

КЛИНИЧЕСКАЯ ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИЙ АМИТРИПТИЛИНОМ И ПИРАЗИДОЛОМ

*Кафедра нормальной физиологии, кафедра клинической фармакологии
Кубанского государственного медицинского университета*

Рост показателей депрессивной патологии [3, 4, 11] обусловил резко возросшую потребность в антидепрессантах, которые в настоящее время широко применяются как в психиатрических, так и в общесоматических клиниках. При использовании препаратов этого класса объективная оценка эффективности психофармакотерапии приобретает особую актуальность. Традиционно эффективность антидепрессантов при лечении депрессии определяется по изменению клинической выраженности симптомов заболевания, объективизируемых с помощью психометрических шкал [1, 2, 9]. Однако регресс депрессивных симптомов наблюдается только через две-три недели лечения депрессии, что ограничивает использование выраженности отдельных симптомов для оценки эффективности антидепрессантов на ранних этапах лечения [9, 10]. А высокая токсичность препаратов этого класса требует индивидуальной коррекции дозы уже с первых дней лечения. Поэтому представляется актуальным поиск дополнительных критериев, оценивающих эффективность антидепрессантов не только по выраженности депрессивных «симптомов-мишеней», но и по параметрам, характеризующим функциональное состояние организма пациентов уже на ранних этапах лечения депрессии.

С целью сравнительной динамической оценки выраженности психопатологической симптоматики и функционального состояния пациентов проводилось одновременное исследование показателей сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) и выраженности депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HDRS) при использовании антидепрессантов с различным механизмом действия.

Материалы и методы

Для установления взаимосвязи между изменением параметров сердечно-дыхательного синхронизма и клинической эффективностью антидепрессантов из пациентов стационара специализированной краевой психиатрической больницы № 1 и амбулаторного приема краевого психиатрического диспансера проводилась выборка лиц с депрессиями, различавшихся по физиологическим данным (возраст, пол) и тяжести депрессивного состояния. В исследовании участвовали 83 человека (50 женщин и 33 мужчины в возрасте от 16 до 65 лет). Диагностика депрессивных состояний проводилась в соответствии с критериями международной классификации болезней X пересмотра [8].

I группу составили пациенты с тяжелой депрессией (рубрика F 33 по МКБ-10) (40 женщин и 13 мужчин в возрасте от 16 до 65 лет).

II группу составили пациенты с депрессивным эпизодом умеренной тяжести (рубрика F 32 по МКБ-10) (20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 16 до 42 лет).

Тяжесть депрессии определялась на основании формализованной оценки депрессивной симптоматики в баллах по шкале Гамильтона, состоящей из 21 пункта (HDRS-21) (Hamilton psychiatric rating scale for depression, 21 points). При выраженности депрессивной симптоматики от 16 до 25 баллов диагностировалась умеренная депрессия, от 25 и выше – тяжелая. Традиционно для лечения депрессий умеренной и выраженной степени тяжести используются антидепрессанты с различным механизмом действия. В соответствии с рекомендациями по использованию препаратов [5] пациентам с тяжелыми депрессивными расстройствами назначался трициклический антидепрессант (ТЦА) amitriptilin (150–200 мг/сут.), блокирующий обратный захват моноаминов в синапсе. При депрессивных расстройствах умеренной выраженности назначался обратимый селективный ингибитор моноаминоксидазы А (СИ-MAO) пиразидол (пирлиндол) (150 мг/сут). Терапевтический эффект оценивался как положительный при снижении суммы баллов по шкале Гамильтона (HDRS-21) более чем на 50% по сравнению с исходными показателями [5, 10].

Исследование включало три этапа:

I этап исследования состоял в определении параметров сердечно-дыхательного синхронизма и общего балла по HDRS-21 лиц с умеренной и тяжелой депрессией до начала лечения.

На II этапе определялось изменение параметров сердечно-дыхательного синхронизма и общего балла по HDRS-21 лиц с депрессией на высоте достижения терапевтической концентрации в крови (расчетная величина, равная пяти периодам полувыведения препарата) при приеме amitriptilina через 3 дня и пиразидола через 2 дня.

