

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Погосова Н.В.*, Колтунов И.Е., Юферева Ю.М.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

Увеличение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние два десятилетия в нашей стране связано, помимо иных причин, и с ростом психосоциального неблагополучия в обществе. Специальные эпидемиологические исследования с использованием объективных методик, проведенные в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, показали, что в 1990-е годы у населения наблюдалось нарастание уровня психосоциального стресса. Было установлено, что около 70% населения страны живет в условиях хронического психосоциального стресса высокого и среднего уровня (>5 баллов по 10-балльной шкале) [1]. За относительно короткий период времени у нас произошло изменение системы ценностей, переход к стандартам западного общества с его высокой мотивацией достижений, интенсификацией образа жизни, конкуренцией, безработицей, модификацией социальных ролей. Источниками психосоциального стресса для широких слоев населения явилось снижение уровня жизни, экономическая нестабильность, снижение эффективности функционирования системы здравоохранения, социальная незащищенность, а также вооруженные конфликты, террористические акты или угроза их осуществления, высокий уровень преступности.

Согласно результатам первого в России крупного исследования “КОМПАС” (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), проведенного в 2002–2003 годах и посвященного проблеме психоэмоциональных расстройств, на пережитые в течение 1 года до включения в исследование стрессы и психотравмирующие ситуации указали 45% пациентов [1]. При этом для большинства из них психотравмирующие ситуации были так или иначе связаны с работой или материальными проблемами. Так называемые стрессы большой мощности (смерть или тяжелые заболевания супруга, ребенка, близких; развод; тюремное заключение) пережил 31% больных. Конфликты в семье беспокоили 22% пациентов. Кроме того, по мнению 35% обследованных, причиной значительного ухудшения психоэмоционального состояния стало их основное заболевание.

В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях установлено, что стресс и социальное неблагополучие ассоциированы с высоким уровнем распространенности не только сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний, но и психопатологических состояний — посттравматического стрессового расстройства, тревожных, депрессивных или смешанных тревожно-депрессивных расстройств.

Тревожные симптомы являются одними из наиболее распространенных психических феноменов. Широта диапазона проявлений тревожного ряда — от адаптивной тревоги (расстройства адаптации) к невротической тревоге (генерализованное тревожное расстройство) до выраженных психотических состояний эндогенного генеза, сопровождающихся тревожными нарушениями, свидетельствует, что эти симптомы наблюдаются как у большинства людей в обыденной жизни, так и у пациентов общетерапевтической и психиатрической практик. Распространенность тревожных расстройств в популяции, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 30% [2]. У госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) тревожные ипохондрические реакции выявляются у 28,2%, соматизированные — у 3%, тревожно-фобические — у 2,9%. Пациенты с тревогой являются самыми “заядлыми” посетителями поликлиник, и если учитывать тот факт, что с симптомами тревоги связана одна треть всех консультаций в общей практике, можно представить, какое огромное время следует затратить на амбулаторное лечение таких пациентов. В связи со значительным риском потери трудоспособности, большими экономическими потерями, избыточным использованием ресурсов здравоохранения тревожные расстройства становятся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Психофизиологические особенности тревоги

Главной психофизиологической особенностью тревоги является тот факт, что это — генерализованная реакция, охватывающая весь организм [3]. Центральным элементом тревоги является **когнитивный компонент**, представляющий собой чувство диффузного расплывчатого опасения и тревожного ожидания, неопределенного беспокойства, неуверенности, напряжения, трудностей в сосредоточении, предвосхищения опасности, угрозы. Неопределенная тревога проявляется в беспокойстве по множеству различных незначительных поводов, которые в сознании больных приобретают неправомерное значение, сулящее, с определенной степенью вероятности, угрозу, несчастье им или близким. Беспокойство сопровождается ощущением внутреннего напряжения, гиперестезией, раздражительностью, ожиданием неминуемых неприятностей, чувством неразрешимости возникающих проблем.

