

Депрессивные расстройства у больных с метаболическим синдромом: клиническое значение и пути их коррекции

Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии
СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

К метаболическому синдрому (понятие введено М. Hanefeld, 1991), олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины, приковано пристальное внимание широкого круга специалистов всего мира: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и др. Это обусловлено в первую очередь высокой распространённостью данного синдрома, которая в некоторых странах, в т. ч. и в России, приобретает характер эпидемии, достигая уровня 25–35 % и выше среди взрослого населения.

Представление о метаболическом синдроме было в основном сформировано более 50 лет назад. Однако, в качестве своего рода точки отсчета современных научных представлений, принято в 1988 г., когда G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертензию, под названием синдрома X. Им же впервые была выдвинута гипотеза о том, что нарушения, объединённые рамками синдрома, связаны единым происхождением: инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, а также отмечена важность описанных изменений как своеобразной «предтечи» сердечно-сосудистых заболеваний, оказывающих наиболее отрицательное влияние на продолжительность и качество жизни современного человека в индустриально развитом обществе, способствуя, прежде всего, развитию ишемической болезни сердца [20]. Крайне важным для оценки состояния проблемы явилось то, что G. Reaven отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома. Указанным критериям не противоречит предложение J. Kaplan, который, введя в 1989 г. понятие «смертельный квартет», определил абдоминальное ожирение, наряду с нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией, в качестве обязательной составляющей синдрома. Более поздние работы G. Reaven и других исследователей показали и подтвердили тесную связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, другими гормо-

нальными и метаболическими нарушениями (в частности, гиперурикемией), которые в большинстве своём являются факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и атеросклеротических и дисметаболических заболеваний [1].

Помимо вышеперечисленных, комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в литературе известен под названиями «метаболический трисиндром» (Camus J., 1966), «полиметаболический синдром» (Avogaro P., 1965), «синдром изобилия» (Mehnert A., 1968), «гормональный метаболический синдром» (Bjorntorp P., 1991), «синдром инсулинорезистентности» (Haffner S., 1992), «смертельный секстет» (Enzi G., 1994) и «метаболический сосудистый синдром» (Hanefeld M., 1997). В последние годы чаще других дефиниций употребляются термины «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности».

Практически все составляющие метаболического синдрома являются строго установленными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие и прогрессирование [4].

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине нарушений обмена веществ в патогенезе метаболического синдрома. В качестве таковой большинством авторов признаётся инсулинорезистентность, которая запускает прогрессирующе протекающий круг событий, приводящих в итоге к появлению осложнений, самыми частыми и тяжёлыми из которых являются сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения [18].

Вместе с тем, говоря о состоянии данного вопроса в контексте крайне заостренного интереса к нему широкой медицинской и научной общественности, нельзя не упомянуть и об одном экстерриториально существующем парадоксе. Дело в том, что усилия, сосредотачиваемые в области изучения различных аспектов метаболического синдрома, при их очевидной полезности, в последние годы страдают некоей стереотипностью и консерватизмом. Безусловно, классические предпосылки развития синдрома (несбалансированное избыточное питание, гиподинамия, курение) сохраняют и будут наряду с генетическими факторами сохранять свое первостепенное значение в обусловленности риска его формирования. Однако столь активное изучение собственно соматической составляющей и факторов, ассоциированных с образом жизни, к сожалению в большинстве случаев протекает при явном или скрытом игнорировании составляющей психосоматической [9], что резко снижает эффективность превентивных мероприятий (положение, согласно которому фунт профилактики стоит пуда лечения, имеет под собой исторически доказанное не только медико-гуманистическое, но и социально-экономическое обоснование). Более того, роль психо-эмоциональных факторов в данной ипостаси имеет всё большую тенденцию к дрейфу в сторону отсутствия связи между их формальным признанием и усилиями, направленными на создание рационалистических, клинически обоснованных методик. В этих условиях и epochальное учение о стрессе Г. Селье, и фундаментальные труды «отца» современной психоэндокринологии У. Кеннона по нейрогуморальной регуляции функций организма, роли симпатической нервной системы и гормонов в поддержании гомеостаза для взгляда практического врача приобретают черты

искусственной схоластичности, поскольку содержащиеся в них положения отнюдь не исчерпывающе востребованы в прикладном плане, т. е. не используются должным образом для диагностики, лечения и профилактики.