На III этапе определялась динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма у лиц с умеренной и выраженной депрессией после приема amitriptilina и пиразидола в течение 21 дня.

В качестве инструмента исследования выраженности депрессивной симптоматики использовалась шкала Гамильтона для оценки выраженности депрессии [12]. Психометрическое исследование депрессивной

**Параметры сердечно-дыхательного синхронизма
и балл по шкале Гамильтона пациентов с умеренной (I),
тяжелой (II) депрессией до начала лечения ($\bar{x} \pm \sigma$)**

№	Показатели	I (n=30)	II (n=53)
1	ЧСС исходная	69,16±2,3	75,7±0,2*
2	Минимальная граница диапазона синхронизации	74,08±0,7	77,2±1,3*
3	Длительность развития синхронизма на минимальной границе	33,83±1,2	23,8±1,4**
4	Максимальная граница диапазона синхронизации	79,16±0,7	81,9±0,6
5	Длительность развития синхронизма на максимальной границе	26,58±0,9	28,5±1,0*
6	Ширина диапазона синхронизации	5,25±0,4	4,68±0,8*
8	Общий балл по шкале Гамильтона	23,5±3,8	35,7±3,8**

Примечание: * – отличие достоверно ($p < 0,05$),

** – отличие достоверно ($p < 0,01$).

симптоматики проводилось с количественной оценкой выраженности симптомокомплексов депрессии в условных баллах по градуированной шкале HDRS для оценки депрессии. Признаки, фиксируемые в протоколе (21 пункт), оценивались по балльной системе. Для объективности оценки состояния больного и стандартизации заполнения шкал обследование производилось в одно и то же время суток одним и тем же исследователем.

Использование параметров сердечно-дыхательного синхронизма для оценки функционального состояния организма предложено на кафедре нормальной физиологии Кубанского медицинского университета профессором В. М. Покровским с соавторами [6]. Явление СДС проявляется синхронизацией сердечного и дыхательного ритмов по частоте в условиях высокочастотного дыхания. Формирование этого явления с позиций концепции центрального ритмогенеза объясняется способностью нейронов сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга воспринимать учащенный ритм возбуждения нейронов дыхательного центра благодаря их тесной анатомо-физиологической связи и передавать «залпы» импульсов к синоатриальному узлу по блуждающему нерву [7]. То есть сердечно-дыхательный синхронизм отражает уровень центральных холинергических влияний в формировании сердечного ритма. А участие в реализации сердечно-дыхательного синхронизма многоуровневых структур центральной нервной системы от момента восприятия сигнала до реализации сформированной реакции нервной системы обуславливает использование параметров СДС для оценки функционального состояния организма [6].

Для выявления сердечно-дыхательного синхронизма использовалось устройство на базе самопишущего прибора медицинского назначения Н 3038–4. Использование усилительных блоков самопишущего прибора позволяло одновременно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ) во втором классическом отведении по Эйнтховену, пневмограмму (ПГ) и отмечать вспышки лампы фотостимулятора. Сопоставление на синхронной записи ЭКГ, ПГ и отметки фотостимулятора позволяло судить о наступлении сердечно-дыхательного синхронизма и исследовать его параметры. Факт развития сердечно-дыхательного синхронизма устанавливался при регистрации на записи шести и более синхронных кардиореспираторных циклов. Получение сердечно-дыхательного син-

хронизма возможно в определенном диапазоне частот дыхательных движений, задаваемых исследователем с помощью фотостимулятора. Анализировались следующие параметры сердечно-дыхательного синхронизма:

1. Минимальная граница диапазона СДС – частота дыхательных движений в такт вспышкам лампы фотостимулятора, на которой впервые регистрировался феномен синхронизма.

2. Максимальная граница диапазона СДС – частота дыхательных движений в такт вспышкам лампы фотостимулятора, при превышении которой сердечно-дыхательный синхронизм утрачивался. Эти параметры измерялись в синхронных кардиореспираторных циклах в минуту.