Другой компонент тревоги — **сомато-вегетативный**, связан с появлением разнообразных неприятных и болезненных ощущений в различных органах и системах организма (тошнота, тахикардия, сухость во рту, потливость и многие другие, как правило, связанные с гиперреактивностью вегетативной нервной системы). Эти симптомы еще больше усиливают внутреннее напряжение и беспокойство.

Третий компонент тревоги — **поведенческий/моторный** — включает разнообразные проявления двигательной активности: поведение избегания (например, стрессовых событий — плохих известий и пр.), суетливость, ажитация, тремор или, наоборот, заторможенность.

Патофизиологические механизмы отрицательного влияния тревожных состояний на сердечно-сосудистую систему

При возрастании уровня тревоги отмечается изменение активности симпатно-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем организма, что закономерно сопровождается изменением углеводного, белкового, липидного обмена, прокоагулянтными сдвигами гемостаза, нарушением функции эндотелия сосудов [4]. Все эти нарушения могут приводить к усилению прогрессирования атеросклероза, повышению тонуса коронарных сосудов, увеличению нестабильности атеросклеротических бляшек, склонности к тромбообразованию и способствовать утяжелению течения ИБС [5].

Взаимосвязь между тревожными расстройствами и ССЗ

Исследования последних лет наглядно демонстрируют, что тревожно-депрессивные расстройства и ССЗ тесно взаимосвязаны [6,7]. Большое количество исследований фокусировалось на роли депрессии как предиктора ИБС у здоровых лиц и прогностически неблагоприятного фактора у больных ИБС. Установлено, что депрессия является независимым фактором риска артериальной гипертензии (АГ) и ИБС и повышает риск развития наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, внезапной смерти [8,9].

Роль тревожных расстройств как этиологического фактора в патогенезе ИБС была менее ясна, хотя некоторые исследования свидетельствовали, что они так же, как и депрессия, вносят свой вклад в развитие ИБС и усугубляют ее течение [4]. В текущем 2010 году опубликованы результаты сразу нескольких исследований, демонстрирующих убедительную связь между тревожными расстройствами и развитием ИБС. Первое из них представляет собой мета-анализ 20 проспективных исследований, включавших около 250 000 исходно здоровых жителей США, Норвегии,

Нидерландов, Швеции, Японии и Великобритании. Средний период наблюдения составил 11,2 года [10]. Оказалось, что наличие тревожной симптоматики, установленное со слов пациентов или по оценке исследователя, ассоциировалось с повышенным риском ИБС [отношение рисков (ОР) — 1,26; $p < 0,0001$] и смерти от патологии сердца (ОР-1,48; $p = 0,003$).

Другое интересное исследование было выполнено в Каролинском институте (Швеция). По дизайну это — проспективное когортное исследование, в котором участвовало почти 50 000 мужчин в возрасте 18-20 лет, проходивших медицинское обследование перед службой в армии [11]. Диагностика психических расстройств, включая тревожные, проводилась психиатром. Средний период наблюдения составил 37 лет. После учета других факторов риска оказалось, что наличие тревожной симптоматики повышало риск ИБС более чем в 2 раза: (ОР — 2,17 для ИБС и 2,51- для ИМ). Интересен факт, что наличие депрессии в молодом возрасте не влияло на риск развития ИБС: (ОР для ИБС и для инфаркта миокарда соответственно — 1,04 и 1,03). Исследователи полагают, что одной из ведущих причин того, что в большом количестве более ранних исследований обнаруживалась связь между депрессией и ИБС, является установление наличия депрессии со слов пациентов, а не при осмотре специалистом — психиатром.

Кроме того, наличие коморбидной тревоги отражается на клиническом состоянии соматического больного [12]. Тревожное расстройство значительно отягощает клиническое течение болезней сердечно-сосудистой системы, что подтверждается результатами недавно завершившегося когортного исследования “Heart and Soul Study” [13]. В исследовании принимали участие 1015 амбулаторных больных со стабильным течением ИБС. Средний период наблюдения составил 5,6 лет. Установлено, что тревожная симптоматика ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом. Риск развития таких серьезных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, ИМ и смерть, повышался на 74% (HR 1,74; 95%ДИ 1,13-2,67; $p = 0,01$) при наличии у пациента генерализованного тревожного расстройства.

