

Современные антидепрессанты в клинической кардиологии

Н.Х. Хамидов, Н.М. Хурсанов, Н.Д. Шарифова

Кафедра внутренних болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В обзоре литературы представлены современные данные о взаимосвязи стресса, тревоги и депрессии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отмечено, что тревожно-депрессивные расстройства увеличивают в 1,5-2 раза риск развития кардиоваскулярных осложнений и внезапной сердечной смерти.

Указано, что антидепрессанты нового поколения – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и производные мелатонина лишены побочных эффектов, характерных для трициклических антидепрессантов и могут применяться для лечения больных с сердечно-сосудистой патологией коморбидной депрессией. Указанные препараты, в отличие от традиционных антидепрессантов, приемлемы для лечения коморбидных тревожно-депрессивных расстройств, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в старших возрастных группах.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, коморбидная депрессия, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Возрастание интереса к проблеме взаимосвязи тревожно-депрессивных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с широкой распространённостью этих расстройств, их социальной значимостью, неблагоприятным влиянием на трудоспособность, а также с высокой степенью их коморбидности. По данным ВОЗ, при совокупной оценке причин инвалидизации и смертности населения депрессии занимают в настоящее время четвёртое место, и по прогнозам экспертов к 2020 году они выйдут на второе, уступая лишь ИБС [1,2].

Распространённость депрессивных состояний у больных ССЗ по современным оценкам варьирует от 18 до 60% [3]. К настоящему времени опубликованы результаты целого ряда проспективных, контролируемых исследований, доказавших, что депрессия не только является самостоятельным фактором риска развития таких наиболее распространённых ССЗ, как АГ и ИБС, но и независимым предиктором их неблагоприятного прогноза и течения, включая повышенный риск внезапной и общей сердечно-сосудистой смертности [4].

Показано, что наличие лёгкой депрессии у больных ССЗ увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 60%, а большой депрессивный эпизод может привести к увеличению такой смертности в 3 раза [5].

Крупное трёхлетнее проспективное многоцентровое исследование, посвящённое изучению влияния депрессии на прогноз и течение сердечно-сосуди-

стых заболеваний – КООРДИНАТА (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца) проведено в России. Исследованы 5038 больных АГ/ИБС. Значимая тревожная симптоматика имела место у 33% больных, депрессивные расстройства – у 38% пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что наличие депрессивной, тревожной и смешанной убедительно тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с АГ/ИБС в 1,5–2 раза увеличивают риск развития кардиоваскулярных катастроф и смерти [6].

В другое крупномасштабное эпидемиологическое исследование КОМПАС (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике общесоматического профиля) включён 10541 пациент. Установлена большая распространённость расстройств депрессивного спектра (45,9%) и депрессивных состояний (23,8%) среди пациентов общемедицинской сети [7].

D.E. Bush, подробно анализируя 17 исследований, предусматривающих оценку связи между депрессией и ССЗ, установил высокую согласованность результатов этих работ, которые свидетельствовали о трёхкратном повышении смертности у больных с депрессией [8].

Первые лекарственные препараты, получившие применение в качестве специфических средств для лечения депрессии, появились в конце 50-х годов



прошлого столетия. Длительное время ингибиторы моноамин оксидазы (МАО) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) были двумя основными «типичными» группами антидепрессантов [9].

Традиционные антидепрессанты широко используются не только в психиатрии, но и для лечения ряда соматических заболеваний с коморбидной депрессией [10]. Применение указанных антидепрессантов у соматических больных было крайне ограничено из-за их кардиотоксического действия. Ряд ТЦА обладают выраженной холинолитической активностью, что затрудняет их применение при гипертрофии предстательной железы, атонии кишечника и мочевого пузыря, глаукомы, артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Такие антидепрессанты, как иналамид и другие были исключены из практики фармакотерапии из-за их высокой токсичности [11].

