ряд крупных популяционно-эпидемиологических исследований, направленных на подробное изучение ФР ССЗ. Результатом данных работ стало признание важной роли психосоциальных ФР в развитии ССЗ и включение их в международные рекомендации.

В подавляющем числе случаев исследования психосоциальных ФР проводились на модели ИБС. В табл. 1 собраны основные психосоциальные факторы, ассоциированные с ними поведенческие реакции и патогенетические механизмы, через которые реализуется данное влияние.

Сравнительно недавно данный вопрос получил свое отражение и в отечественных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ныне Российское кардиологическое общество) по кардиоваскулярной профилактике (2011): «В последние десятилетия значительное влияние на здоровье населения страны оказывают **психосоциальные факторы: психосоциальный стресс** и тесно связанные с ним **тревожные и депрессивные состояния...** Более чем у половины лиц, обращающихся в территориальные поликлиники, отмечаются **психосоциальный стресс среднего и высокого уровня, признаки психологической дезадаптации, тревожная и/или депрессивная симптоматика**, которые **увеличивают риск смерти от ССЗ**» [3].

Как влияет депрессия на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний?

Взаимосвязь ССЗ и депрессивных расстройств достаточно сложна и обсуждается исследователями уже не первое десятилетие, в том числе предполагается общность генетических механизмов данных болезней. Что касается влияния депрессии на прогноз ССЗ,

у ученых нет противоречий в том, что депрессивные расстройства являются независимым ФР развития ИБС и одновременно повышают смертность от сердечно-сосудистых осложнений у кардиологических больных. Особенно ярко это было показано на примере пациентов, перенесших инфаркт миокарда, причем вне зависимости от других факторов, чем тяжелее была депрессия, тем хуже была выживаемость пациентов. Более того, в настоящее время такие пациенты рассматриваются как модель для оценки эффективности антидепрессантов [4, 5].

Кто и как должен диагностировать депрессивные расстройства?

Исходя из крупных клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране, распространенность клинически выраженной депрессии на первичном амбулаторном уровне составляет 38 % у больных с ИБС и 30 % у больных артериальной гипертензией [6]. В силу сложившейся традиции пациенты редко обращаются за помощью к психиатрам — чаще всего они приходят к терапевтам и кардиологам, предъявляя жалобы на слабость, утомляемость, расстройства сна, снижение работоспособности и др. В свою очередь, большинство терапевтов и кардиологов не обладают достаточными знаниями в данной области, что приводит к существенной гиподиагностике депрессивных расстройств. Отчасти с данным фактом можно связать введение в «Московские городские стандарты стационарной медицинской помощи для взрослого населения 2012 года» обязательных консультаций психотерапевта и/или медицинского психолога по многим кардиологическим диагнозам.

При этом стоит отметить, что диагностика депрессии в большинстве случаев не представляет существенных сложностей. Вероятность наличия депрессивного расстройства у пациента составляет более 70 % при положительных ответах на 2 следующих вопроса.

Есть ли у Вас ощущение сниженного настроения, чувство подавленности, тоски или безнадежности?

Вы утратили прежние интересы или способность испытывать удовольствие от того, что было приятно раньше?

Таблица 1. Психосоциальные ФР, ассоциированные поведенческие особенности и физиологические процессы в этиологии и патогенезе ИБС [2]

Психосоциальные ФР	Поведенческие особенности	Патогенетические механизмы
Стресс на работе и в семье Низкий социально-экономический статус Социальная изоляция Недостаток социальной поддержки Тревога Депрессия «Враждебность»	Неправильное питание, курение, гиподинамия Сопrotивление по отношению к изменению образа жизни Неадекватное отношение к медицинской помощи (избегание обращения при выраженных симптомах) Нежелание участвовать в реабилитационных программах	Вегетативная дисфункция (сниженная вариабельность сердечного ритма) Активация симпатoadреналовой системы (повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления, агрегации тромбоцитов) Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с нарушенными циркадианными ритмами кортизола и серотонина Активация процессов воспаления и свертывания (повышенные уровни фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, ингибитора активатора плазминогена 1, интерлейкинов)

Широко известные опросники Госпитальной шкалы тревоги и депрессии [7] и шкалы депрессии Бека [8] существенно облегчают работу врача и позволяют с высокой долей вероятности ставить диагноз, а в случае повторного применения – отслеживать результат лечения.

