

Влияние терапии пароксетином и гидроксизина гидрохлоридом на тревожно-депрессивные расстройства и концентрацию серотонина тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца

С.Н. Козлова^{1,2}, А.В. Голубев², Ю.С. Крылова¹,
Е.В. Шляхто^{1,2}, Н.Г. Незнанов³, Н.С. Кадышева²

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Козлова С.Н. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГМУ им. И.П. Павлова); Голубев А.В. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ им. И.П. Павлова; Крылова Ю.С. — врач-кардиолог, научный сотрудник ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Незнанов Н.Г. — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»; Кадышева Н.С. — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией гормональных исследований СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: senpolia58@yandex.ru (Козлова Светлана Николаевна).

Резюме

Цель исследования. Проведено открытое, рандомизированное, сравнительное исследование эффективности, безопасности и оценки влияния терапии пароксетином и гидроксизина гидрохлоридом на содержание серотонина тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного компонента.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 больных хронической ИБС с коморбидными смешанными тревожно-депрессивными расстройствами. Диагноз тревожно-депрессивного расстройства устанавливался по МКБ-10. В исследование включались больные, набравшие 18 и более баллов по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона. **Результаты.** В ходе лечения как гидроксизина гидрохлоридом, так и пароксетином через 4 недели наблюдалось значимое снижение баллов по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона, а через 8 недель снижение достигло 50 %. Побочные эффекты наблюдались на фоне лечения обоими препаратами и быстро проходили после их отмены. Серотонин тромбоцитов значимо снизился в ходе терапии пароксетином. **Выводы.** Установлено, что лечение и пароксетином, и гидроксизина гидрохлоридом характеризуется высокой противотревожной и антидепрессивной активностью. Лечение пароксетином характеризуется значительным снижением содержания серотонина тромбоцитов.

Ключевые слова: депрессия, тревога, ишемическая болезнь сердца, пароксетин, гидроксизина гидрохлорид.

Influence of paroxetine and hydroxyzine hydrochloride therapy on anxiety and depressive disorders and platelet serotonin level in CAD patients

S.N. Kozlova^{1,2}, A.V. Golubev², Y.S. Krylova¹,
E.V. Shlyakhto^{1,2}, N.G. Neznanov³, N.S. Kadisheva²

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

³Bekhterev St Petersburg Psychoneurological Research Institute, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: senpolia58@yandex.ru (Svetlana N. Kozlova, MD, PhD, the Senior Researcher, an Associate Professor).

Abstract

Objective. Open, comparative, randomized study of efficiency, safety and assessment of influence of paroxetine and hydroxyzine hydrochloride therapy on platelet serotonin level in patients with coronary artery disease (CAD) and comorbid anxiety-depressive disorders. **Design and methods.** We included 40 patients with chronic CAD and comorbid anxiety-depressive disorders, confirmed according to ICD-10. Patients with score more than 18 by Hamilton's scale of anxiety and depression were enrolled. **Results.** We observed significant decrease of Hamilton's scale scores after 4 weeks of treatment, and after 8 weeks of treatment the reduction reached 50 %. Side effects were registered in both groups and quickly passed after the drug withdrawal. Platelet serotonin level decreased significantly during paroxetine therapy. **Conclusion.** Treatment by paroxetine and hydroxyzine hydrochloride was associated with high anti-anxiety and anti-depressive activity. Use of paroxetine was associated with significant reduction of platelet serotonin level.

Key words: depression, anxiety, coronary artery disease, hydroxyzine hydrochloride, paroxetine.

Статья поступила в редакцию: 01.08.12. и принята к печати: 10.12.12.

Введение

Проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и аффективных расстройств тревожно-депрессивного спектра широко обсуждается в современной научной литературе. В различных исследованиях было доказано, что депрессия является независимым фактором риска для развития и прогрессии ИБС [1]. Тревога также ассоциируется с опасными сердечно-сосудистыми событиями, являясь их предиктором у больных ИБС [2]. Нередко встречаются смешанные тревожно-депрессивные расстройства. Для лечения этих нарушений используются как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), так и различные транквилизаторы, в том числе и небензодиазепиновые. При этом адекватную терапевтическую помощь получает лишь 10 % больных ИБС с коморбидными аффективными нарушениями [3]. В настоящее время число исследований, в которых изучались эффективность и безопасность лечения тревожно-депрессивных расстройств препаратами этих групп у пациентов с ИБС, невелико.