В этих условиях, исходя из характера входящих в метаболический синдром основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (верхний тип ожирения, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, артериальная гипертензия), его рассмотрение в контексте онтогенетической концепции психосоматического процесса [10] с клинических позиций является обоснованным и полезным. Как правило, метаболический синдром впервые проявляется у людей наиболее активного в социальном плане возраста (35–40 лет). В этих условиях усугубляются коморбидные метаболическим личностные расстройства, снижение физической активности сочетается с прогрессирующими изменениями психологического статуса пациентов, блокируются актуальные потребности и планы, доминирует тревожная оценка перспективы, увеличивается угроза эволюции стрессорных воздействий от кратковременных, выполняющих роль триггерных факторов до хронических, затяжных, которые, в свою очередь, способствуют развитию и стойкой фиксации нарушений психосоматических и соматопсихических взаимоотношений [2]. Так, например, проспективные наблюдения показали, что в течение 10 лет после дебюта сахарного диабета у 48 % молодых людей развиваются психические расстройства, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания [22]. На первый план у данной категории больных выступают депрессивные расстройства, являющиеся фактором риска ухудшения гликемического контроля, развития осложнений. Показатели распространенности коморбидных депрессий варьируют в широких пределах – от 14,4 до 41,3 %, причём тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами метаболического синдрома [15, 16].

Более того, на современном этапе признаётся наличие биологического субстрата, общего для депрессии и инсулиннезависимого сахарного диабета. Как известно, при депрессии обнаруживаются признаки гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, увеличение гипофиза и надпочечников, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг фактор. Концентрация кортизола в плазме таких больных прямо коррелирует с тяжестью депрессии. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. О гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при депрессии также свидетельствует патологический дексаметазоновый тест – быстрое прекращение подавления секреции кортизола дексаметазоном [5, 7].

В настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов влияния депрессии на состояние сердечно-сосудистой системы. Одним из основных патологических процессов при депрессивных расстройствах является дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела. Повышенное выделение катехоламинов приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде вследствие возрастания частоты сердечных сокращений, артериального давления и силы сокращения миокарда [14, 19]. Установлено, что появление депрессии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сопро-

вождается значимым снижением вариабельности сердечного ритма, отражая тем самым ухудшение регуляторных механизмов и снижение адаптационных способностей организма в ответ на стрессовые ситуации. Снижение вагусного контроля приводит к изменению барорефлекторного ответа, уменьшению среднеквадратичного отклонения интервала R-R. Повышенная частота удлинённого интервала Q-T у пациентов с депрессией может увеличить риск развития нарушений ритма (прежде всего желудочковых аритмий), что отражает состояние электрической нестабильности миокарда [17].

Ещё один механизм взаимосвязи депрессии и ишемической болезни сердца обусловлен нарушениями в свертывающей системе крови. Установлено, что у пациентов с депрессией имеются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, такие как повышенный уровень внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукция тромбоцитарного фактора IV и β -тромбоглобулина, что способствует более активной агрегации тромбоцитов [5]. Кроме того, при депрессии выявляется гиперчувствительность 5-HT – серотониновых и катехоламиновых рецепторов, повышенное содержание фибриногена, фактора VII. Повышенный уровень катехоламинов в крови, характерный для больных с тревогой и депрессией, в свою очередь приводит к вазоконстрикции, повышает риск активации тромбоцитов, процессов агрегации и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острых коронарных синдромов [13]. В ряде работ показано, что у больных с депрессией нарушена эндотелиальная функция, имеющая важное значение в развитии ранних стадий атеросклероза [6].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию факторов риска атеросклероза, опасных для жизни клинических проявлений ишемической болезни сердца, формированию патологического стереотипа пищевого поведения. Кроме того, депрессия отрицательно влияет на приверженность больных к лечению. При наличии депрессии больные реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, оптимизации режима физической активности.

Представленные данные диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения депрессивных расстройств у больных с метаболическим синдромом. В соответствии с критериями МКБ-10 выделяют ряд основных и дополнительных симптомов депрессивного эпизода, выявление и распознавание признаков которого является наиболее актуальным для терапевтической практики.