Кто и когда должен лечить депрессию?

Согласно «Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2011 года» депрессии легкой и средней степени тяжести у кардиологических больных может лечить кардиолог или врач общей практики. Такой подход оправдан, с одной стороны, тем, что основная масса пациентов с депрессиями первично обращаются к данным специалистам, а с другой – наличием эффективных и сравнительно безопасных антидепрессантов. В случае тяжелой депрессии (в том числе суицидальных намерений), а также неэффективности препаратов первого ряда лечение должен проводить психиатр.

В этой связи еще до выбора конкретного препарата для лечения депрессии необходимо преодоление главного стереотипа мышления терапевта/кардиолога – «плохое настроение» лечить не нужно. Вследствие этого недооценивается влияние депрессивных расстройств на прогноз ССЗ и качество жизни больных, а также не учитывается снижение приверженности к выполнению медицинских рекомендаций. Так, по данным одного интересного исследования, проведенного в разных городах мира, было показано, что лечение депрессии у врачей первичного звена здравоохранения в Санкт-Петербурге осуществлялось в 3 % случаев (антидепрессанты – 0 %), в то время как в Сиэтле (США) – в 49 % случаев (антидепрессанты – 38 %), в Мельбурне (Австралия) – в 34 % (антидепрессанты – 11 %), в Барселоне (Испания) – в 29 % (антидепрессанты – 21 %), в Порту-Алегри (Бразилия) – в 17 % (антидепрессанты – 11 %), в Беэр-Шеве (Израиль) – в 17 % случаев (антидепрессанты – 4 %) [9].

Какие препараты рекомендованы для применения в кардиологической практике?

В рутинной кардиологической практике, помимо эффективности, особую важность приобретают такие качества антидепрессантов, как: хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, минимальный риск взаимодействия с другими препаратами, безопасность при возможной передозировке, удобство использования, минимальная поведенческая девиация [10].

В настоящее время предложена классификация антидепрессантов, применяемых в кардиологической практике, основанная на степени риска развития побочных эффектов и нежелательного взаимодействия (табл. 2) [11].

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) повышают в мозге концентрацию моноаминов (серотонина, норадреналина, в меньшей степени – дофамина) вследствие уменьшения поглощения их пресинапти-

Таблица 2. Распределение антидепрессантов по степени риска развития кардиотоксического действия ([11], с изменениями)

Риск кардиотоксического действия		
низкий	средний	высокий
СИОЗС	ТЦА до 100 мг/сут	ТЦА свыше 100 мг/сут
Пиразидол	ИМАО	
Тразодон	Моклобемид	
Миансерин	Нефазодон	
Миртазапин	Мапротилин	
Тианептин		
Венлафаксин		

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ТЦА – трициклические антидепрессанты; ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы.

ческими окончаниями, способствуют накоплению этих медиаторов в синаптической щели и повышению эффективности синаптической передачи. Кроме влияния на указанные медиаторные системы, ТЦА обладают также холинолитической, адренолитической и антигистаминной активностью. Учитывая такой значительный спектр действия, у ТЦА отмечается достаточно широкий диапазон побочных эффектов: сухость во рту, запор, задержка мочи, ортостатическая артериальная гипотензия, тахикардия, повышенное внутриглазное давление, сонливость, сексуальная дисфункция, тошнота, диспепсия, иногда нарушение сознания с судорожными припадками [12].