В связи с этим было проведено открытое, рандомизированное, сравнительное исследование эффективности, безопасности и оценки влияния те-

рапии пароксетином и гидроксизина гидрохлоридом на содержание серотонина тромбоцитов у больных ИБС с коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного компонента.

Материалы и методы

В исследование было включено 40 амбулаторных пациентов в возрасте от 38 до 75 лет с хронической ИБС: стенокардией напряжения II функционального класса — 22 человека, стенокардией напряжения III функционального класса — 18 человек, все больные перенесли в прошлом инфаркт миокарда. В исследование включались пациенты, получавшие стандартную терапию ИБС в течение как минимум двух предшествующих месяцев: β -блокаторы, статины, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Коморбидной патологией у участников исследования было смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F41.2), установленное согласно МКБ-10. Интенсивность аффективного расстройства определялась с помощью шкал тревоги [4] и депрессии Гамильтона [5]. В исследование включались больные, набравшие 18 баллов и более по двум шкалам Гамильтона. Все

пациенты подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

В исследование не включались пациенты с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью II–IV функционального класса, нарушением мозгового кровообращения в прошлом, инфарктом миокарда, перенесенным менее чем за 6 месяцев до начала исследования, и больные другими тяжелыми соматическими заболеваниями.

Пациенты рандомизировались на терапию пароксетином (20 человек) или гидроксизина гидрохлоридом (20 человек), с использованием таблиц случайных чисел, по методу «несимметричной монеты» [6]. Начальная доза пароксетина составила 10 мг, гидроксизина гидрохлорида — 25 мг. При необходимости на последующих визитах, проводимых с интервалом 2 недели, доза пароксетина титровалась до 20 или 40 мг, доза гидроксизина гидрохлорида — до 37,5 или 50 мг. Длительность терапии составила 8 недель. На визитах проводилось клинико-психологическое обследование с использованием шкал Гамильтона. На первом и финальном визитах больные, придя на визит натошак, сдавали кровь утром для исследования концентрации серотонина тромбоцитов. Венозная кровь отбиралась в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). После дальнейшей пробоподготовки и удаления надосадочной жидкости полученный субстрат хранили в морозильной камере при температуре -20°C в течение 4 недель. Концентрация серотонина тромбоцитов

определялась методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Labor, Diagnostika Nord (Германия) на анализаторе Uniplan (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета SPSS 15.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение величины, SD — стандартное отклонение. Статистически значимые различия между группами с непрерывными параметрами исследовались с помощью теста Манна-Уитни, а для зависимых случайных величин — теста Вилкоксона.

Результаты

По возрасту и клиническим показателям исследуемые группы больных были сопоставимы. Данные представлены в таблице 1.

Восьминедельное исследование завершили 29 человек (15 больных в группе гидроксизина гидрохлорида и 14 в группе пароксетина). На фоне лечения гидроксизина гидрохлоридом 5 пациентов прекратили исследование в течение 2–8 дней из-за следующих побочных эффектов, возможно связанных с приемом препарата: у одного больного — ухудшение памяти; у одного — раздражительность, брадикардия; у одного — потливость, слабость, головная боль; еще у одного пациента — слабость, ощущение перебоев в работе сердца. Через две недели у одного больного ухудшилось зрение, что также привело к отмене препарата.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДО ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Гидроксизина гидрохлорид (n = 20)	Пароксетин (n = 20)	p
Пол (мужчины), n	17 (85 %)	14 (70 %)	нд
Возраст, лет	$62,4 \pm 2,3$	$64,6 \pm 1,8$	нд
ИМ в прошлом, n	15 (75 %)	13 (65 %)	нд
Длительность ИБС, годы	$8,7 \pm 1,4$	$7,3 \pm 2$	нд
Гипертоническая болезнь, n	17 (85 %)	16 (80 %)	нд
Длительность гипертонической болезни, годы	$10,9 \pm 1,2$	$11,7 \pm 2,1$	нд
Шкала депрессии, баллы	$17,4 \pm 0,9$	$18,9 \pm 1,3$	нд
Шкала тревоги, баллы	$22,7 \pm 1,3$	$21,1 \pm 2$	нд
САД, мм рт. ст.	$133,3 \pm 3,2$	$134,8 \pm 2,9$	нд
ДАД, мм рт. ст.	$78,8 \pm 1,8$	$80,8 \pm 1,5$	нд
ЧСС, ударов/мин	$68,6 \pm 2,1$	$70,2 \pm 2,2$	нд