Основные диагностические критерии депрессивного эпизода:

- снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее ежедневно и большую часть дня (вне зависимости от ситуации);
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение энергии и повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы:

- сниженная способность к концентрации;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и самоуничтожения (даже при лёгких депрессиях);

- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- нарушение сна в виде ранних пробуждений (хотя бы на два часа раньше, чем обычно);
- нарушенный аппетит и снижение веса (хотя бы на 5 % от первоначального);
- снижение или полное отсутствие полового влечения;
- вегетативные расстройства – запоры, аменорея, сухость кожи и слизистых, тяжесть в груди и др.

Для верификации тяжёлого депрессивного эпизода в клинической симптоматике больного ведущее место должны занимать три первых основных проявления депрессии, которые сочетаются не менее чем с четырьмя дополнительными симптомами. Для установления диагноза депрессивного эпизода средней тяжести необходимо присутствие двух основных и трёх дополнительных симптомов. Для лёгкого депрессивного эпизода (число таких пациентов в амбулаторно-поликлинической сети превалирует) достаточно присутствия двух основных и двух дополнительных симптомов. При этом во всех трёх вариантах депрессии основные её проявления должны длиться не менее двух недель.

Тому, что в большинстве случаев в общесоматической клинике депрессия своевременно не диагностируется и не лечится, в немалой степени способствует то обстоятельство, что у больных общетерапевтического профиля, как правило, наблюдаются маскированные депрессии, которые также обозначаются как «скрытые», «ларвированные», «алекситимические». У таких больных классические депрессивные проявления (собственно гипо-

тимия – пониженное настроение, психомоторные расстройства, идеи виновности, греха, ущерба и др.) мало выражены, а в ряде случаев не определяются вовсе. В этих ситуациях на первый план зачастую выходит и занимает доминирующее положение соматовегетативная симптоматика. Нужно учитывать ещё и то, что лишь незначительная часть пациентов с депрессией сообщают врачу о психологических признаках депрессии, тогда как большинство больных предъявляют жалобы только соматического характера. При этом возможности выявления депрессивного расстройства резко минимизируются. Так, при предъявлении психологических жалоб депрессия диагностируется врачами общей практики в 90 % случаев, а при наличии изолированных соматических жалоб – только в 47 % [8, 12].

Чаще всего «масками» депрессии являются различные нарушения сна (трудности засыпания, ещё чаще – раннее пробуждение или повышенная сонливость), нарушения аппетита (выраженное снижение или повышение), изменения массы тела, повышенная утомляемость и раздражительность, хронический болевой синдром разной локализации (чаще всего кардиалгии, головные боли, боли в спине), вегетативные расстройства (приступы сердцебиения, одышки, головокружения), различные нарушения в сексуальной сфере.

Критериями диагностики маскированных депрессий в клинике внутренних болезней являются:

- частое несоответствие жалоб больного характеру морфологических изменений;
- возможность отсутствия объективных признаков соматического заболевания;
- периодичность (сезонность) манифестации симптоматики заболевания;

Информация о препарате

АСЕНТРА (КРКА, Словения)

Сертралин

Таблетки п. о. 50 мг; 100 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антидепрессант. Специфический ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) в нейронах. На метаболизм норадреналина и допамина влияет незначительно. В терапевтических дозах сертралин угнетает также захват серотонина тромбоцитами человека. У здоровых добровольцев не обнаружены нарушения психомоторных функций и седативный эффект. Препарат не обладает сродством к серотониновым, допаминовым, гистаминовым, бензодиазепиновым, GABA, m-холино- и адренорецепторам.

Антидепрессивный эффект отмечается к концу второй недели регулярного приема Асентры, тогда как максимальный эффект достигается только через 6 недель.

В отличие от трициклических антидепрессантов при назначении Асентры не происходит увеличения массы тела; в ряде случаев отмечено ее снижение.

Препарат не вызывает психической или физической лекарственной зависимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание. После приема препарата внутрь сертралин медленно абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 4,5–8,4 часа.

Распределение. C_{ss} устанавливается в пределах недели при ежедневном приеме 1 раз в сутки. Связывание сертралина с белками плазмы составляет 98 %. $V_d > 20$ л/кг.

