

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

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики (n=15)	Среднее значение ($\bar{x} \pm \sigma$)
Возраст, годы	35,8 $\pm$ 2,01
Пол (женщины/мужчины)	8/7
Средняя длительность болезни, годы	2,8 $\pm$ 1,3
Выраженность депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона, баллы	34,2 $\pm$ 4,7
Количество депрессивных эпизодов	3,1 $\pm$ 1,9
Дней нетрудоспособности за контрольный год	17,1 $\pm$ 5,15
Число госпитализаций за контрольный год	0,18 $\pm$ 0,07
Дней госпитализации за контрольный год	19,0 $\pm$ 3,2
Длительность фаз ремиссии, месяцы	5,6 $\pm$ 1,8

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 лампочке фотостимулятора до регистрации на записи сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной и максимальной границах диапазона. Измерялась в кардиоциклах в минуту.

4. Ширина диапазона 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 ширина диапазона сердечно-дыхательного синхронизма и длительность развития синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации [9].

Интерпретация данных ВРС, основанная на положении биологической кибернетики, рассматривает колебания длительностей кардиоинтервалов как результат влияния многоуровневой системы управления физиологическими функциями организма, поэтому изменение параметров ВРС многими авторами рассматривается как следствие адаптационных реакций организма [8, 1]. Запись ЭКГ и анализ интервалограммы (с использованием быстрых преобразований Фурье) осуществлялись с помощью компьютерного прибора «ВНС-Спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново) в соответствии со стандартами измерения, разработанными рабочей группой Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [16]. В фоновой пробе пятиминутной интервалограммы определялись: суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR (SDNN); показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD); процент количества пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд (pNN50%); относительный уровень активности

высокочастотной составляющей спектра – 0,4–0,15 Гц с периодом колебаний 2–6,6 секунды (HF%); относительный уровень активности медленных волн первого порядка 0,15–0,04 Гц с периодом колебаний 6,6–20 секунд (LF%); относительный уровень активности медленных волн второго порядка 0,04–0,015 Гц с периодом колебаний 25–333 секунды (VLF%). По данным спектрального анализа вычислялись производные показатели: индекс централизации – ИЦ (Index of Centralization, IC = (HF+LF)/VLF) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF по нормализованным единицам. Исследование параметров вариабельности сердечного ритма пациентов проводилось до определения параметров сердечно-дыхательного синхронизма. У каждого пациента СДС и ВРС определялись дважды: до начала фармакотерапии и через три недели лечения, когда диагностировалась резистентность к амитриптилину.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с помощью программы Biostatistics версии 4,03 (Stanton A. Glantz Windows Implementation 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.

Результаты и обсуждение

Динамика показателей оценивалась по сравнению с данными, полученными у тех же пациентов до начала лечения. Параметры ВРС и их изменение отражены в таблице 2.

Изменения ВРС при формировании резистентности к амитриптилину отражали уменьшение высокочастотного (дыхательные волны) (HF% – 84,7%), низкочастотного компонента диапазона (медленные волны 1-го порядка) (LF% – 80,14%) и увеличение спектрального компонента колебаний очень низкочастотного диапазона (медленные волны 2-го порядка) (VLF% – 131,4%). Количественные показатели ВРС по сравнению с исходными величинами уменьшились (SDNN – 80%, RMSSD – 72,6%, pNN50% – 40,1%). Индекс централизации ИЦ уменьшился (55%), а индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF увеличился (127,3%).

Сердечно-дыхательный синхронизм определялся у всех пациентов. Его параметры и их изменение отражены в таблице 3.

Диапазон сердечно-дыхательной синхронизации при формировании фармакотерапевтической резистентности уменьшился (74,7%), что сопровождалось уменьшением максимальной границы диапазона (98,1%), уменьшением длительности развития синхронизма

Показатели временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца в фоновой пробе пациентов с депрессией, принимавших amitriptilin, до начала лечения (1) и через три недели лечения при формировании резистентности к препарату (2) ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показатели	(1) (n=15)	(2) (n=15)
SDNN, мс	33,36±2,2	26,71±3,4
RMSSD, мс	25,07±3,03	18,21±2,24*
pNN50%	7,57±2,6	3,04±1,241*
VLF%	45,17±5,5	59,36±3,2*
LF%	24,07±3,2	19,29±2,8
HF%	30±3,8	20,4±2,6*
LF/HF	0,92±0,1	1,172±0,2
ИЦ (Index of Centralization), IC = (HF+LF)/VLF	1,2±3,6	0,66±3,2*

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

на минимальной границе (84,1%) и увеличением длительности развития синхронизма на максимальной границе (119,6%). Фоновая частота сердечных сокращений во второй пробе также уменьшилась (98%).

