

**Е.В. Лебедева\*, Т.Н. Сергиенко\*\*, А.Н. Репин\*\***

E-mail: ran@cardio.tsu.ru

## **ФЛУВОКСАМИН В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ**

\* Учреждение РАМН НИИ психического здоровья  
СО РАМН, г. Томск;\*\* Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН,  
г. Томск

Совокупный вклад депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является существенным в заболеваемость и смертность во всем мире. Болезни сердца давно стали основной причиной депопуляции в России и во все большей степени в других странах. А депрессию Всемирная организация здравоохранения определила как ведущую причину инвалидности. Многие предыдущие исследования выявили связь между депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1-3].

В 2008 году J.Davis et al. было проведено популяционное ретроспективное исследование по изучению связи депрессии с темпами прогрессирования ССЗ с использованием административных данных большой страховой компании Гавайских островов [4]. Число лиц, которые были проанализированы по 5 медицинским заболеваниям, составило около 600 тыс. первоначально здоровых людей. Среди пациентов, перенесших эпизод большой депрессии в предшествующем году, на 50% -100% чаще диагностировали артериальную гипертонию или дислипидемию, чем в группе сравнения. У депрессивных больных с дислипидемией гипертония развилась существенно раньше, а ишемическая болезнь сердца почти в 2 раза быстрее, чем у пациентов без депрессии. Частота встречаемости депрессии была выше у пациентов с гипертонией или дислипидемией, у которых впоследствии развилась ишемическая болезнь сердца или застойная сердечная недостаточность. Возраст здоровых пациентов – в среднем 48 лет, в то время как возраст пациентов с ССЗ – от 50 до 65 лет. Чуть более половины пациентов были женщины. Распространенность тяжелой депрессии колебалась от 4% до 7% в год, пациенты без хронических заболеваний имели низкую распространенность депрессии. Полученные результаты свидетельствуют о более быстром прогрессировании как ранних, так и поздних стадий ССЗ у пациентов с большой депрессией по сравнению с больными без депрессивных расстройств.

Проведенное исследование не единственное, по-

священное ассоциации между депрессией и ССЗ. Подобные данные были получены Panagiotakos D.B. et al. в 2007 году у пациентов старшей возрастной группы [5]. Ряд обзоров и мета-аналитические исследования оценили доказательства того, что депрессия является фактором риска ишемической болезни сердца [2]. Они обсудили механизмы, включающие психосоциальные факторы, изменения в поведении и образе жизни [6], метаболический синдром [7], активность тромбоцитов, воспаления, а также дисбаланс в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Вероятно, что у пациентов с нелеченным депрессивным расстройством риск заболеть сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем у пациентов, страдающих депрессией и получающих лечение антидепрессантами. Транспортёры серотонина (5-НТТ) – мишень для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и могут быть включены в патофизиологию большой депрессии. Z. Bhagwagar et al. в 2007 году измеряли основной потенциал 5-НТТ и использовали позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) [8]. Они обнаружили, что у мужчин, восстановившихся после перенесенного повторного депрессивного эпизода и не принимающих антидепрессанты на момент исследования, была нормальная активность 5-НТТ в мозговых регионах, считавшихся вовлеченными в патофизиологию депрессии (амигдала, хвостатое ядро, фронтальная кора, гиппокамп, таламус...). Следовательно, повторная депрессия может быть не связана устойчивым дефицитом транспортёров серотонина (5-НТТ), а ее своевременное адекватное лечение может приостановить дальнейшее развитие ССЗ?

Из опубликованных данных известно, что пациенты с депрессивными расстройствами и ССЗ могут безопасно принимать СИОЗС. Эта группа антидепрессантов достаточно широко описана. В то же время у практических врачей сохраняются опасения серьезных нежелательных явлений, в частности риска инсульта, кровотечений, суицидального поведения.

J. Kharofa et al. в многомерном анализе не обнаружили какого-либо повышенного риска геморрагического инсульта (ratio=1.1, 95% CI: 0.7 на 1.8; P=0.63) или субарахноидального кровоизлияния (ratio=0.6, 95% CI: 0.4 на 1.0; P=0.054), связанных с использованием СИОЗС, даже на фоне приема варфарина или антиагрегантов [9]. Вероятно, риск интракраниального кровоизлияния следует оценивать в крупных популяционных исследованиях.

Аффективные расстройства являются наиболее характерными психическими нарушениями, связанными как с осуществленным суицидом, так и с суицидальным поведением [10]. В большинстве стран наибольшая встречаемость самоубийств отмечается у пожилых людей. Среди причин, объясняющих суицидальное поведение пожилых людей, отмечают следующие. Вред, причиненный самому себе, чаще является смертельным в этой возрастной группе. По-

жилые люди принимают яд в больших количествах, используют более опасные способы и имеют большее желание умереть в связи с хроническими заболеваниями и социальной изоляцией [11]. В 2004 году был осуществлен обзор исследований по применению СИОЗС у взрослых, который определил соотношение рисков и выгоды в пользу СИОЗС [12]. Эти выводы были поддержаны мета-аналитическими исследованиями и подтверждены Национальным институтом клинического совершенства (National Institute for Clinical Excellence). Также необходимо отметить, что когнитивно-поведенческая психотерапия оказывает протективное действие в отношении суицидов.