В кардиологической практике необходимо отметить 2 побочных эффекта, из-за которых применение ТЦА должно быть крайне ограничено: влияние на проводящую систему сердца и рефлекторная тахикардия. ТЦА проявляют свойства гуанитидинподобных антиаритмических средств класса IA – уменьшают внутрисердечную проводимость (удлинение интервалов PQ, QRS и QT), что особенно нежелательно у пациентов с исходными нарушениями проводимости и может повышать смертность [13]. Рефлекторная тахикардия значительно ограничивает применение ТЦА у больных с ИБС, которым обычно стараются не назначать препараты, увеличивающие частоту сердечных сокращений (ЧСС), чтобы избежать повышенной сердечно-сосудистой смертности.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) угнетают фермент, вызывающий дезаминирование серотонина, норадреналина, адреналина (МАО-А), а также β-фенилэтиламина (МАО-Б). Оба изофермента инактивируют дофамин, триптамин и тирамин, причем последний моноамин не только образуется эндогенно, но также может поступать в организм с пищевыми продуктами и обычно разрушается МАО-А в стенке кишечника и в печени. Нарушение дезаминирования тирамина неселективными необратимыми ингибито-

рами MAO приводит к возникновению «сырного» (тираминового) синдрома, проявляющегося развитием гипертонического криза при употреблении пищевых продуктов, богатых тирамином (сыра, сливок, копченостей, кофе, пива, бобовых, красных вин, дрожжей, шоколада, говяжьей и куриной печени, бананов и др.). Большое количество побочных эффектов, а также плохая сочетаемость с основными классами кардиотропных препаратов привели к тому, что ингибиторы MAO практически не применяются при наличии сердечно-сосудистой патологии.

В большинстве рекомендаций (в том числе российских) по лечению депрессии у больных с ССЗ и пожилых людей СИОЗС являются препаратами первой линии, в первую очередь ввиду их хорошей переносимости и безопасности. Препараты этой группы препятствуют обратному захвату серотонина из синаптической щели и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. Наряду со сравнительно небольшим количеством побочных эффектов необходимо отметить благоприятный кардиальный профиль — СИОЗС обладают минимальным по сравнению с другими антидепрессантами риском межлекарственных взаимодействий, не влияют на эффективность антиангинальной, антиаритмической и антигипертензивной терапии, а также на сократимость и проводимость миокарда и артериальное давление, изредка снижают ЧСС.

В этой связи особенно интересно недавнее исследование, выполненное на 38 397 больных, в котором отслеживалось изменение интервала QT у пациентов, принимающих различные антидепрессанты в повышающихся дозах. Из всех исследованных препаратов эффект удлинения интервала QT был зафиксирован только для amitриптилина, циталопрама и эсциталопрама, а для бупропиона отмечен даже обратный феномен уменьшения интервала QT с увеличением дозы [14]. Для других антидепрессантов, участвовавших в исследовании, — сертралина, флуоксетина, пароксетина, дулоксетина, мirtазапина, нортриптилина, венлафаксина — влияния даже высоких доз на удлинение интервала QT выявлено не было.

Рекомендуемые дозы СИОЗС для лечения депрессивных расстройств в соматической практике составляют: сертралин — 50 мг/сут, циталопрам — 20 мг/сут, эсциталопрам — 10 мг/сут, флуоксетин — 20 мг/сут, флувоксамин — 50 мг/сут, пароксетин — 20 мг/сут. Из данных препаратов международные и российские рекомендации выделяют 2 антидепрессанта — сертралин и циталопрам, имеющие наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения у больных с ССЗ. Причем сертралин, как наиболее изученный препарат, занимает первое место по выписке рецептов врачами США для лечения депрессии у кардиологических пациентов [15].