Нежелательные эффекты при назначении ТЦА в основном связаны с тем, что они ингибируют одновременно обратимый нейрональный захват разных нейромедиаторных аминов (норадреналин, дофамин, серотонин). По данным ряда авторов, [12] от 20 до 60% больных артериальной гипертонией прерывают лечение антидепрессантами главным образом из-за их побочных эффектов, таких как ортостатическая гипотензия, нарушение внутрисердечной проводимости, головокружение, сухость во рту, нарушение аккомодации, задержки мочеиспускания, связанных с выраженным холинолитическим эффектом ТЦА. Кроме того, отмечено неблагоприятное взаимодействие препаратов этой группы с β -адреноблокаторами, сердечными гликозидами, антиаритмическими средствами, что также ограничивает их использование у больных ССЗ [13]. Так, в исследовании H.W. Cohen и соавт. показано, что лица, получающие ТЦА, в 2 раза чаще госпитализируются с диагнозом инфаркт миокарда по сравнению с больными, которым не назначались антидепрессанты [14]. Известно и обычно учитывается в практической работе сугубо кардиотоксическое действие ТЦА. Прежде всего, это нарушение функции проводимости и возбудимости сердца с суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолой, изменение длительности интервала Q-T и её дисперсии, опасность острой сердечной недостаточности вследствие падения сократительной функции миокарда. Сообщается о возможности учащения приступов стенокардии на фоне приёма ТЦА из-за увеличения ЧСС в покое [15].

Назначение ТЦА требует индивидуального подбора дозы до появления терапевтического эффекта. Опасность их применения в общесоматической практике обусловлена тем, что диапазон между терапевтически эффективной и токсической дозами у них невелик и следовательно, требуют осторожности в подборе дозы. Нежелательные реакции при назначении ТЦА у больных старшего возраста возникают в 3 раза чаще, чем у лиц средней возрастной группы [16].

В связи с вышеизложенными обстоятельствами в последнее десятилетие средствами выбора при лечении депрессивных расстройств, особенно соматизированных, симптоматических и коморбидных вариантов, становятся антидепрессанты нового поколения – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС лишены побочных эффектов, характерных для трициклических антидепрессантов, а их собственные побочные эффекты возникают редко и, как правило, не требуют отмены препарата [17,18].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют: введение СИОЗС в значительной степени увеличивает амплитуду синоптической пластичности, способствует нормализации функции мозга, активирует нейрональную жизнедеятельность и её функционирование. Показано, что СИОЗС повышают реактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на стресс, увеличивая количество и длину апикальных дендритов пирамидных клеток, увеличивают объём гипокампа. Предполагают, что такой механизм лежит в основе возникающего противотревожного и антистрессового действия [19,20].

Представляют интерес результаты исследований применения СИОЗС у больных гипертонической болезнью [21]. Показано, что добавление этих препаратов к терапии, рекомендованной для лечения АГ, помимо коррекции психологического статуса больных, обеспечивают улучшение общего клинического состояния пациентов, переносимости терапии и стабилизации уровня АД. Длительное (6 месяцев и более) применение СИОЗС у больных с аффективными расстройствами способствует не только регрессу структурно-геометрических показателей ремоделирования левого желудочка, но и нормализации его диастолической функции. Данное обстоятельство обосновывает целесообразность применения антидепрессантов в комплексном лечении АГ [22,23].

Препараты группы СИОЗС обладают не только антидепрессивным (тимолитическим), но и противотревожным (анксиолитическим) действием, в связи с чем они эффективны при наличии у больных депрессией сопутствующей симптоматики [24].

Одним из наиболее крупных исследований в изучении о возможности снижения сердечно-сосудистой смертности при успешной терапии депрессии является ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) [25]. Результаты анализа подгруппы пациентов с депрессией, получавших терапию СИОЗС (20% от общей выборки из 1853 пациентов), выявили и статистически достоверное (42%) снижение показателя смертности. Дополнительные доказательства такой возможности были получены в другом плацебо-контролируемом исследовании SADHART [26].



По результатам целого ряда исследований СИОЗС обеспечивают эффективную терапию депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ССЗ, как в условиях кардиологического стационара, так и в амбулаторной практике [27]. При этом установлен очень благоприятный профиль переносимости и безопасности препаратов данной группы, включая нейтральность в отношении функций ССС. Применение СИОЗС не сопровождается изменениями на ЭКГ, на результатах нагрузочных проб, частоте и ритме сердечных сокращений, АД. К дополнительным преимуществам СИОЗС следует отнести и минимальный риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, включая практически все кардиотропные препараты и другие лекарственные средства, используемые в кардиологической практике [28].