3. Длительность развития синхронизма на минимальной и максимальной границах диапазона СДС – количество кардиоциклов после начала дыхания в такт вспышкам фотостимулятора до регистрации на записи сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной и максимальной границах диапазона. Измерялась в кардиоциклах.

4. Ширина СДС – диапазон между максимальной и минимальной частотами дыхательных движений, задаваемых вспышками лампочки фотостимулятора, при которых происходила синхронизация частот сердцебиения и дыхания. Измерялась в синхронных кардиореспираторных циклах в минуту.

5. Частота сердечных сокращений исходная – частота сердечных сокращений до начала дыхания в такт вспышкам фотостимулятора, измерялась в кардиоциклах в минуту. Функциональное состояние организма характеризуют значимые параметры СДС: диапазон сердечно-дыхательной синхронизации и длительность развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации [7].

Через три недели проводимой терапии на основании анализа сведений истории болезни, карты амбулаторного наблюдения и стандартизированной оценки психопатологических симптомов по шкале Гамильтона (HDRS–21) проводился анализ полученных результатов. Сравнение проводилось с показателями, полученными до начала медикаментозного лечения. В выборку пациентов были включены больные, принимавшие амитриптилин и пиразидол в форме монотерапии не менее 21 дня. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с помощью программы Biostatistics версии 4,03 (Stanton A. Glantz Windows Implementation

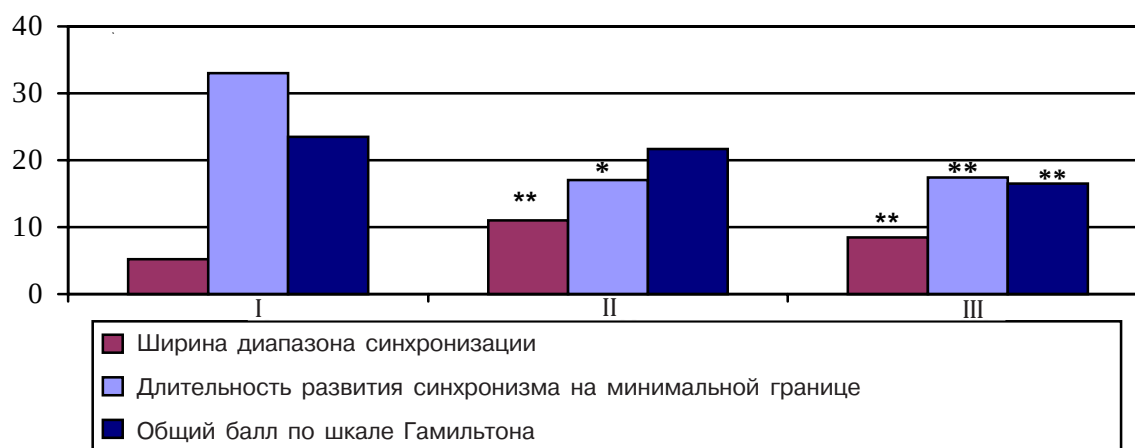


Рис. 1. Динамика значимых параметров СДС и общего балла по шкале Гамильтона пациентов с умеренными депрессивными расстройствами до начала лечения (I), через два дня терапии (II) и через 21 день терапии (III)

Примечание: * – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,05$);

** – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,01$).

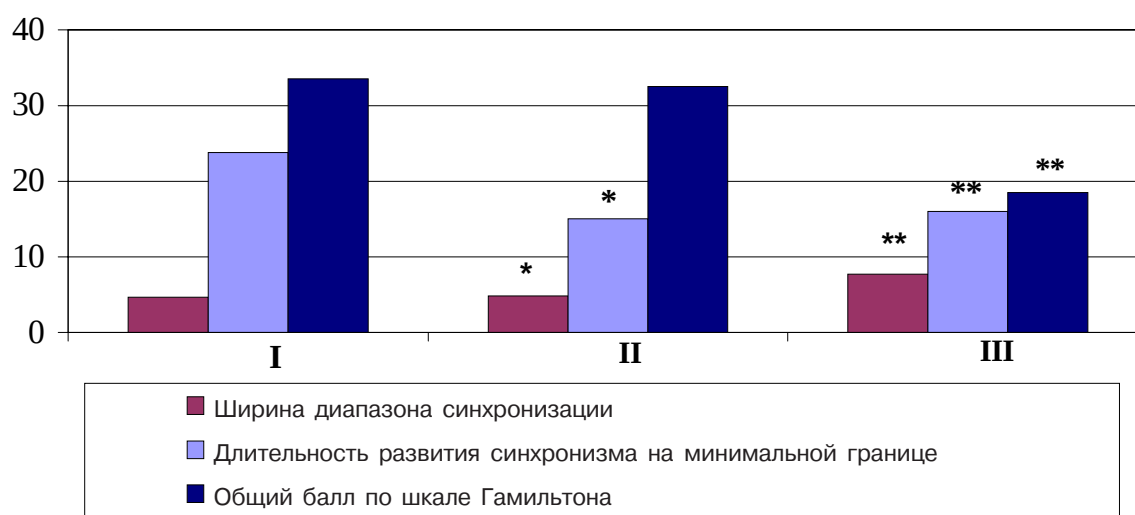


Рис. 2. Динамика значимых параметров СДС и общего балла по шкале Гамильтона пациентов с умеренными депрессивными расстройствами до начала лечения (I), через три дня терапии (II) и через 21 день терапии (III)

Примечание: * – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,05$);

** – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,01$).

by Rich Goldstein with Steve Solomon) методами вариационной статистики: рассчитывалась средняя арифметическая $\bar{x}$, среднее квадратичное отклонение (σ) и коэффициент достоверности (p) различий (t) Стьюдента.

Этические процедуры исследования соответствовали юридическим и этическим нормам, предусмотренным Хельсинкской декларацией и принципами Хоршей Клинической Практики (GSP). Полученные в результате исследования данные были зарегистрированы в индивидуальных картах, которые были заведены на каждого включенного в исследование с момента заключения информированного согласия. Для оценки переносимости препарата и его безопасности проводили регулярную регистрацию возникающих побочных эффектов с помощью клинического, лабораторного и инструментального методов обследования.

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения выраженность депрессивной симптоматики у 30 пациентов квалифицировалась как умеренная депрессия (36,2%), а у 53 пациентов – как тяжелая (63,8%). Сравнительный анализ значений параметров СДС установил, что при тяжелых депрессиях исходная ЧСС, минимальная, максимальная границы диапазона СДС пациентов и длительность развития СДС на минимальной границе имели тенденцию к увеличению. Диапазон СДС был наименьший у лиц с максимальной выраженностью депрессивной симптоматики, то есть у лиц с тяжелой депрессией.

Достоверные изменения значимых параметров сердечно-дыхательного синхронизма при терапии пирасидолом (рис. 1) и амитриптилином (рис. 2) по сравнению с исходными данными наблюдались уже после достижения стабильной концентрации препаратов в крови, в то время как достоверные изменения выраженности

**Динамика параметров сердечно-дыхательного синхронизма пациентов
с депрессией при терапии амитриптилином (I) и пиразидолом (II)
до начала лечения (1) и через 21 день лечения (2) ($\bar{x} \pm \sigma$)**

№	Показатели	(I) n=53		(II) n=30	
		(1)	(2)	(1)	(2)
1	ЧСС исходная	75±0,8	82±0,1*	70,1±0,5	73±1,8*
2	Минимальная граница диапазона СДС	77±0,3	83±0,4*	74±0,7	79,7±0,6*
3	Длительность развития СДС на минимальной границе	23±0,4	16±0,8**	33±0,2	18,4±0,8**
4	Ширина диапазона СДС	4,6±0,8	7,7±0,8**	5,2±0,4	8,5±1,1**
5	Общий балл по шкале Гамильтона (баллы)	33,7± 3,2	17,0±4,7*	23,5± 0,6	15,0±2,3*

Примечание: * – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,05$);

** – отличие от показателей до лечения достоверно ($p < 0,01$).

депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона отмечались только через 21 день лечения.