Несмотря на широкую распространенность депрессии и ее связь с более тяжелым течением ИБС или смертностью, она часто не диагностируется и не лечится. Медики-непсихиатры могут играть важную роль в скрининге пациентов с ССЗ на наличие депрессивных расстройств и в организации реабилитации с учетом особенностей психического состояния пациентов. Пациенты с ИБС часто не обращаются за психиатрической помощью, считая подавленное настроение и тревогу естественной реакцией на тяжелое соматическое заболевание, не требующей лечения.

Нами организована работа междисциплинарной команды, состоящей из врачей-кардиологов, врачей-психиатров, медицинских сестер для изучения особенностей диагностики и терапии депрессивных расстройств у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и разработки комплексных реабилитационных программ.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности флувоксамина в отношении аффективных расстройств (F3) у пациентов хронической ИБС для оказания психиатрической помощи врачам общей практики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – пациенты с хронической ИБС и коморбидными аффективными расстройствами, госпитализированные в отделение реабилитации больных НИИ кардиологии, а также получавшие (при наличии информированного согласия) терапию флувоксамином (Феварин<sup>®</sup>; Сольвей Фарма, Нидерланды). Отбор пациентов (n=31) и исследование психического состояния проводились с помощью стандартизированных опросников: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), самоопросников депрессии Бека и тревоги Шихана, шкалы депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), шкалы тревоги Гамильтона (HARS), шкалы глобального клинического впечатления (CGI), шкалы оценки побочных эффектов (UKU). Диагноз верифицировался психиатром клинически по критериям МКБ-10. Состояние пациентов оценивалось до и после лечения. Статистическая обработка данных осуществ-

лялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам было назначено лечение феварином (Ф) в дозе 100-150 мг/сут, средняя длительность лечения составила 3 месяца. Соотношение мужчин и женщин – 2:1. Средний возраст больных ИБС  $56,1 \pm 9,5$  года. По шкале CGI преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями (72,9%). Средний балл до начала терапии по самоопроснику депрессии Бека составил  $26,6 \pm 0,9$ , тревоги Шихана –  $51,2 \pm 2,1$  балла, по шкале социального функционирования  $29,6 \pm 0,8$  балла, по шкале MADRS –  $20,1 \pm 0,7$  балла, по шкале HARS –  $21,4 \pm 0,9$  балла.

В соответствии с критериями МКБ-10 аффективные расстройства были систематизированы клинически следующим образом: однократный депрессивный эпизод (впервые возникший) 32,6% (n=10), рекуррентные (повторяющиеся) депрессивные расстройства 9,7% (n=3), биполярное аффективное расстройство (маниакально-депрессивный психоз – по критериям МКБ-9) 6,5% (n=2), дистимия (хроническое расстройство настроения) 51,6% (n=16). Феварин приводил к значимой редукции как тревожных ( $21,4 \pm 0,9$  балла vs  $9,1 \pm 1,1$  балла;  $p < 0,05$ ), так и депрессивных проявлений ( $20,1 \pm 0,7$  балла vs  $10,4 \pm 0,9$  балла;  $p < 0,05$ ).

Респондерами оказались 66,7% (n=18) пациентов. Побочные эффекты (тошнота (n=4) – 12,9%; сонливость (n=3) – 9,6%) были слабо выражены и спонтанно прекращались на второй неделе лечения.

Из сексуальных дисфункций отмечалась задержка эякуляции (n=4), носящая дозозависимый эффект. Это побочное действие было актуально для более молодых пациентов с сохранной сексуальной функцией. В данном случае необходимо информирование пациентов о безопасности и обратимости подобных нарушений.

У одного из пациентов антидепрессант был отменен из-за боли в животе – 3,2% (n=1), в двух случаях из-за кардиалгий – 6,4% (n=2). Связь с приемом Ф представляется неоднозначной, так как пациенты одновременно принимали 9 и более препаратов для лечения основного заболевания.

У одного пациента наблюдались инверсия аффекта (гипоманиакальное состояние) и развернутые судорожные припадки, что также стало причиной замены Ф на нормотимик. Следует отметить, что это не стало причиной ухудшения функционирования сердечно-сосудистой системы.

Нами не было выявлено случаев геморрагического инсульта или других кровотечений.

Для пациентов с хронической ИБС и депрессивными расстройствами характерны танатофобии

(страх смерти) или пассивные суицидальные идеи (мысли о нежелании жить, ожидание скорой смерти), активные суицидальные тенденции или попытки не характерны. Усиления суицидального поведения на фоне терапии феварином не отмечалось.

При анализе отсутствия ответа на терапию антидепрессантами было выяснено, что нонреспондеры – это одиноко проживающие люди с низким уровнем социальной поддержки, образования, с коморбидными расстройствами: алкогольной зависимостью (даже вне употребления), когнитивными нарушениями или личностными расстройствами.