Результаты зарубежных исследований подтверждаются данными российских ученых. В крупном многоцентровом исследовании КООРДИНАТА с общим количеством пациентов 5038 в возрасте 55 лет и старше с верифицированной ИБС и/или АГ, было показано, что наличие тревожной симптоматики (11 и более баллов по подшкале тревоги HADS-A) при исходном обследовании повышает вероятность наступления смерти от всех причин в течение последующих 1,5 лет наблюдения на 45% (отношение шансов (ОШ) — 1,45; 95% доверительный интервал

(ДИ) – 0,97-2,17; $p < 0,07$) и смертельных исходов от ССЗ на 68% (ОШ -1,68; 95% ДИ -0,99-2,85; $p < 0,05$) [14].

Лечение тревожных расстройств

Высокая частота тревожных расстройств наряду с их значимым неблагоприятным влиянием на течение и прогноз коморбидных соматических заболеваний, а также качество жизни пациентов, страдающих сочетанной тревожной и соматической патологией, объясняет высокую потребность в применении анксиолитиков у данного контингента больных. В современной клинической практике наиболее широкое применение в терапии тревожных расстройств, сопутствующих соматическим заболеваниям, находят бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако при достаточно высокой эффективности терапия бензодиазепинами сопряжена с рядом нежелательных явлений, включая развитие признаков так называемой поведенческой токсичности (сонливость, снижение концентрации, мышечная слабость). Прием этих препаратов осложняется явлениями зависимости. В связи с этим наиболее распространенные бензодиазепины ограничены в сроках применения 2-4 неделями, что часто недостаточно для терапии тревожных расстройств. Подобные осложнения значительно ограничивают возможности применения бензодиазепиновых транквилизаторов в общей медицине и стимулируют к разработке анксиолитических препаратов с другим механизмом действия, обладающих более благоприятными профилями переносимости и безопасности.

Химическая структура и механизм действия афобазола

Новое противотревожное лекарственное средство афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензамидазола дигидрохлорид), разработанное в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, открывает новые перспективы в лечении тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. По химической структуре афобазол относится к производным 2-меркаптобензимидазола и не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов [3]. Его средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет $0,13 \pm 0,073$ мкг/мл и достигается через $0,85 \pm 0,13$ ч после перорального приема. Среднее время удержания препарата в организме $1,6 \pm 0,86$ ч. Афобазол выпускается в таблетках, содержащих 10 мг активного вещества. Зарегистрирован для назначения взрослым при тревожных состояниях. Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. При этом, в отличие от производных бензодиазепина, афобазол не вызывает гипноседативных эффектов, не обладает миорелаксантами свойствами и не оказывает негативного влияния на функции

памяти и внимания. Кроме того, применение афобазола не сопряжено с риском формирования лекарственной зависимости, а прекращение приема этого анксиолитика не сопровождается развитием синдрома отмены, что позволяет отнести этот препарат к безрецептурным средствам. Указанные преимущества афобазола по сравнению с производными бензодиазепина (диазепам) в контексте переносимости и безопасности при сопоставимости с бензодиазепиновыми препаратами по уровню анксиолитического эффекта подтверждены результатами ряда клинических исследований с участием пациентов, страдающих генерализованным тревожным расстройством и расстройствами адаптации [15]. Столь благоприятный профиль переносимости и безопасности афобазола, дополняющий селективное анксиолитическое действие препарата, позволяет предположить, что он может быть ценным средством терапии тревожных расстройств у пациентов с соматическими заболеваниями. Такое предположение подтверждается результатами ряда исследований, в которых афобазол применялся для лечения полиморфных по клинической структуре тревожных состояний у пациентов с предменструальным синдромом [16], нейроциркуляторной дистонией [17], заболеваниями ЖКТ [18].