В 2001 году было выполнено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью изучения эффекта СИОЗС у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда. Авторы подтвердили мнение о том, что СИОЗС способствуют восстановлению функционального состояния сердца у депрессивных больных после инфаркта миокарда [29].

СИОЗС имеют значимое преимущество перед плацебо в отношении купирования постинсультной депрессии, а также снижают АД и тахикардию. При этом препараты данной группы значительно улучшают когнитивные функции пациентов [30].

Приём СИОЗС у кардиологических больных с депрессией оправдан с экономической точки зрения: такое лечение в течение 6 месяцев после ИМ сокращает прямые затраты на 10-15%, несмотря на дополнительные затраты на приобретение антидепрессанта [31].

При сравнительном исследовании различных препаратов СИОЗС установлено, что они не удлиняют интервал Q-T у пациентов с патологией ССС и не вызывают смерть при передозировке.

Немаловажно, СИОЗС, в отличие от ТЦА, могут применяться для лечения ССЗ у лиц старших возрастов благодаря отсутствию седативного эффекта, ортостатической гипотонии и других побочных реакций.

Шангина О.А. и Костин В.И. сообщают об эффективности препаратов СИОЗС у пациентов пожилого возраста с коморбидной депрессией на фоне сердечно-сосудистой патологии [32]. Авторы отмечают, что включение СИОЗС в традиционные схемы антиангинальной и гипотензивной терапии у больных пожилого возраста с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и коморбидной депрессией приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов.

По данным Смулевич А.Б. современные антидепрессанты сравнимы с традиционными ТЦА по эффективности и характеризуются минимальными побочными эффектами [33].

Многочисленные исследования, проведённые у пациентов с АГ, показали высокую эффективность, хорошую переносимость СИОЗС, сбалансированный характер действия препаратов на симптомы депрессии и тревоги при отсутствии седативного эффекта и ортостатической гипотонии [34].

В терапевтической части программы КОМПАС (1189 больных) приведены результаты 6-недельной терапии СИОЗС у пациентов старше 70 лет, которая привела к существенному улучшению психического состояния больных с ССЗ. Суммарный балл CED-D, отражающий степень тяжести депрессивного синдрома, на фоне лечения больных АГ снизился на 41,8%, ИБС – на 38,5%, ХСН – на 36,1%. Полная редукция депрессивной симптоматики (снижение суммарного балла CED-D до 18 и меньше) имела место у 64,8% больных АГ, 58,3% – больных ИБС и 53,9% – больных ХСН [35, 36].

В настоящее время наметилось продвижение в создании принципиально новых антидепрессантов с альтернативным механизмом действия. Новая цель: мелатонинергические рецепторы и мелатонин с его ключевой ролью в синхронизации циркадных циклов, которые нарушаются в состоянии депрессии [37].

Первый не моноаминергический антидепрессант вальдоксан (тиманакс) был предложен в 2009 г. Считается что, по механизму действия депрессия ассоциируется с изменением суточного ритма выделения мелатонина. При депрессии мелатонина выделяется меньше, а повышение уровня циркулирующего мелатонина в организме коррелирует с эффективным лечением определёнными антидепрессантами. Само по себе назначение мелатонина неэффективно при большой депрессии, хотя им можно улучшить сон, поэтому именно воздействие на мелатонинергические механизмы в целом является терапевтической стратегией при депрессии. В течение года терапия вальдоксаном гарантирует отсутствие рецидива у 8 из 10 пациентов, обеспечивая мощную антидепрессивную эффективность при депрессии любой степени тяжести не психотического уровня [38].

Особо эффективным для лечения депрессии является и другой представитель из этой группы – агомелатин. Препарат синхронизировал циркадные циклы у животных и добровольцев, блокировал рецепторы 5-HT_{2C} в ЦНС, которые играют ведущую роль в контроле настроения, качестве сна и в ответе на стресс. Его антидепрессивное действие поддерживалось активацией рецепторов MT₁ и/или MT₂ (также участвуют в контроле настроения) в гиппокампе. При



лечении даже большой депрессии было выявлено, что агомелатин в дозе 25 мг, назначенный в вечернее время, является самым эффективным. При оценке лечения уровень депрессии редуцировался более чем на 50%. Кроме того, агомелатин ослаблял тревожную симптоматику [39]. В настоящее время всё больший интерес вызывают последние результаты исследований по лечению агомелатином и вальдоксаном больных с ССЗ и сопутствующей депрессией [40].