Патология личности может быть связана с депрессией. Ранее зарубежные авторы уже тестировали роль коморбидности депрессии и личностных расстройств и обнаружили, что малоадаптивные когнитивные конструкции и способы поведения, особенно в ситуации, вызывающей напряжение, до лечения были связаны с тяжестью депрессии и приводили к повышенному восприятию напряжения, частым обострениям аффективных расстройств и низкому ответу на терапию антидепрессантами [13].

Для клинической практики это означает, что следует расширять арсенал терапевтических методов в пользу немедикаментозных средств (например, программ образования, психотерапии, депривации сна и т.д.).

Ж.С. Wu et al. в 2007 году изучали эффекты антидепрессантов и одной ночи полной депривации (лишения) сна на церебральный метаболизм глюкозы у депрессивных пациентов с помощью ПЭТ. Шесть пациентов с депрессией принимали СИОЗС в течение недели, затем подвергались ПЭТ до и после лишения сна. Изменения в относительном метаболизме глюкозы были связаны с признаками улучшения по шкале депрессии Гамильтона [14]. Результаты этого исследования поддерживают имеющиеся данные об эффектах депривации сна и антидепрессантов на униполярную и биполярную депрессию, с акцентом на значение метаболических изменений церебральной глюкозы в вентральной, дорсолатеральной, префронтальной и фронтальной коре в регулировании настроения.

Медицинские учреждения должны рассмотреть вопрос о возможности организации постоянной заботы о таких пациентах с привлечением других служб (социальных), общественных организаций и волонтеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена возможность эффективной диагностики и лечения тревожно-депрессивных расстройств у больных ИБС в условиях кардиологического стационара при взаимодействии кардиологов и психиатров. Определена также высокая эффективность и безопасность флувоксамина в отношении аффективных расстройств у пациентов хронической ИБС, что поз-

воляет осуществлять терапию этих заболеваний и улучшать качество жизни пациентов, особенно в условиях междисциплинарного подхода к реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carney R.M., Rich M.W., Freedland K.E. et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease // *Psychosom. Med.* – 1988. – Vol. 50. – P. 627-633.
2. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 4-11.
3. Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. Depression as an aetologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2763-2774.
4. Davis J., Fujimoto R. Y., Juarez D.T. et al. Major Depression Associated With Rates of Cardiovascular Disease State Transitions // *Am. J. Manag. Care.* – 2008. – Vol. 14(3). – P. 125-129.
5. Panagiotakos D.B., Mallory B.A., Papaerakleous N.B. et al. Depressive symptomatology and the prevalence of cardiovascular risk factors among older men and women from Cyprus: the MEDIS (Mediterranean Islands Elderly) epidemiological study // *Journal of Clinical Nursing.* – 2008. – Vol. 17. – №5. – P. 688-695.
6. Stuart-Shor E.M., Buselli E.F., Diane L. et al. Are Psychosocial Factors Associated With the Pathogenesis and Consequences of Cardiovascular Disease in the Elderly? // *Journal of Cardiovascular Nursing. Cardiovascular Disease in Elders.* – 2003. – Vol. 18. – №3. – P. 169-183.
7. Raiikonen K., Matthews K.A., Kuller L.H. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 827-877.
8. Bhagwagar Z., Murthy N., Selvaraj S. et al. 5-HTT Binding in Recovered Depressed Patients and Healthy Volunteers: A Positron Emission Tomography Study With JDASB // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – №12.
9. Kharofa J., Sekar P., Haverbusch M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 11.
10. Shaffer D., Gould M.S., Fisher P. et al. Psychiatric diagnosis in child and adolescent suicide // *Archives of General Psychiatry.* – 1996. – P. 339-348.
11. Conwell Y., Duberstein P.R., Caine E.D. Risk factors for suicide in later life // *Biological Psychiatry.* – 2002. – Vol. 52. – P. 193-204.
12. Dubicka B., Hadley S., Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: Metaanalysis // *The British Journal of Psychiatry.* – Nov. – 2006. – Vol. 189. – P. 393-398.
13. Candrian M., Farabaugh A., Pizzagalli D.A. et al. Perceived stress and cognitive vulnerability mediate the effects of personality disorder comorbidity on treatment outcome in major depressive disorder: a path analysis study // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2007. – Vol. 195. – №9. – P. 229-241.
14. Wu J.C., Gillin J., Buchsbaum M.S. et al. Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 19. – P. 388-402.

## **FLUVOXAMINE (FEVARIN<sup>®</sup>) IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE**

**Ye.V. Lebedeva, T.N. Sergienko, A.N. Repin**

### **SUMMARY**

The article presents literary data concerning pathophysiological relevance between depressive dis-

orders and ischemic coronary artery disease as well as efficacy and safety of using selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depressive disorders in patients with chronic coronary artery disease. The study results necessitate the development of interdepartmental approach in treating such patients.

Key words: depressive disorders, coronary artery disease, SIOSZ, fluvoxamine.