Афобазол в клинической практике

Терапевтический эффект афобазола начинает проявляться уже с первых дней лечения, достигая клинически значимого уровня на второй неделе терапии. При лечении тревожных расстройств в рамках нозогенных реакций, проводившемся по единому дизайну, у пациентов с различной соматической патологией (кардиологической, онкологической и дерматологической), терапевтический эффект афобазола развивался достаточно быстро: начальные признаки наблюдались уже с первых дней лечения, но клинически значимое обратное развитие симптомов началось к концу 1-й недели лечения ($p < 0,05$) с непрерывным улучшением показателей вплоть до последней (6-й) недели терапии ($p < 0,001$) [19]. Во всех 3-х группах пациентов предусматривался 42-дневный курс монотерапии афобазолом в суточной дозе 30–60 мг (стартовая доза 30 мг/сут с последующей титрацией до оптимального соотношения эффективность/переносимость). Средняя эффективная суточная доза составила 50 мг. Больные становились спокойнее, отмечали, что “справляются” с тревогой, у них отмечалось снижение амплитуды колебаний фона настроения и улучшение сна. Редукция симптомов тревоги отмечалась у всех пациентов, что подтверждалось динамикой стартового суммарного балла по шкале тревоги Гамильтона, примерно одинаковой во всех трех выборках.

В отличие от бензодиазепинов, действие которых проявляется, в основном, в снижении соматической тре-

воги, при применении афобазола отмечается не только редукция соматических эквивалентов тревоги, но и когнитивных; наблюдается легкий активирующий эффект, сопровождающийся субъективным улучшением внимания и общего уровня активности. Высокая общая эффективность лечения нашла подтверждение и в результатах оценки по шкале общего клинического впечатления — тяжесть (CGI-S) и улучшение (CGI-I).

Афобазол подтвердил свою эффективность и в другом исследовании при лечении больных, страдающих ССЗ и психическими нарушениями в виде невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (по МКБ-10 рубрики F40–F45) [20]. Препарат назначался в дозах от 30 до 60 мг в сутки (средняя 50 мг) в течение 6 недель на фоне соматотропной терапии. Оценка эффективности терапии проводилась по шкале Гамильтона для тревоги и подшкале Шкалы общего клинического впечатления (CGI). Улучшение в состоянии больных начиналось с 1-й недели терапии и нарастало к 42-му дню. При этом постепенно до полной редукции снизилась выраженность различных психических нарушений (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных).

Терапия афобазолом практически не сопровождается побочными эффектами. Те, которые редко отмечаются (головные боли и тошнота), выражены незначительно, не требуют специальной медикаментозной коррекции, отмены препарата и проходят самостоятельно. В вышеописанных исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата; полный 6-недельный курс терапии завершили подавляющее большинство пациентов — 96% [19].

Высокая степень безопасности препарата расширяет возможности его применения в такой возрастной группе, как пациенты пожилого возраста. Назначение афобазола явилось эффективным в отношении купирования тревожных расстройств, нормализации качества сна и безопасным в отношении влияния на когнитивные функции у пожилых женщин, страдающих АГ и тревожной симптоматикой [21]. Афобазол назначался в суточной дозе 20 мг/сут в течение 1,5 месяцев в дополнение к основной анти-

гипертензивной терапии. Использование анксиолитика привело к оптимизации антигипертензивной терапии и позволило более эффективно снизить параметры артериального давления.

Особо следует отметить, что препарат не вызывает седации, что позволяет пациентам сохранять привычную активность и способствует их высокой комплаентности. В связи с этим, афобазол может применяться у лиц, профессиональная деятельность которых требует сохранности функций внимания и памяти, в том числе и при вождении автомобиля [22].

Важной особенностью афобазола является отсутствие у препарата свойств, определяющих развитие синдрома “отмены” при резком прекращении лечения. Это выгодно отличает афобазол от традиционных анксиолитиков-бензодиазепинов и позволяет использовать его длительное время в соответствии со стандартами терапии генерализованной тревоги.