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ИМ — инфаркт миокарда; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; нд — значимых различий нет.

Досрочное прекращение терапии в группе пароксетина в течение первых дней было связано у двух больных с усилением тревожности; еще у двоих — с появлением сильной усталости, слабости; у одного пациента появились гипотония и брадикардия. Контакт с одним больным был потерян в течение первых двух недель. У одного пациента ухудшилось зрение, но это не привело к отмене исследуемого препарата.

Все нежелательные явления на фоне лечения обоими препаратами были расценены как возможно связанные с исследуемым лекарственным средством, и они быстро прошли после их отмены. По количеству нежелательных явлений значимых различий выявлено не было.

В ходе терапии гидроксизина гидрохлоридом через 4 недели уменьшились проявления тревоги (с $22,7 \pm 1,3$ до $12,3 \pm 1,2$ балла) и депрессии (с $17,4 \pm 0,9$ до $10,6 \pm 1,3$ балла по шкалам Гамильтона, $p \leq 0,01$), через 8 недель эта закономерность сохранилась, баллы снизились более чем на 50 % (до $10,3 \pm 2,2$ по шкале тревоги и до $6,3 \pm 1,5$ по шкале депрессии, $p \leq 0,01$).

На фоне лечения пароксетином отмечалась сходная динамика: через 4 недели проявления тревоги и депрессии значительно уменьшились: по шкале тревоги с $21,5 \pm 2$ до $15,7 \pm 2,1$ балла ($p < 0,01$) и по шкале депрессии с $18,9 \pm 1,3$ до 13 ± 2 балла ($p < 0,05$), через 8 недель эта закономерность сохранилась и параметры шкал снизились более чем на 50 %: по шкале тревоги — до 7 ± 2 балла, по шкале депрессии — до $4,7 \pm 1,7$ балла ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунках 1 и 2.

В рамках проведенного исследования изучена концентрация серотонина тромбоцитов, которая снизилась в ходе медикаментозного лечения, но только при терапии пароксетином содержание се-

ротонина тромбоцитов значительно уменьшилось ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 2.

Обсуждение

Таким образом, на фоне 8-недельной терапии гидроксизина гидрохлоридом и пароксетином в рамках открытого, рандомизированного, сравнительного исследования у больных ИБС с коморбидными смешанными тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного компонента, получены результаты, свидетельствующие о достаточной эффективности препаратов и отсутствии серьезных побочных явлений.

Через 8 недель терапии наблюдалась положительная динамика — 50%-е снижение по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона и в группе гидроксизина гидрохлорида, и в группе пароксетина.

Результаты как коротких, так и длительных исследований у пациентов с тревожными расстройствами показали значимую противотревожную эффективность гидроксизина гидрохлорида в суточной дозе 50 мг в сравнении с плацебо [7].

Полученные нами результаты интересны тем, что на фоне проводимой терапии гидроксизина гидрохлоридом у больных ИБС отмечалась положительная динамика не только по шкале тревоги, но и по шкале депрессии. Это можно объяснить тем, что существуют доказательства снижения серотонинергической функции как при депрессии, так и при тревоге. В частности, в литературе есть сообщения о снижении содержания серотонина в цереброспинальной жидкости у лиц с тревожными расстройствами [8] и о снижении активности серотонинового транспортера у пациентов с генерализованным тревожным расстройством [9]. Гистаминергические нейроны оказывают прямое влияние через H1 и H2 рецепторы на активность