Улучшение клинического состояния, проявляющееся снижением общего балла депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона, происходило через 21 день терапии и сопровождалось следующими изменениями параметров СДС: увеличением исходной ЧСС, минимальной границы диапазона синхронизации, ширины диапазона СДС и уменьшением длительности развития синхронизма на минимальной границе. Регресс депрессивной симптоматики у пациентов на фоне проведенного лечения амитриптилином составил 50,4% от исходного уровня и 65,2% от исходного уровня при лечении пиразидолом. Клинически эффективное использование антидепрессантов сопровождалось изменением параметров СДС, отражающих улучшение функционального состояния пациентов.

Анализ данных, полученных в результате исследования, показывает наличие взаимосвязи между изменением выраженности психопатологической депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале Гамильтона, и показателей СДС, характеризующих функциональное состояние пациентов. Эта взаимосвязь прослеживалась при использовании амитриптилина и пиразидола, препаратов класса антидепрессантов с различным механизмом действия у пациентов с различной степенью тяжести депрессивных расстройств. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма изменялись уже на ранних этапах лечения, еще до изменения клинической картины депрессии. Следовательно, на основании динамики значимых параметров сердечно-дыхательного синхронизма можно судить о влиянии антидепрессантов на функционирование организма пациентов еще до регресса психопатологической симптоматики, расцениваемой как проявление клинического эффекта. В свою очередь, взаимосвязь между выраженностью депрессивной симптоматики и степенью нарушения параметров сердечно-дыхательного синхронизма может быть использована для уточнения степени тяжести депрессивных нарушений наряду с общепринятыми критериями оценки.

Диагностика выраженности депрессивного расстройства, учитывающая нарушение функционального состояния организма пациентов, поможет подобрать антидепрессант, наиболее подходящий по эффективности воздействия конкретному пациенту. А оценка эффективности антидепрессанта по его влиянию на функциональное состояние пациентов на ранних стадиях

лечения позволит подобрать оптимальную терапевтическую дозировку, которая обеспечит восстановление функциональных возможностей пациентов при минимальной выраженности побочных эффектов. Такой подход к оценке эффективности антидепрессантов позволит индивидуализировать психофармакотерапию депрессий и улучшить качество жизни больных при лечении депрессивной патологии эмоциональной сферы.

Поступила 19.10.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С., Канаева Л. С., Ибрагимов Д. Ф., Люпаева Н. В. Некоторые клинические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами // Журнал "Психиатрия и психофармакотерапия". 2003. Т. 5, № 3. С. 25–30.
2. Бертрам Г., Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. СПб, 1998. Т. 1. С. 544–557.
3. Краснов В. Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Депрессии и коморбидные расстройства. М., 1997. С. 80–98.
4. Смулевич А. Б. Антидепрессанты в общей медицинской практике // Психиатрия и психофармакология. 2002. Т. 4, № 5.
5. Мосолов С. Н. Основы психофармакологии. М., 2001. С. 1–288.
6. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Потягайло Е. Г., Похотько А. Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма // Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34, № 3. С. 68–77.
7. Покровский В. М. Альтернативный взгляд на механизм формирования ритма сердца // Heart, Lung and Circulation. 2003. № 12.
8. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Классификация МКБ-10, адаптированная для использования в Российской Федерации) / Под общей редакцией Б. А. Казакова, В. Б. Голланда. М.: Минздрав России. 1998. С. 512.
9. Тиганов А. С. (под ред.) Общая психиатрия. Москва, 1999. 2 т.
10. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Прескорн Ш. Х., Айд.-мл. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев, 1999. С. 728.
11. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders // Bull. WHO. 2000. Vol. 78, № 4. P. 413–426.
12. Hamilton M. Rating scale for depression // J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat. 1960. Vol. 23. P. 56–62.