Метаболизм и выведение. Сертралин подвергается интенсивной биотрансформации при первом прохождении через печень путем N-деметилирования. Основной метаболит – N-деметилсертралин менее активен по сравнению с исходным соединением. Метаболиты выделяются с мочой и калом в эквивалентных количествах. Около 0,2 % сертралина выводится почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ препарата составляет 22–36 часов и не зависит от возраста или пола пациентов. Для N-деметилсертралина $T_{1/2} = 62–104$ часа.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение депрессий, профилактика рецидивов депрессий; лечение обсессивно-компульсивных расстройств; лечение панических расстройств; посттравматические стрессовые нарушения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием ингибиторов MAO и период до 14 дней после их отмены; одновременное применение триптофана или фенфлурамина; нестабильная эпилепсия; детский возраст до 6 лет; беременность; лактация; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При депрессии средняя начальная доза составляет 50 мг 1 раз/сут, утром или вечером. При отсутствии эффекта дозу можно постепенно (1 раз в неделю) повышать до максимальной суточной дозы 200 мг. При обсессивно-компульсивных расстройствах начальная доза для взрослых составляет 50 мг 1 раз/сут утром или вечером. При необходимости дозу можно постепенно (1 раз в неделю) повышать до максимальной суточной дозы 200 мг.

Начальная доза для детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 25 мг 1 раз/сут, утром или вечером. Через неделю можно увеличить дозу до 50 мг 1 раз/сут. Для детей в возрасте от 12 до 17 лет начальная доза составляет 50 мг 1 раз/сут утром или вечером. При необходимости дозу можно постепенно (1 раз в неделю) повышать до максимальной суточной дозы 200 мг. При панических расстройствах начальная доза составляет 25 мг 1 раз/сут, утром или вечером. Через неделю можно увеличить дозу до 50 мг 1 раз/сут, а затем постепенно (1 раз в неделю) повышать до максимальной суточной дозы 200 мг.

Разделы: Фармакокинетика в особых клинических случаях, Побочное действие, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по применению препарата.

- ремиттирующее течение с возможной сменой фаз обострений и рецидивов;
- связь самочувствия с биологическим ритмом физиологических функций (больные лучше чувствуют себя в вечернее время);
- повторные обращения за медицинской помощью («большая история болезни»);
- недостаточная эффективность симптоматической терапии или отсутствие таковой;
- улучшение самочувствия на фоне приёма антидепрессантов.

Выявление депрессивных расстройств в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов, в т. ч. субъективных (на вопросы отвечает сам больной). Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний. Наиболее известными среди субъективных психометрических шкал для скрининга депрессии являются Госпитальная шкала тревоги и депрессии (A. Zigmond, 1983), шкала Цунга (W.W. Zung, 1965), опросник депрессии Бека (A. Beck, 1961).

При выявлении у больного с метаболическим синдромом депрессивного расстройства необходимо решить вопрос о выборе терапевтической тактики. Врачи общей медицинской практики могут проводить лечение больных с впервые возникшими депрессивными расстройствами лёгкой и умеренной степени тяжести, при отсутствии суицидальных мыслей и поведения, психотической симптоматики, а также отсутствии противопоказаний по соматическому состоянию для назначения современных антидепрессантов.

Основными критериями при выборе антидепрессантов наряду с терапевтической эффективностью является безопасность, хорошая переносимость, отсутствие тяжёлых побочных эффектов, минимальный риск нежелательных взаимодействий с соматотропными препаратами. Ниже мы приводим современную классификацию антидепрессантов, которая в значительной мере отражает эволюцию их безопасности применения у лиц с коморбидными депрессии соматическими заболеваниями, в ряду которых сердечно-сосудистая патология по критерию безопасности, как известно, предъявляет самые взыскательные требования.

Классификация антидепрессантов:

- ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО): ипрониазид, ниламид, фенелзин;
- трициклические антидепрессанты (ТЦА): амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксерпин;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралин, флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, пароксетин;
- селективные блокаторы обратного захвата норадренолина (СБОЗН): миансерин, мапротилин, мirtазапин;
- эквипотенциальные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН): венлафаксин, милнаципран;
- селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗС): тианептин.