На современном этапе amitriptilin является хорошо изученным препаратом, его действие объясняется увеличением концентрации медиаторов симпатического звена вследствие блокады их обратного захвата в синапсе. Изучение изменения показателей ВРС пациентов с депрессией под влиянием amitriptilina ранее уже проводилось. В частности, отмечалось снижение количественных показателей и спектра высокочастотных колебаний ВРС при приеме amitriptilina [22]. Развитие резистентности к amitriptilinu пациентов с депрессией в нашем исследовании сопровождалось уменьшением количественных показателей вариабельности кардиоинтервалов и сдвигом спектральных показателей ВРС в сторону преобладания колебательных процессов очень длительных периодов. Так как основной составляющей высокочастотного компонента спектра является холинэргическая активность [17, 21], уменьшение высокочастотного компонента (HF%) свидетельствовало о снижении холинэргических влияний в формировании сердечного ритма под действием amitriptilina. Уменьшение количества медлен-

ных волн первого порядка, характеризующих активность вазомоторного центра и считающихся маркером симпатической модуляции сердечного ритма [12, 17, 21], у пациентов, длительно принимающих amitriptilin, не может быть объяснено, исходя из механизма действия этого препарата. Данных относительно изменения медленноволнового компонента спектра ВРС при приеме amitriptilina в работах других авторов найдено не было. Возможно, уменьшение спектра волн медленного диапазона в настоящем исследовании характеризует резистентность организма к amitriptilinu и связано с истощением медиаторных депо моноаминов, ограничивающим терапевтическое повышение активности адренэргической части ВНС. Увеличение спектра колебаний очень медленного диапазона (VLF) при формировании резистентности может быть объяснено усилением регуляторного звена гуморального надсегментарного уровня [16, 17], а его увеличение характерно для энергетически дефицитных состояний [11]. Хаспекова Н. Б. (1996) считает, что значения VLF могут использоваться как надежный маркер связи автономных уровней регуляции кровообращения с гипоталамическим и корковым уровнем. Уменьшение количественного показателя SDNN свидетельствовало об усилении симпатических

Таблица 3

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма пациентов с депрессией при лечении amitriptilinem до начала лечения (1) и через три недели лечения при формировании резистентности (2) ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показатели	(1) n=15	(2) n=15
ЧСС исходная	80,5 ±0,2	78,9±1,0*
Минимальная граница диапазона синхронизации	83,21±0,5	82,18±0,2
Длительность развития синхронизма на минимальной границе	31,5±0,3	26,5±0,6*
Максимальная граница диапазона синхронизации	90±1,1	88,3±0,1*
Длительность развития синхронизма на максимальной границе	31,35±0,9	37,5±0,2*
Ширина диапазона СДС	6,78±1,2	5,07±0,8**

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

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

влияний, которые подавляют активность автономного контура регуляции, а уменьшение показателя RMSSD и pNN50% отражало снижение активности автономного контура регуляции, характеризующегося высокочастотными колебаниями [16].

Участие системы блуждающего нерва в формировании феномена сердечно-дыхательного синхронизма [9], в свою очередь, дает основания предположить, что уменьшение диапазона сердечно-дыхательного синхронизма происходило вследствие снижения центральных холинэргических влияний в генерации сердечного ритма и отражало ухудшение функционально-адаптационных возможностей пациентов [9] при формировании фармакорезистентности к амитриптилину.