Анализ литературы свидетельствует об эффективности применения СИОЗС и производных мелатонина в лечении коморбидных тревожно-депрессивных расстройств у больных ССЗ в среднем возрасте. Однако влияние их на функциональные параметры миокарда нуждается в более глубоком изучении, особенно у лиц старших возрастов. Указанные обстоятельства диктуют целесообразность дальнейшего и более глубокого изучения данного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glassman A.H. Depression and cardiovascular comorbidity / A.H.Glassman // *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9: 9-17
2. Оганов Р.Г. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Р.Г.Оганов [и др.] // *Кардиология.* - 2011. - №2. - С. 59-66
3. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях / Ю.А.Васюк, Т.В.Довженко, Е.Л.Школьник, Е.Н.Ющук. М.: Анахарсис. - 2006. - 58с.
4. Терешенко С.Н. Депрессия после инфаркта миокарда: угроза или гибель? / С.Н.Терешенко [и др.] // *Кардиология.* - 2009. - №8. - С.93-96
5. Оганов Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г.Оганов, Г.Я.Масленникова // *Проф. Мед.* - 2009. - №6. - С.3-7
6. Чазов Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е.И.Чазов [и др.] // *Кардиология.* - 2007. - №10. - С. 24-30
7. Оганов Р.Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике / Р.Г.Оганов [и др.] // *Результаты программы КОМПАС/ Кардиология.* - 2004. - №1. - С.48-54
8. Bush D.E. Post-Myocardial Infarction Depression / D.E.Bush. US Department of Health and Human Services. - 2005. - 123p.
9. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации. Раздел 2. Заболеваемость населения // *Здравоохран. Рос. Фед.* - 2000. - №4. - С.3-15
10. Горячкина К. Некоторые клинические и фармакологические аспекты лечения депрессии в кардиологической медицинской практике / К.Горячкина [и др.] // *«Фарминдекс-Практик».* - 2005. - № 9. - С.30-35
11. Ларина В.Н. Тревожно-депрессивные состояние у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В.Н.Ларина, Б.Я.Брат // *Кардиология.* - 2012. - №10. - С.26-33
12. Иванов С.В. Депрессия и сердечно-сосудистая патология / С.В.Иванов // *Кардиология.* - 2010. - №8. - С. 115-120
13. Lichtman J.H. Depression and Coronary Heart Disease / J.H. Lichtman [et al.] // *Circulation.* - 2008. - №118. - P.1768-1775
14. Cohen H.W. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents / H.W.Cohen, G. Gibson, M.H.Alderman // *Am. J. Med.* - 2000. - №108. - P.2-8
15. Patients with CHF and depression have greater risk of mortality and morbidity than patients without depression / W.Jiang, V.Hasselblad, R.R.Krishnan, C.M.O'Connor // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - №39. - P.919-921
16. Van Melle J.P. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction / J.P.van Melle [et al.] // *Br. J. Psychiatr.* - 2007. - №190. - P.460-466
17. Оганов Р.Г. Депрессия в общей практике: проблемы и решения / Р.Г.Оганов. - М. - 2004. - С.1-3
18. Погосова Г.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние, проблемы и подходы к лечению / Г.В.Погосова // *Кардиология.* - 2004. - №1. - С.88-92
19. Салимова Н.Р. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Н.Р.Салимова, А.И.Ходжаев // *Центральноазиатский медицинский журнал для практикующих врачей.* - 2003. - №3. - С.14-16
20. Соболева Г.Н. Влияние депрессивного состояния на показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и коррекция выявленных нарушений с помощью терапии антидепрессантом тианептином / Г.Н.Соболева [и др.] // *Кардиология.* - 2006. - №11. - С. 4-6
21. Васюк Ю.А. Современные антидепрессанты в комплексном лечении больных с артериальной гипертензией с сопутствующими аффективными расстройствами / Ю.А.Васюк [и др.] // *Кардиология.* - 2004. - №8. - С.72-79



