

© КАСКАЕВА Д.С., ЕВСЮКОВ А.А., ПЕТРОВА М.М.

УДК 616.12-008.331.1-06:616.1:615.225.2:159.9.018

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ И ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Д.С. Каскаева, А.А. Евсюков, М.М. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова.

***Резюме.** На фоне длительной антидепрессивной терапии, наряду с редукцией депрессивных расстройств и снижением выраженности депрессии более чем на 48% по шкале Гамильтона, наблюдалась значимая положительная динамика в психологическом статусе больных ишемической болезнью сердца (ИБС), что проявлялось в повышении активности, снижении уровня соматической тревоги, повышении социальной адаптации и показателей качества жизни, а также в снижении факторов сердечно-сосудистого риска. Оптимизация ведения больных ИБС с депрессией обеспечивается интегративным подходом к диагностике, лечению и профилактике в условиях реальной поликлинической практики.*

***Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антидепрессанты.*

Каскаева Дарья Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: dashakas.ru@mail.ru.

Евсюков Александр Александрович – ассистент каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: Evsukovsasha@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ; тел 8(391)2201914.

В связи с высокой распространенностью расстройств депрессивного спектра в общемедицинской и особенно в кардиологической практике заслуживают внимания вопросы терапии депрессий вне психиатрической сети [2,3,4]. Депрессия отягощает течение ишемической болезни сердца (ИБС), ее неблагоприятные последствия взаимосвязаны как с патофизиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, влияющими на прогноз, так и поведенческими реакциями больных, нарушающими их социальное функционирование и приверженность пациентов к лечению. К настоящему времени накоплены убедительные данные об использовании антидепрессантов при лечении кардиологических больных. Наиболее крупными исследованиями в этом направлении были SADHART и ENRICHD [5,6,7,8]. Современная тактика ведения пациентов с ИБС нуждается в новой стратегии – своевременном выявлении депрессивных расстройств и обоснованном использовании в лечебном процессе не только средств соматического действия, но психофармакотерапии [1]. В амбулаторно-поликлинической практике использование психотропных средств, в частности, антидепрессантов, представляет непростую клиническую задачу, как для врача терапевта или кардиолога, так и для пациента.

Цель: изучить возможности длительного использования антидепрессантов первого ряда с разным механизмом действия в схеме комплексной терапии и оценить их эффективность в амбулаторно-поликлинической практике.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования было проведено комплексное обследование 280 больных хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН) ФК II-III, находившихся на диспансерном амбулаторно-

поликлиническом наблюдении городской поликлиники № 14. В исследование было включено 95 мужчин (33,9%) и 185 женщин (66,1%). Средний возраст мужчин составил $55,82 \pm 6,40$ года, женщин – $58,73 \pm 4,86$ года ($p < 0,001$). В результате проведенного скринингового исследования с использованием опросника «Center of Epidemiological Studies-Depression scale» (CES-D) среди 280 больных ИБС у 90 из них (32,1%) выявлены депрессивные расстройства, соответствующие уровню показателей оценочной шкалы от 19 до 28 баллов. Результаты оценочной шкалы CES-D явились основанием для проведения дополнительного исследования и уточнения выраженности депрессии с помощью Шкалы Гамильтона (HDRS). Методом открытого рандомизированного исследования 90 больных были разделены на три подгруппы в зависимости от назначенной терапии антидепрессантами первого ряда с различным механизмом действия, включенных в схему комплексного лечения. На фоне основной базисной медикаментозной терапии больным ССН были дополнительно назначены антидепрессанты нового поколения, относящиеся к классу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и к классу селективных стимуляторов обратного захвата серотонина (ССОЗТ), широко используемые в кардиологической практике [1,2,3,4]. Показанием для назначения антидепрессивной терапии (АДТ) явилось наличие легких и умеренных клинических проявлений депрессивного расстройства, подтвержденного психометрическим исследованием и результатами психиатрического консультирования. При выборе антидепрессанта и определении показаний к его назначению мы руководствовались общими принципами психофармакотерапии с доказанными свойствами препаратов, эффективность и безопасность которых подтверждена исследованиями [7, 8].