Результаты исследования функционального состояния пациентов с помощью двух методик позволяют более объемно представить изменения, происходящие на различных уровнях вегетативной регуляции при развитии фармакотерапевтической резистентности. Длительное использование амитриптилина приводит к нарушению нервной вегетативной регуляции, что проявляется снижением высокочастотных холинэргических влияний в генерации сердечного ритма и переходу организма на медленный, но более надежный надсегментарный гуморальный уровень вегетативного регулирования. Эти физиологические изменения можно рассматривать как защитно-приспособительные реакции организма, необходимые для сохранения гомеостаза в условиях данного фармакологического воздействия. Однако наличие значительного числа элементов надсегментарного регуляторного механизма и, следовательно, большая длительность периода этих колебаний [7, 20] уменьшают скорость формирования реакций организма на изменения окружающей среды, что приводит к ухудшению адаптационных возможностей пациентов. Следовательно, развитие резистентности в процессе длительного лечения антидепрессантами свидетельствует об ухудшении функционального состояния пациентов при использовании амитриптилина и требует изменения лечебной тактики. Таким образом, изучение влияния антидепрессантов на параметры, характеризующие функционирование физиологических систем организма, позволит оценивать эффективность лечения депрессий не только по изменению клинических проявлений болезни, но и по динамике восстановления функционального состояния организма пациентов.

Поступила 25.08.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций. М.: Наука. 1973. С. 5–61.
2. Вовин Р. Я., Аксенова И. О., Кюне Г. Э. Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. М., 1989. С. 151–182.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. СПб: ЭЛБИ, 1999. С. 47–83.
4. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. С. 568.
5. Пантелеева Г. П., Абрамова Л. И. Ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении разных типов эндогенных депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000. Т. 100, вып. 3. С. 36–41.
6. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессия и резистентность // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2002. № 1. С. 118–124.
7. Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Газенко О. Г. Космическая кардиология. Л.: Медицина, 1967. С. 206.
8. Парин В. В., Баевский Р. М. Введение в медицинскую кибернетику. М.: Медицина, 1966. С. 220.

9. 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.

10. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Классификация МКБ-10 адаптированная для использования в Российской Федерации) / Под общей редакцией Б. А. Казаковцева, В. Б. Голланда. М.: Минздрав России. 1998. С. 512.

11. Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск. 1999. С. 264.

12. Хаспекова Н. Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дис. докт. мед. наук. М.: Институт ВНД. 1996. С. 236.

13. Яничак Ф. Д., Дэвис Д. М., Айд Ф. Д. Принципы и практика психофармакотерапии: Пер. с англ. Киев: Ника-Центр, 1999. С. 694.

14. Cowen P. J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. 1998. Vol. 4. P. 320–327.

15. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders // Bull. WHO. 2000. Vol. 78, № 4. P. 413–426.

16. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. 1996. V. 93. P. 1043–1065.

17. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // Br. heart J. 1994. Vol. 71. P. 1–2.

18. Maria A. Inadequacy of antidepressant treatment of patients with major depression who are at risk for suicidal behavior // American Journal of Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 190–194.

19. Nierenberg A. A. Treatment-resistant depression in the age of serotonin // Psychiatry Ann. 1994. Vol. 24, № 5. P. 217–219.

20. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S et. al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variability as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog // Circ. Res. 1986. Vol. 59. P. 178–193.

21. Pomeranz M., Macaulay R. J. B., Caudill M. A. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am. J. Physiol. 1985. V. 246. P. 151–153.

22. Rechlin T., Weis M., Claus D. Heart Rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. Pharmacopsychiatry 1994. May. Vol. 27 (3). P. 124–128.

23. Sayers B. M. Analysis of heart rate variability // Ergonomics 1973. Vol. 16, № 1. P. 17–32.

H. YU. CHERNIKOVA, O. G. KOMPANIETS

PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY AND CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM OF PATIENTS WITH NON-PSYCHOTIC DEPRESSION UNDER THE DEVELOPMENT OF PHARMACOLOGICAL RESISTANCE TO AMITRIPTYLINE

Parameters of Heart rate variability (HRV) and Cardiorespiratory synchronism (CRS) of 15 patients with recurrent non-psychotic depression using middle medical dosage of Amitriptyline were studied. Under the development of pharmacological resistance to Amitriptyline quantitative activities of HRV (SDNN, RMSSD, pNN50%) decreased, high frequency (HF) power spectrum decreased, low (LF) and very low frequency (VLF) power spectrum increased. The impairment of cardiorespiratory synchronism parameters developed as the range of cardiorespiratory synchronism became less.

Key words: heart rate variability, cardiorespiratory synchronism, pharmacological resistance, Amitriptyline, tricyclic antidepressant.