H. YU. CHERNIKOVA

CLINICAL INTENSITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY AND CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PARAMETERS BY USING AMITRIPTYLINE AND PIRAZIDOLE FOR TREATMENT OF NON-PSYCHOTIC DEPRESSION

Intercoupling between clinical intensity of depressive symptomatology and cardiorespiratory synchronism parameters were studied by using Amitriptyline, tricyclic antidepressant and Pirlindole, selective reversible inhibitor of monoamine oxidase for treatment of 83 patients with non-psychotic depression. Clinically efficacious using of these drugs was attended with the regress of depressive symptomatology and the improvement of cardiorespiratory synchronism parameters. At this group of patients

the development of synchronization on the minimal border became faster, the width of a range of cardiorespiratory synchronism was more then before treatment. So the dynamics of cardiorespiratory synchronism phenomena parameters reflect the efficacy of antidepressant drugs on their influence for the functional condition of organism.

Key words: cardiorespiratory synchronism, estimation of efficiency of antidepressant, treatment of non-psychotic depression.

Е. Ю. ЧЕРНИКОВА, О. Г. КОМПАНИЕЦ

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ У НИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМИТРИПТИЛИНУ

*Кафедра клинической фармакологии
Кубанского государственного медицинского университета*

В настоящее время 6–20,6% населения планеты страдает депрессией [15]. В процессе лечения у 30–60% больных развивается резистентность к антидепрессантам, пока единственным препаратом для патогенетического лечения депрессий [18, 19]. Так, эффективность амитриптилина уменьшается с каждым последующим курсом и при длительном применении приводит к формированию резистентности к этому препарату. Существует точка зрения, что невосприимчивость к действию антидепрессантов является защитной реакцией организма, необходимой для сохранения постоянства внутренней среды организма в условиях фармакологического вмешательства [6]. Однако как изменяется функциональное состояние пациентов с депрессией при развитии фармакорезистентности на фоне длительного приема антидепрессантов, неизвестно.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния пациентов при формировании у них фармакотерапевтической резистентности к амитриптилину.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 15 пациентов обоего пола с повторным депрессивным эпизодом (рекуррентное депрессивное расстройство F33 по МКБ-10). Основные клиничко-демографические характеристики группы больных представлены в таблице 1.

До настоящей госпитализации в специализированную краевую психиатрическую больницу № 1 эти пациенты ранее уже прошли не менее двух последовательных курсов (по 4–6 недель) терапии антидепрессантами. Депрессивный эпизод квалифицировался как тяжелый на основании выраженности депрессивной симптоматики более 25 баллов, и пациентам назначалась монотерапия

амитриптилином 200–250 мг/сутки [4, 14]. При недостаточности клинического эффекта в течение трех недель (редукция симптоматики по шкале Гамильтона менее 50%) депрессия расценивалась как резистентная [5], и на основании общепринятых критериев [4, 13] диагностировалась фармакотерапевтическая резистентность к антидепрессанту.

Оценка функционального состояния пациентов проводилась по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) и вариабельности сердечного ритма (ВСР). Появление синхронизации ритмической активности сердечной и дыхательной систем в условиях высокочастотного дыхания объясняет концепция центрального ритмогенеза [9]. В основе формирования феномена СДС лежит способность нейронов сердечнососудистого центра продолговатого мозга воспринимать учащенный ритм возбуждения нейронов дыхательного центра и передавать «залпы» импульсов к синхронизирующему узлу по блуждающему нерву. Участие в реализации сердечно-дыхательного синхронизма многоуровневой системы афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы от момента восприятия сигнала до реализации сформированной реакции нервной системы обуславливает использование параметров СДС для оценки функционально-адаптационных возможностей организма [9]. Для выявления сердечно-дыхательного синхронизма использовалось устройство на базе самопишущего прибора медицинского назначения Н 3038–4. Сопоставление на синхронной записи ЭКГ, ПГ и отметки фотостимулятора позволяло судить о наступлении сердечно-дыхательного синхронизма и исследовать его параметры. Анализировались следующие параметры сердечно-дыхательного синхронизма:

1. Минимальная граница диапазона СДС – частота дыхательных движений в такт вспышкам лампы