В подгруппу 1 вошли 30 пациентов, которые принимали антидепрессант тианептин (коаксил, «Сервье», Франция) в дозе 37,5 мг/сутки. В подгруппе 2, представленной 30 пациентами, назначался антидепрессант сертралин (стимулотон, «Эгис», Венгрия) в дозе 50-100 мг/сутки. В подгруппе 3 (контрольной), состоящей из 30 пациентов, антидепрессант не назначался. Оцен-

ка фармакотерапии антидепрессантами проводилась с помощью госпитальной шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) в динамике через 6 месяцев. Психологические методы исследования больных ИБС проводились с помощью теста «Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности» (СМОЛ), разработанного на основе Миннесотского многопрофильного опросника личности в его адаптированном варианте. Оценка качества жизни (КЖ) больных ИБС проводилась с использованием опросника «Medical Outcomes Study-Short Form» (MOS) SF-36, разработанного Бостонским институтом здоровья. Опросник включает шкалы, отражающие различные аспекты КЖ, а также два объединенных показателя «Физический компонент здоровья» и «Психологический компонент здоровья». Тестирование больных с помощью СМОЛ и изучение КЖ выполнялось в динамике в амбулаторных условиях на фоне проводимой комплексной терапии до и после завершения исследования через 6 месяцев. Содержание общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови исследовалось ферментативным методом с помощью наборов «Vital Diagnostic SPb» (Санкт-Петербург) на автоанализаторе «Vitalab Eclipse Plus» (Голландия). Расчетным путем оценивали холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) по формуле, индекс атерогенности по А.Н. Климову (ОХС – ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП).

Данные представлены в виде средней величины и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основную группу для дальнейшего изучения были включены 90 пациентов с ИБС, набравшие в результате скринингового исследования на выявление депрессии по шкале CES-D, от 19 до 28 баллов. В исследуемой группе больных ИБС с клиническими симптомами депрессии средний балл по шкале CES-D составил $21,20 \pm 1,20$, из них у мужчин $20,96 \pm 1,88$, у женщин $21,30 \pm 1,78$, что в среднем соответствует легкой степени уровня депрессии.

Сравнительный анализ средних балльных оценок уровня депрессии по шкале CES-D не выявил значимых различий в рандомизированных подгруппах до лечения антидепрессантами по полу ($p=0,873$) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ средних балльных оценок уровня депрессии по шкале CES-D у больных ИБС с клиническими проявлениями депрессии в исследуемых группах

Средний балл уровня депрессии по шкале CES-D до лечения					
Группы больных ИИБС с депрессией	Общая группа (n=90)	Подгруппа 1 (тианептин, коаксил) (n=30)	Подгруппа 2 (сертралин, стимулотон) (n=30)	Подгруппа 3 (АДТ не назначался) (n=30)	Уровень значимости p
	21,20±1,20	20,97±1,92	21,25±1,70	21,20±1,67	$p_{1-2}=0,285$ $p_{1-3}=0,118$ $p_{2-3}=0,617$
Мужчины	20,96±1,88	20,83±1,12	20,98±1,43	20,91±1,25	$p_{1-2}=0,325$ $p_{1-3}=0,239$ $p_{2-3}=0,425$
Женщины	21,30±1,78	21,06±2,21	21,30±1,56	21,28±1,66	$p_{1-2}=0,986$ $p_{1-3}=0,788$ $p_{2-3}=0,791$
Уровень p	$p=0,456$	$p=0,088$	$P=0,179$	$p=0,492$	

Примечание: АДТ – антидепрессивная терапия.

Следует отметить, что по данным нашего исследования, больные стабильной стенокардией напряжения с депрессивными расстройствами на основании индекса Дьюка имеют более высокий сердечно-сосудистый риск неблагоприятного прогноза в течение года, равного 1,25%, по сравнению с пациентами без депрессии ($p=0,045$).

Рандомизированные на подгруппы для проведения сравнительного изучения больные ИБС с клиническими симптомами депрессии были сопоставимы по возрасту, наличию ассоциированных соматических заболеваний, факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и психосоциальных факторов.

Фармакотерапия ИБС осуществлялась согласно клиническим рекомендациям (ВНОК, 2009) с использованием основных групп препаратов (антиан-

гинальных, антигипертензивных, гиполипидемических, антитромботических).

На фоне комплексной медикаментозной терапии «базисными» препаратами и антидепрессивной терапии была отмечена положительная динамика ряда клинко-функциональных, гемодинамических показателей, показателей липидного обмена, а также психического состояния пациентов и показателей психологического профиля и качества жизни.

Так, для достижения целевого уровня артериального давления у больных АГ, ассоциированной с ИБС, назначались антигипертензивные препараты разных классов, преимущественно в виде комбинированной терапии. В общей группе больных ИБС с депрессией исходный уровень офисного САД составил $131,34 \pm 7,67$ мм рт.ст., ДАД – $80,57 \pm 4,99$ мм рт.ст., тогда как через 6 месяцев при контрольном исследовании уровень САД составил $122,97 \pm 8,7$ мм рт. ст., ДАД $78,27 \pm 6,0$ мм рт.ст. Значимое снижение уровня САД и ДАД было выявлено как в общей группе больных ($p=0,0001$), так и отдельно в подгруппах 1 и 2 ($p=0,013$; $p=0,001$). В контрольной подгруппе, которая не получала антидепрессивной терапии, уровень САД и ДАД не изменился ($p=0,422$), что свидетельствует о влиянии депрессии на регуляторные процессы АГ.