Более 30 лет трициклические антидепрессанты были (а в психиатрической клинике по-прежнему остаются) главным средством лечения тяжёлой депрессии. В то же время их применение в общей врачебной практике значительно ограничивается возможностью развития серьёзных побочных эффектов. Основные побочные эффекты трициклических антидепрессантов – это седативный, М-холиноблокирующий и сердечно-сосудистые. Последние включают ортостатическую гипотонию, тахикардию и нарушения ритма сердца (в т. ч. пи-



асентра® сертралин

таблетки по 50 мг и 100 мг

**Создает
настроение**

- :) **Универсальный, высокоэффективный, современный антидепрессант**
- :) **Наиболее назначаемый СИОЗС в мире**
- :) **Безопасен даже для пожилых больных**

Показания к применению:

- Различные виды и степени депрессивных состояний, в том числе сопровождающиеся тревожностью.
- Обсессивно-компульсивные расстройства.
- Панические расстройства.
- Посттравматические стрессорные расстройства.

Товар сертифицирован



Представительство в РФ
123 022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5
Тел.: (495) 739 66 00; факс: (495) 739 66 01
E-mail: info@krka.ru
www.krka.ru

Рег. уд.: П № 014474/01-2002 от 21.10.2002

KRKA

руэтную желудочковую тахикардию) из-за хинидиноподобного действия. Это действие заключается в замедлении AV- и внутрижелудочкового проведения и проведения по ножкам пучка Гиса, удлинении потенциала действия клеток миокарда (удлинение интервала QT на ЭКГ). В этом отношении трициклические антидепрессанты сходны с антиаритмическими средствами класса Ia. Другие побочные эффекты – тремор, потливость, отеки, сыпь, обострение глаукомы, а также мания и психоз. Трициклические антидепрессанты снижают порог судорожной готовности, и поэтому больным с эпилептическими припадками в анамнезе или с эпилепсией в семейном анамнезе их назначают с осторожностью.

Основные побочные эффекты ингибиторов МАО – это бессонница, ортостатическая гипотония, увеличение веса, нарушения половой функции, сухость во рту, запоры, задержка мочи, тошнота и отеки. Иногда отмечаются сонливость, миоклонические подергивания, потливость, озноб, приливы. Ещё раз хотелось бы подчеркнуть, что как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы МАО в основном являются средством специализированного психиатрического лечения «больших» эндогенных депрессий.

Антидепрессанты нового поколения обладают селективностью и в этой связи лишены побочных свойств, характерных для трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО. Они почти не уступают им по антидепрессивной эффективности и значительно превосходят их по переносимости и безопасности применения. Антидепрессантами первого ряда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у пожилых больных считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты этой группы тормозят обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона (в настоящее время общепринятой является нейробиохимическая серотонинэргическая концепция патогенеза депрессии) и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. Своё название СИОЗС получили из-за своей большей селективности в отношении блокирования обратного захвата серотонина, чем обратного захвата норадреналина (по меньшей мере в 10 раз). Кроме того, СИОЗС имеют незначительное сродство к α -адренорецепторам, М-холинорецепторам, гистаминовым H1-рецепторам, что обеспечивает их хорошую переносимость. СИОЗС в отличие от трициклических не обладают способностью к блокированию медленных натриевых каналов, в связи с чем они более безопасны при передозировке. Ещё одним достоинством СИОЗС является удобство их применения: возможность проведения лечения фиксированными дозами или минимальная потребность в титрации, благоприятная фармакокинетика, позволяющая принимать их однократно в сутки и таким образом повышать приверженность пациентов к лечению [3, 11].