Несмотря на то, что афобазол уже широко применяется для лечения больных с тревожными нарушениями, изучение его продолжается. Дело в том, что экспериментальные данные позволяют предположить наличие у препарата ряда других, очень важных для клинической практики, терапевтических эффектов — нейропротекторных, антимиокардиальных, стресспротекторных, противоишемических. Такие работы уже проводятся в ведущих российских институтах.

Заключение

Таким образом, результаты серии исследований свидетельствуют о том, что афобазол является эффективным анксиолитическим средством купирования тревожных расстройств у пациентов, страдающих соматическими заболеваниями. Препарат обладает благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности. Учитывая высокую распространенность тревожных расстройств среди пациентов общемедицинской сети, представляется целесообразным рекомендовать афобазол в качестве одного из средств психофармакотерапии тревожных расстройств как в амбулаторной, так и госпитальной системе медицинской помощи пациентам с соматическими заболеваниями.

Литература

1. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология 2005;8:38-44.
2. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Психокardiология. М 2005; 778.
3. Аведисова А.С. Афобазол — безопасный препарат для лечения тревоги в общей практике // Русский медицинский журнал 2006;14(23):19-21.
4. Kubzansky LD; Kawachi I; Weiss ST; Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence // Ann. Behav. Med 1998;20(2): 47–58.
5. Kubzansky L.D., Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? // J. Psychosom Res 2000; 48(4–5):323–337.
6. Lichtman J.H., Bigger J.T., James A. Blumenthal J.A., et al. Depression and Coronary Heart Disease // Circulation 2008;118:1768-1775.
7. Frasure-Smith N, Lespérance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression // Can J Psychiatry 2006; 51: 730–737.
8. Nemeroff C.B., O'Connor C.M. Depression as a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases: emerging data and clinical perspectives // Am Heart J 2000; 140: S5-6.
9. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология 2002;4:86-91.
10. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis // J Am Coll Cardiol 2010; 56:38-46.

11. Jansky I, Ahnve S, Lundberg I, et al. Early-onset depression, anxiety and risk of subsequent coronary heart disease. 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men// J Am Coll Cardiol 2010; 56: 31-37.
12. Dimsdale JE. What does heart disease have to do with anxiety?// J Am Coll Cardiol 2010; 56: 47-48.
13. Martens EJ, de Jonge P, Na B, et al. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study// Arch Gen Psychiatry. 2010; 67:750-758.
14. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования// Кардиология 2007;3: 28-37.
15. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве// Психиатр и психофармакотер 2006; 4: 8-15.
16. Серов В.Н., Баранов И.И. Транквилизаторы в практике гинеколога // Репродуктивное здоровье женщины 2007;9:6-8.
17. Колесников В., Бурба Л., Корольчук И. и др. Клиническая эффективность Афобазола с больными с соматогенным тревожным расстройством// Неврология 2007;9(8):15-17.
18. Фирсова Л. Д. Особенности эмоциональной сферы больных в период обострения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта// Consilium medicum. – 2008. – Том 10, N 8. – С. 34-36..
19. Иванов С.В. Возможности применения современного анксиолитика афобазола в психосоматике// Психические расстройства в общей медицине. 2009;1:35-37.
20. Медведев В.Э., Троснова А.П., Добровольский А.В. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (применение афобазола)// Журнал неврологии и психиатрии 2007;7:34-38.
21. Калинина С.Ю., Жулина Н.И., Белова А.Н., Суворов А.В. Влияние анксиолитика Афобазола на эффективность лечения гипертонической болезни у пожилых женщин// Обзоры психиатрии и медицинской психологии 2009;4:60-64.
22. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик Афобазол// Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2005; 105(4): 35-40.

Поступила 12/10 – 2010

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: progosova@gnicpm.ru

[Погосова Н.В. (*контактное лицо) – д.м.н., отдел разработки клинических методов вторичной профилактики, Колтунов И.Е. – д.м.н., первый заместитель директора, Юферева Ю.М. – ст.н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].