Рисунок 1. Аффективные расстройства на фоне терапии гидроксизина гидрохлоридом

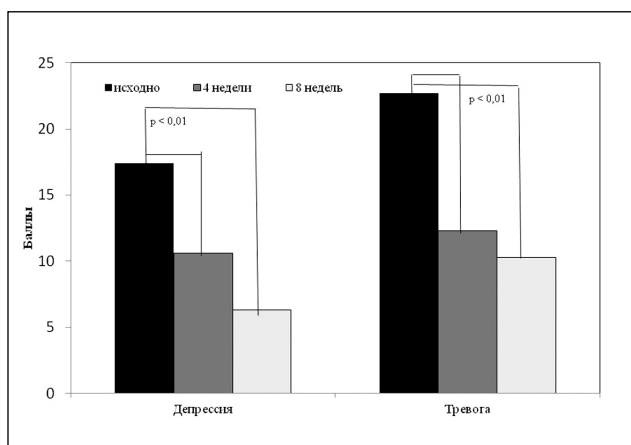


Рисунок 2. Аффективные расстройства на фоне терапии пароксетином

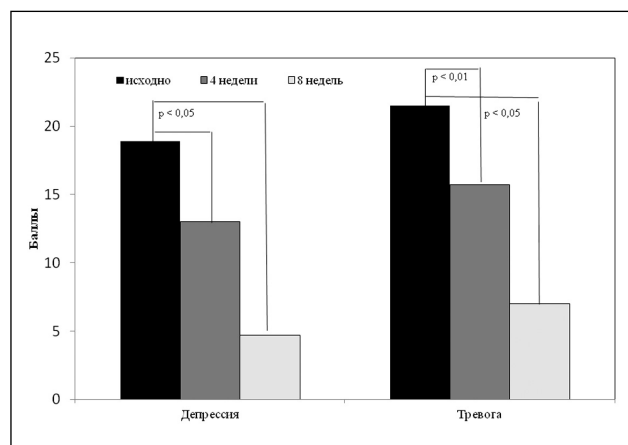


Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА ТРОМБОЦИТОВ
НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГИДРОКСИЗИНА ГИДРОХЛОРИДОМ И ПАРОКСЕТИНОМ

Параметр	Исходно	Через 8 недель	p
Гидроксизина гидрохлорид			
Серотонин тромбоцитов, пг/мл	212,3 ± 48,5	107,6 ± 53,1	нд
Пароксетин			
Серотонин тромбоцитов, пг/мл	261,8 ± 60,5	61,5 ± 28,3	0,04

Примечание: нд — нет значимых различий.

серотонинергических и норадренергических нейронов, в экспериментальных работах было показано, что H1 рецепторы могут косвенно угнетать серотонинергическую трансмиссию у мышей [10]. Также известно, что серотонинергические нейроны исходят из ядер, иннервируя кортиколимбические структуры, участвующие в проявлении тревоги [11].

Положительные результаты терапии пароксетином у больных ИБС с тревожно-депрессивными расстройствами не очень широко представлены в медицинской литературе. В сравнительном исследовании у больных ИБС с коморбидными депрессивными нарушениями, при лечении пароксетином, по сравнению с нортриптилином, была зарегистрирована 50%-ая редукция баллов по шкале депрессии Гамильтона у больных, пролеченных пароксетином [12]. Известно, что СИОЗС могут быть полезны и в отношении анксиолитического эффекта у лиц с тревожными нарушениями. Пароксетин — единственный из группы СИОЗС препарат, который использовался для лечения генерализованного тревожного расстройства. Было проведено исследование с участием 81 пациента, которые получали лечение пароксетином в сравнении с имипрамином и 2-хлордесметил-дiazепамом [13]. Получены результаты, свидетельствующие в пользу анксиолитического эффекта пароксетина, в полной мере развившегося к концу 8-й недели лечения.

Побочные эффекты, вероятно связанные с приемом препаратов, не были серьезными и быстро проходили после их отмены. При лечении пароксетином побочные эффекты в основном носили соматический характер, в частности, отмечалась слабость, ухудшение зрения, а также усиление тревожности. По данным других работ, побочными эффектами при лечении пароксетином были тошнота, головная боль, возбуждение, тревожность, астения, диарея, анорексия, головокружение, сухость во рту, тремор, потливость, запор, нарушения зрения, снижение либидо [14]. Из побочных эффектов, связанных с сердечно-сосудистой системой, у одного пациента в

нашем исследовании отмечались брадикардия и гипотония. Возможно, это было случайным совпадением. В сравнительном исследовании пароксетина и нортриптилина у больных ИБС с депрессивными нарушениями не было выявлено клинически значимых побочных эффектов в отношении влияния на ЧСС и артериальное давление [12].