У больных с метаболическим синдромом заслуженную клиническую репутацию приобрел СИОЗС, выпускающийся под торговым названием Асентра (международное непатентованное название – сертралин), имеющий ряд преимуществ в отношении данной категории пациентов. Данные, полученные в многоцентровом открытом пилотном исследовании The Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial (SADHAT), показывают, что сертралин не обладает кардиотоксичностью: не оказывает влияния на проводящую систему сердца (продолжительность интервалов PR, QRS, QT), на фракцию выброса левого желудочка, не вызывает изменений частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления. По сравнению с другими антиде-

прессантами сертралин обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий, поскольку ингибирует только один изомер (1A2) цитохрома P-450, участвующего в оксидантном метаболизме лекарственных средств различного механизма действия [21]. В этой связи применение Асентры у полиморбидных больных, постоянно принимающих несколько лекарственных средств, представляется предпочтительным. После прекращения длительного приёма многих антидепрессантов возможно развитие синдрома отмены: появляются головные боли, нарушения сна, общий дискомфорт, тревога и др. При лечении Асентрой синдрома отмены (и это подтверждают ныне готовящиеся к обобщению и публикации данные наших собственных исследований) не наблюдается, что связано с большой длительностью периода полувыведения препарата. Асентра обладает высокой селективностью, что обеспечивает её хорошую переносимость и безопасность.

Результаты многочисленных плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что сертралин имеет высокую антидепрессивную эффективность при депрессиях лёгкой и умеренной степени тяжести. Улучшение психологического состояния больных наблюдается уже через 8–10 дней лечения, а стойкий положительный клинический эффект развивается, как правило, через 4–6 недель от начала терапии. Необходимо отметить простоту режима дозирования Асентры – препарат у большинства больных в клинике внутренних болезней, имеющих депрессивное расстройство, назначается по 50 мг один раз в день. При тяжёлых депрессиях суточную дозу можно увеличивать до 200 мг.

Таким образом, эффективная терапия депрессивных состояний в общесоматической сети предполагает своевременную и точную диагностику депрессивных расстройств, адекватность антидепрессивной терапии, а также профилактику рецидивов. В настоящее время врач общей практики обладает широкими возможностями выбора антидепрессантов из группы СИОЗС, среди которых достойное место по праву занимает Асентра.

Литература

- Адашева Т.В. Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // Лечащий врач. 2003. № 10. С. 5–7.
- Задонченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска // Кардиология. 2002. Т. 42. № 9. С. 15–19.
- Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: Медицина; 1996.
- Оганов Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 1. С. 56–59.
- Оздоева Л.Д. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2(1). С. 59–64.
- Омельяненко М.Г. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 1. С. 47–52.
- Погосова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности её лечения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4. № 5. С. 195–198.
- Симаненков В.И. Психосоматические аспекты депрессии в общепрактической практике // Клиническое питание. 2005. № 4. С. 27–30.
- Симаненков В.И. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике // Медлайн-экспресс. 2006. № 4 (187). С. 3–7.
- Симаненков В.И. Тупики и перспективы психосоматической и адаптационной медицины / Актовая речь, посвященная 118-летию со дня основания СПбМАПО, 2003. 23 с.
- Смулевич А.Б. Клинико-фармакологические эффекты антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 1. С. 2–4.
- Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 256 с.
- Соколов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и депрессия: позиция

кардиолога // Российский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 52–54.

14. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms // *Ann Behav Med* 1995; 17:142–149.

15. Coodnick P.J., Henry J.H., Buki V.M. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry*. 1995 Apr; 56(4): 128–36.

16. Coodnick P.J., Kumar A., Henry J.H., Buki V.M., Goldberg R.B. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus // *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33(2):261–4.

17. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. Cardiovascular risk factor in depression. The role of anxiety and anger // *Psychosomatics* 1996; 37: 31–37.

18. Krook A., O Rahilly S. // *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 10-th Ed. London, 1996. P. 97–122.

19. Manuck S., Olsson G., Hjemdahl P., Rehnqvist N. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study // *Psychosom Med* 1992; 54: 102–108.

20. Reaven G.M. // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.

21. Shapiro P.A., Lesperance F., Frasura-Smith N. et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial) // *Am Heart J* 1999; 137: 1100–06.

22. Sunita M. Stewart et al. Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. May, 2005; 115; 1315–1319.

Нитразепам: сон без синдрома отмены

Т.С. Илларионова

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

История применения транквилизаторов берет свое начало в 1960-х г., когда в клиническую практику был внедрен первый анксиолитик из группы бензодиазепинов – хлордиазепоксид, успех применения которого обусловил синтез других производных 1,4-бензодиазепина. Присоединение различных радикалов позволило увеличить аффинитет бензодиазепинов к специфическим рецепторам, находящихся в комплексе с ГАМК-рецепторами: присоединение иона хлора – для диазепама, а нитрогруппы – для нитразепама. Таким образом, было синтезировано более 100 активных соединений и зарегистрировано более 20 оригинальных лекарственных препаратов. В основе успеха бензодиазепинов лежала их быстрая и достаточно мощная анксиолитическая, седативная и антисудорожная активность, незначительное число противопоказаний (миастения, дыхательная недостаточность и др.), очень низкая токсичность и удобство применения.