Изучение показателей обмена липидов крови в подгруппах выявило достоверное снижение содержания общего холестерина (ОХС) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), индекса атерогенности (ИА) и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в подгруппах 1 (тианептин) и 2 (сертралин). Следует отметить, что большая часть пациентов в подгруппах 1 (63,3%) и 2 (56,7%) систематически принимали гиполипидемические препараты, тогда как в контрольной подгруппе, лишь 23,3% ($p=0,0028$). Отказ большей части больных в подгруппе 3 принимать гиполипидемические препараты можно объяснить низкой приверженностью к лечению в связи с сохраняющейся депрессией.

При сравнении эффективности фармакотерапии антидепрессантами (коаксила и стимулотона) с использованием шкалы Гамильтона по динамике показателей через 6 месяцев выявило статистически значимое снижение уровня выраженности депрессии независимо от используемого препарата (рис. 1).

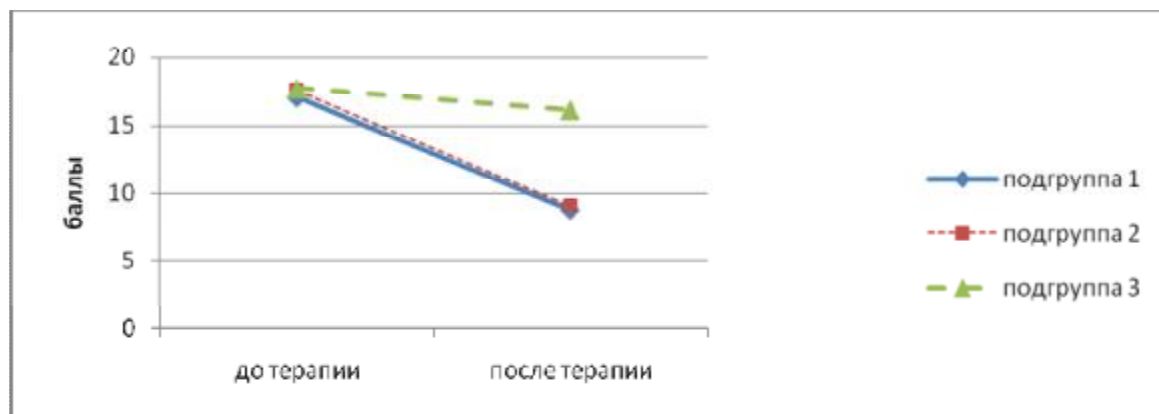


Рис. 1. Оценка эффективности АДТ по динамике показателей шкалы Гамильтона у больных ИБС в сравниваемых подгруппах через 6 месяцев терапии.

Оценка эффективности АДТ и динамика показателей уровня депрессии по шкале Гамильтона свидетельствовала, что на фоне длительной терапии антидепрессантами в подгруппе 1 (коаксил) через 6 месяцев уровень депрессии снизился на 48,4% (с $17,06 \pm 3,90$ до $8,8 \pm 2,35$ баллов; $p=0,001$), в подгруппе 2 (стимулотон) – на 48,1% (с $17,56 \pm 4,60$ до $9,1 \pm 2,29$ баллов; $p=0,001$). В подгруппе 3, не получавшей АДТ, уровень депрессии снизился на 8,9% (с $17,72 \pm 3,89$ до $16,13 \pm 3,71$ баллов) без значимых различий ($p>0,05$).

По результатам теста СМОЛ (в Т-баллах), усредненный профиль личности пациентов ИБС с депрессией во всех трех подгруппах характеризовался повышением показателей по шкалам 1 (ипохондричности), 2 (депрессии), 3 (эмоциональной лабильности), 6 (ригидности), 7 (тревоги) и снижением по шкале 9 (оптимизма). Анализ исходных профилей СМОЛ показал, что более, чем у половины больных подгрупп 1, 2 и 3 (в 63,5%, в 64,1% и в 63,8% соответственно) отмечались признаки социально-психологической дезадаптации (СПД), а также снижение КЖ. Через 6 месяцев антидепрессивной терапии в подгруппах 1 и 2 достоверно снизились признаки СПД, составив в подгруппе

1 – 24,9% ($p=0,004$), в подгруппе 2 – 23,6% ($p=0,003$). В подгруппе 3 (контрольной) через 6 месяцев у 61,1% больных ИБС с депрессией сохраняется высокий уровень социально-психологической дезадаптации.