В ходе терапии гидроксизина гидрохлоридом из побочных эффектов наши пациенты отметили слабость, головную боль, потливость, раздражительность, ухудшение памяти, ухудшение зрения. В плацебо-контролируемых исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности гидроксизина гидрохлорида у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, описаны следующие нежелательные явления, помешавшие участникам продолжить исследование: колит, депрессия, сонливость, ажитация, ассоциированная с различными болями, головная боль [15].

На фоне терапии пароксетином значительно снизилась концентрация серотонина тромбоцитов. Эти данные согласуются с результатами других работ, в которых было показано, что после 4 недель лечения пароксетином в дозе 20 мг у больных депрессией уровень серотонина тромбоцитов снижается на 17 % [16]. Это логично объясняется особенностями механизма действия пароксетина, в основе которого лежит нарушение обратного захвата серотонина *in vivo* и *in vitro* [17].

Заключение

Таким образом, использование и гидроксизина гидрохлорида, и пароксетина у больных ИБС с коморбидными смешанными тревожно-депрессивными расстройствами с преобладанием тревожного компонента характеризуется высокой противотревожной и антидепрессивной активностью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Терапия пароксетином, кроме этого, ассоциируется со снижением уровня серотонина тромбоцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102, № 15. — P. 1773–1779.
2. Kawachi I., Colditz G.A. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men // *Circulation*. — 1994. — Vol. 89, № 5. — P. 1992–1997.
3. Ellis J., Eagle K., Kline-Rogers E., Erickson S.R. Depressive symptoms and treatment after acute coronary syndrome // *Int. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 99, № 33. — P. 443–447.
4. Hamilton M. Hamilton anxiety scale // In: Gue W. ed. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Rev. Ed. — Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare, 1976. — P. 193–198.
5. Hamilton M. A rating for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* — 1960. — Vol. 23. — P. 56–61.
6. Efron B. Forcing a sequential experiment to be balanced // *Biometrika*. — 1971. — Vol. 58. — P. 403–417.
7. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depress. Anxiety*. — 2000. — Vol. 12, suppl. 1. — P. 2–19.
8. Brewerton T.D., Lydiard M.R., Johnson M.R. et al. CSF Serotonin: diagnostic and seasonal differences, Abstract № 358 // In: New research and abstracts of the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20–25, 1995. — Miami, Fla., 1995. — P. 151.
9. Iny L.J., Pecknold J., Suranyi-Cadotte B.E. et al. Studies of a neurochemical link between depression, anxiety and stress from [3H] imipramine and [3H] paroxetine binding in human platelets // *Biol. Psychiatry*. — 1994. — Vol. 36, № 5. — P. 281–291.
10. Brown R.E., Stevens D.R., Haas H.L. The physiology of brain histamine // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63, № 6. — P. 637–672.
11. Millan M.J. The neurobiology and control of anxious states // *Prog. Neurobiol.* — 2003. — Vol. 70, № 2. — P. 83–244.
12. Nelson J.C., Kennedy J.S., Pollock B.G. et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease // *Am. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156, № 7. — P. 1024–1028.
13. Rocca P., Fonzo V., Scotta M. et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1997. — Vol. 95, № 5. — P. 444–450.
14. Regan K.L. Depression treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for the postacute coronary syndrome population: a literature review // *J. Cardiovasc. Nurs.* — 2008. — Vol. 23, № 6. — P. 489–496.
15. Llorca P.M., Spadone C., Sol O. et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study // *J. Clin. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 63, № 11. — P. 1020–1027.
16. Figueras G., Pérez V., San Martino O. et al. Pretreatment platelet 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. Grupo de Trastornos Afectivos // *Biol. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 46, № 4. — P. 518–524.
17. Frazer A. Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62, suppl. 12. — P. 16–23.