Эффективность и безопасность бензодиазепинов, а также широкий спектр показаний к применению привели к тому, что они стали самыми часто назначаемыми и принимаемыми лекарственными средствами в 1970–80-е гг. Так, в 1977 г. в США было использовано 8000 бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) – выписано 13 млн рецептов на хлордиазепоксид и 54 млн рецептов на диазепам. В Великобритании более 23 % населения принимали какой-либо бензодиазепин (БЗД) в течение года. Из них 35 % (3,5 млн человек) принимали их более 4 месяцев. В Испании 2/3 назначаемых психотропных препаратов являлись БЗД. В Чили около 90 % больных всех психиатрических служб принимали эти препараты.

Успех этот закономерен – бензодиазепины наряду с эффективностью проявляют достаточно ограниченный спектр нежелательных побочных реакций. Эти характеристики сделали их очень привлекательными в сравнении с другими анксиолитиками, доступными в то время (например, барбитураты и мепробамат), в связи с чем они рассматривались как более безопасная альтернатива для терапии тревоги.

В России с 1970 г. структура рынка препаратов психофармакологического действия, 36 % которого составляла группа психостимуляторов, стала изменяться за счет стремительного расширения

ассортимента транквилизаторов и антидепрессантов. Однако с 1990-х гг. и по настоящее время начинается неуклонное ограничение номенклатуры бензодиазепинов, чему способствовало принятое практически во всех странах мира ограничение длительности их применения (от одного до 4 месяцев), строгость в регулировании рецептов, замена БЗД на другие психофармакологические стратегии (в частности, терапия антидепрессантами). В результате этого процесса число зарегистрированных и имеющих на рынке БЗД сократилось, например, в России более чем на 50 %. Снижение «интереса» к БДТ обусловлено в основном тремя нежелательными эффектами, характерными для этой группы препаратов: толерантностью, синдромом отмены и лекарственной зависимостью.

Говоря о развитии толерантности, следует отметить различие во времени ее появления в зависимости от психофармакологических эффектов этих препаратов. Так, первыми редуцируются седативный и атаксический эффекты, затем – противосудорожные и в последнюю очередь – анксиолитические. В случае применения бензодиазепинов в качестве анксиолитиков противотревожный эффект сохраняется более длительное время.

С целью минимизации проявлений синдрома отмены рекомендуется использовать производные бензодиазепина с длительным периодом полувыведения (нитразепам – $T_{1/2}$ ~26 часов), а препараты с коротким периодом полувыведения применять лишь для краткосрочной терапии в качестве снотворных «as needed», т. е. при необходимости. Т. Laughren и соавт. приводят данные о том, что проявления синдрома отмены у некоторых пациентов после нескольких лет терапии бензодиазепинами (от 1,5 до 3 лет) не наблюдались. Эти данные представляют существенный интерес, несмотря на то, что носят характер отдельных клинических наблюдений. Выявлено, что у ряда пациентов, принимавших бензодиазепины в течение длительного времени, при отмене (смене) терапии не возникло ни симптомов отмены, ни обострения состояния. Авторы считают существенным тот факт, что эти пациенты принимали препараты в стабильных минимальных дозировках. У других пациентов, напротив, попытки смены терапии сопровождались выраженными проявлениями синдрома отмены. В данной группе больных была зарегистрирована тенденция к постепенному повышению дозировок вследствие персистирования ведущей психопатологической симптоматики. По мнению исследователей, проявления синдрома отмены указывают скорее не на погрешности в терапии, а на состоянии больного – выраженность психопатологических нарушений и личностный профиль пациента.

Проблеме лекарственной зависимости к БДТ придается самое большое значение в оценке соотношения риска и пользы при терапии этими препаратами, она является предметом повышенного интереса среди специалистов, общепрактикую-