Если антидепрессивный эффект СИОЗС не вызывает сомнений, то их способность влиять на прогноз (уменьшать количество сердечно-сосудистых катастроф) у кардиологических больных не так однозначна. В 2011 г. были выполнены 2 метаанализа, опубликованные в American Journal of Cardiology [16] и Библиотеке Кокрана (Cochrane Database) [17], в которые вошли основные исследования применения СИОЗС у больных с ССЗ. В первом метаанализе результаты различались в зависимости от того, рассматривались только рандомизированные или все исследования: в первом случае (734 пациента) не было получено значимого влияния на прогноз, а во втором (2461 пациент) отмечалось значимое положительное влияние на смертность и повторную госпитализацию из-за ИБС. Выводы второго метаанализа оказались следующими: «Психотерапия и психофармакотерапия (СИОЗС) могут иметь небольшое, но клинически значимое влияние на исходы депрессии у пациентов с ИБС. Не было получено положительного влияния на снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых событий. В общем-то, доказательная база слаба из-за малого количества высококачественных исследований в отношении исходов, а также разнородности изучаемых популяций и применяемых методик».

Если говорить о новых антидепрессантах, которые обладают благоприятным кардиологическим профилем, необходимо выделить группу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина — милнаципран (50–100 мг/сут), дулоксетин (60 мг/сут), венлафаксин (150 мг/сут). Препараты сопоставимы с СИОЗС по эффективности и безопасности, однако в кардиологической практике их необходимо применять с осторожностью из-за действия на норадренергическую систему при повышении дозы.

Особый интерес представляет отсутствующий на отечественном рынке препарат бупропион (150–300 мг/сут), который, обладая очень благоприятным кардиологическим профилем, помогает достаточно эффективно избавиться от никотиновой зависимости, что немаловажно для кардиологических пациентов.

Одним из самых новых препаратов, подходящих для пациентов кардиологического профиля, является агонист мелатониновых и антагонист серотониновых рецепторов агомелатин (25–50 мг/сут), действие которого осуществляется преимущественно посредством нормализации нарушенных при депрессии циркадианных ритмов. Препарат обладает достаточной эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов, при этом производители рекомендуют с осторожностью назначать его пациентам старше 65 лет. В настоящее время идут исследования, которые покажут возможности препарата в соматической практике, в том числе в отношении депрессии при ССЗ.

Заключение

Депрессивные расстройства часто встречаются у больных кардиологического профиля и ухудшают их прогноз. Поэтому терапевтам и кардиологам необходимо рассматривать выявление и лечение депрессивных расстройств как дополнительную возможность

профилактики ССЗ. Введение в клиническую практику новых эффективных и безопасных антидепрессантов позволяет с минимальной помощью психиатров не только улучшить психологическое состояние, функциональный статус и качество жизни пациента, но и повысить его приверженность к основному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard C., Alglave E. Leçons sur les propriétés des tissus vivants. Paris, 1866.
2. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24(17):1601–10.
3. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскул тер и профил 2011; 10(6 прил 2):1–64.
4. Barth J., Schumacher M., Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. Psychosom Med 2004;66(6):802–13.
5. Lespérance F., Frasure-Smith N., Talajic M., Bourassa M.G. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. Circulation 2002;105(9):1049–53.
6. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. Кардиология 2007;47(3):28–37.
7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361–70.
8. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;(4):561–71.
9. Simon G.E., Fleck M., Lucas R. et al. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. Am J Psychiatry 2004;161(9):626–34.
10. Довженко Т.В., Майчук Е.Ю. Кардиалгический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях различного генеза. Клинические, психопатологические, терапевтические аспекты. Рус мед журн 2001;9(25):1192–6.
11. Вереитинова В.П., Тарасенко О.А. Побочное действие антидепрессантов. Провизор 2003;(14):10–4.
12. Клиническая фармакология: Национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукуца, В.К. Лепихина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
13. Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review. Arch Gen Psychiatry 1981;38(7):815–20.
14. Castro V.M., Clements C.C., Murphy S.N. et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ 2013;(346):f288.
15. 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):346–52.
16. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M. et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol 2011;107(7):972–9.
17. Baumeister H., Hutter N., Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;(9):CD008012.