На фоне терапии наблюдалась положительная динамика в психологическом статусе больных подгруппы 1 и 2, что проявлялось в достоверном снижении уровня депрессии, ипохондрической тревоги, повышении настроения и активности, адекватной реакции на жизненные ситуации, улучшении социальной адаптации. В контрольной группе за указанный период времени значимых различий динамики теста СМОЛ не отмечено. Отличительными особенностями препаратов сбалансированного действия, к которым относятся коаксил и стимулотон, являются их выраженный противотревожный и антидепрессивный эффекты.

Повышение качества жизни при лечении антидепрессантами отмечено по шкалам физического функционирования, ролевых ограничений вследствие физических проблем, восприятия общего состояния здоровья, энергичности/жизнеспособности, социального функционирования, ролевых ограничений вследствие эмоциональных проблем, психического здоровья. В подгруппе 3 наблюдалось значимое снижение по шкалам, характеризующим психологический компонент – социальное функционирование, ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем и психическое здоровье. Отмеченная тенденция положительной динамики ряда показателей качества жизни в контрольной группе связана с общим улучшением состояния на фоне проводимой базисной патогенетической и антиангинальной терапии.

Таким образом, улучшение психологического и психического состояния пациентов, редукция симптомов депрессии при назначении антидепрессивной терапии способствовало повышению приверженности больных ИБС к лечению, правильной оценке своего соматического состояния, регулярному приему необходимых «базисных» препаратов, что в целом улучшило показатели качества жизни.

На фоне длительной антидепрессивной терапии было выявлено значимое снижение и нормализация уровня АД, снижение частоты ангинозных приступов, снижение частоты приема нитратов или использования короткодействующих нитратов, снижение атерогенных фракций холестерина и индексов атерогенности и повышение антиатерогенной фракции. Антигипертензивные препараты совместно с антидепрессивной терапией оказывали более эффективное антигипертензивное действие.

Применение антидепрессантов в схеме базисной терапии приводит не только к редукции симптомов депрессии, но также способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, повышению социально-психологической адаптации и показателей качества жизни.

Таким образом, антидепрессанты сбалансированного действия тианептин (коаксил) и сертралин (стимулотон) в адекватных дозах одинаково имели благоприятный кардиальный профиль. Эффективность антидепрессантов проявилась в значительном уменьшении вклада психологических факторов в реализацию кардиальных симптомов, что положительно повлияло на клиническое течение ИБС с достоверным уменьшением частоты приступов стенокардии напряжения и ряда факторов сердечно-сосудистых осложнений за длительный период наблюдения.

Эффективность профилактических диспансерных мероприятий обеспечивается интегративным подходом к тактике ведения и лечения больных ИБС с депрессивными расстройствами на амбулаторно-поликлиническом этапе с учетом как общепринятых факторов сердечно-сосудистого риска, так и значимых психосоциальных факторов, а также обоснованной терапии антидепрессантами.

EFFICIENCY OF SELECTIVE STIMULATORS AND SEROTONIN RE- UPTAKE INHIBITORS IN COMBINE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN OUTPATIENT DEPARTMENT

Abstract. Reduction of depression disorders and decrease of depression expression to 48% on Hamilton rating scale was determined during long anti anxiety therapy. Significant positive dynamic in psychological status which presented by increase of activity and decrease of somatic anxiety level, enhance of social adaptation and life quality and reduction of cardiovascular risk were observed in patients with ischemic heart disease (IHD). Integrative approach to diagnostics, treatment and prevention in outpatients department provide optimization patients with IND and depression management.

Key words: chronic ischemic heart disease, stable angina, anti depressive drugs.

Литература

1. Гарганеева Н. П. Новая стратегия многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами в условиях психосоциального стресса // Рус. медиц. журн. – 2008. – Т. 16, № 25. – С. 1704-1711.
2. Дробижев М. Ю. Использование современных антидепрессантов у больных с терапевтической патологией // Consilium medicum. – 2002. – Прил. – С. 7-10.
3. Погосова, Г. В. Психоэмоциональные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях: терапевтические аспекты // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 5 – С. 118-123.
4. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Коаксил (тианептин) в терапии непсихотических депрессий у пациентов психиатрического стационара // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 10-15.
5. Arroll B., Macgillivray S., Ogston S. 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. – Vol. 3, № 5. – P. 449-456.
6. Glassman A. H., O'Connor C. M, Califf R. M. et al. Sertralin treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina // JAMA. – 2002. – Vol. 228. – P. 701-709.

7. Serebruany V. L., Glassman A. H., Malinin A. I. et al. Plateletendothelial biomarkers in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet substudy // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 939-944.

8. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier M. et al. Effects of Antidepressants Medication on Morbidity and Mortality in Depressed patients after myocardial infarction. ENRICH trial // Arch. Gen. Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – P. 792-798.