22. Иванова Н.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии / Н.В.Иванова [и др.]// Кардиология. - 2007. - №3. - С.6-9
23. Bondy B. Common genetic factors for depression and cardiovascular disease / B.Bondy // Dialogues Clin. Neurosci. - 2007. - №9. - P.19-28
24. Довженко Т.В. Клиническая картина и лечение расстройств депрессивного спектра у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями /Т.В.Довженко [и др.]// Тер. архив. - 2009. - №12. - С.30-34
25. Berkman L.F. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial/ L.F.Berkman [et al.] // JAMA. - 2003. - V.289. - P. 3106-3116
26. Serebruany V. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy / V.Serebruany, A.Glassman, A.Malinin // Circulation. - 2003. - V.108. - P. 939-944
27. Чазов Е.И. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И.Чазов [и др.]// Кардиология. - 2007. - №3. - С.28-37
28. Клиническая эффективность циталопрама у больных артериальной гипертонией с коморбидной депрессией / Г.В.Погосова, О.А.Гудкова, Ю.М.Юферева, Е.А.Тихомирова // Кардиология. - 2004. - №10. - С. 49-53
29. Васюк Ю.А. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии / Ю.А.Васюк [и др.]. 2-е изд. - М.: Анахарсис. - 2009. - 199с.
30. Качковский М.А. Лечение депрессии у больных инфарктом миокарда тианептином / М.А.Качковский, Н.Н.Крюков // Кардиология. - 2006. - №5. - С. 21-26
31. Carney R.M. Does treating depression improve survival after acute coronary syndrome?: invited commentary on effects of antidepressant treatment following myocardial infarction / R.M.Carney // Br. J. Psychiatr. - 2007. - V. 190. - P. 467-468
32. Шангина Ю.А. Опыт применения различных антидепрессантов в геронтологической практике / Ю.А.Шангина, В.И.Костин // Клин. медицина. - 2006. - №9. - С.57-61
33. Смулевич А.Б. Депрессия в общей медицине / А.Б.Смулевич. - М. - 2000. - С.65-72
34. Козлова О.А. Патогенетическая взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств, вариабельности сердечного ритма сердца и циркадных колебаний артериального давления у больных гипертонической болезнью: автореф. дис... канд. мед. наук / О.А.Козлова. - Чита. - 2003. - 25с.
35. Оганов Р.Г. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике / Р.Г.Оганов [и др.]// Результаты программы КОМПАС. Кардиология. - 2004. - №1. - С.48-54
36. Monster T.B. Antidepressants and risk of first-time hospitalization for myocardial infarction: a population-based case-control study / T.B.Monster [et al.]// Am. J. Med. - 2004. - V.117. - P.732-737
37. De Bodiant Chr. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development / Chr.De Bodiant [et al.]//. Nature Rev. Drug Discovery. - 2010. - V.9. - P. 628-642
38. Kasper S. Superior efficacy results Valdoxan versus main current SSRI/SNRI antidepressants in a pooled analysis / S.Kasper, A.Hale, P.Lemoine// Data presented at 22nd ECNP Congress, 12-16 September 2009. Istanbul, Turkey. Eur. Neuropsychopharmacol. - 2009. - V.19. - P.192
39. Stahl S.M. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized placebo-controlled trial / S.M.Stahl [et al.]// J. Clin. Psychiatry. - 2010. - №71 (5). - V. 616-626. - P.8-642
40. Медведев В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Э.Медведев// Психиатр. и психофармакотер. - 2010. - №3. - С. 19-23



Summary

Modern antidepressants in clinical cardiology

N.H. Khamidov, N.M. Khursanov, N.D. Sharifova

Chair of Internal Medicine №2 Avicenna TSMU

In reviewing of literature the modern data on relationship of stress, anxiety and depression with cardiovascular disease are presented. Noted that anxiety and depressive disorders increased by 1.5-2 times the risk of developing cardiovascular disease and sudden cardiac death.

Pointed that new generation of antidepressants - selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and derivatives of melatonin have no side effects typical of tricyclic antidepressants and may be used to treat patients with cardiovascular disease comorbid depression. Also important that these drugs, in contrast to conventional antidepressant suitable for the treatment of comorbid anxiety and depressive disorders in patients with cardiovascular disease in older age groups.

Key words: cardiovascular disease, comorbid depression, antidepressants

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Хамидов Набиджон Хамидович – профессор кафедры внутренних болезней №2 ТГМУ; Таджикистан, г.Душанбе, пр.Рудаки, 139
E-mail: nilu505@mail.ru