

ПРИМЕНЕНИЕ ТИАНЕПТИНА ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.А. Кулик, О.И. Серикова, Н.И. Яблучанский

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, качество жизни, психометрические шкалы, тианептин.

Среди психических расстройств, наблюдаемых у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), депрессивные состояния относятся к наиболее распространенным. По данным разных авторов [5, 9, 10], от 5 до 44% больных, находящихся в стационаре по поводу ИБС, страдают аффективными (депрессивными) расстройствами, причем коморбидность такого состояния с ИБС рассматривается как неблагоприятный фактор, негативно влияющий на проявления и даже исход соматической патологии. В частности, признаки психопатологически завершенной депрессии, возникшие при ИБС после острого инфаркта миокарда, имеют особую значимость и приравниваются к таким прогностическим в отношении летального исхода факторам, как степень недостаточности кровообращения и коронарные катастрофы в анамнезе [5].

Лечение формирующихся при ИБС депрессивных состояний — сложная проблема. Назначение в таких случаях транквилизаторов (производных бензодиазепина), которые, как правило, хорошо переносят пациенты с рассматриваемыми соматическими заболеваниями, оправдано лишь при непродолжительных и легких депрессивных состояниях. В структуре депрессивных состояний, коморбидных ИБС (вне зависимости от их нозологической квалификации), преобладают тревожные и соматовегетативные нарушения. На первый план в клинической картине наряду с проявлениями депрессии выдвигаются тревожно-ипохондрические расстройства, представленные нозофобической симптоматикой (страхи смерти, новых проявлений телесного неблагополучия, сосудистой катастрофы, необратимой инвалидизации). Данные о клинических особенностях депрессий, коморбидных ИБС, побочных эффектах трициклических антидепрессантов (ТЦАД), их неблагоприятном взаимодействии с кардиотропными препаратами определяют актуальность разработки и внедрения новых антидепрессантов.

Традиционная фармакотерапия депрессий у пациентов кардиологического профиля с использованием ТЦАД зачастую не дает терапевтического эффекта [1, 5, 12] из-за побочных действий в отношении сердечно-сосудистой системы (ортостатическая гипотензия, аритмогенный эффект и нарушения проводимости сердца), достаточно часто наблюдающихся взаимодействий с кардиотропными препаратами [10, 11], а также клинических особенностей самих коморбидных депрессий, обуславливающих высокую чувствительность пациентов даже к незначительному усугублению телесного дискомфорта. В отличие от ТЦАД, тианептин воздействует на серотонинергические рецепторы селективно, не внося изменений в метаболизм других нейротрансмиттеров, и соответственно не имеет выраженных побочных эффектов, нарушающих деятельность сердечно-сосудистой системы. В ряде клинических испытаний [3, 8] достоверно подтверждена эффективность тианептина при тревожных и соматизированных депрессиях у больных среднего, инволюционного и старческого возраста (депрессивные эпизоды и рекуррентные депрессии, не достигающие уровня меланхолических аффективных расстройств, дистимические состояния). Приводятся отдельные указания о применении препарата при депрессивных состояниях с сердечно-сосудистой патологией (артериальная гипертензия, хроническая ИБС) [4].

Влияние тианептина на клинические, инструментальные и лабораторные показатели при лечении тревожно-депрессивных состояний у больных с хронической ИБС ранее специально не было исследовано.

Цель работы — изучение динамики клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с болевой формой хронической ИБС и коморбидной депрессией на этапах стандартной терапии без и с применением тианептина для разработки предложений по повышению ее эффективности.

Работа выполнена в рамках научного исследования «Функциональные пробы и интерпретация исследований variability сердечного ритма» МОН Украины, № госрегистрации 010U003327 и межотраслевой комплексной программы «Здоровье нации», «Научно обосновать дифференциально-диагностические критерии депрессивных расстройств у больных, находящихся на лечении в общесоматических стационарах и разработать принципы их терапии», шифр НИР ПР ЗН.1.03; № госрегистрации НИР 0103U001309.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В стационарных условиях обследован 21 пациент (9 мужчин и 12 женщин) с болевой формой хронической ИБС I—III функциональных классов (ФК) (по критериям Украинского общества кардиологов) и депрессивными расстройствами (по критериям МКБ-10) в возрасте ($51,1 \pm 6,1$) года ($M \pm sd$) (от 33 до 59 лет). I ФК стенокардии отмечен у 2 пациентов, II ФК — у 8 и III ФК — у 11. Сердечная недостаточность (СН) I—III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) диагностирована у 20 больных: I ФК СН обнаружен в 2 случаях, II ФК — в 11 и III ФК — в 7. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 20 пациентов: мягкая — у 2, средней степени — у 11 и тяжелой — у 7.

Оценивали уровень депрессии и тревоги, качество жизни (КЖ) и клинический статус больных. Диагноз ИБС верифицировали на основе биохимических методов, данных ЭКГ, велоэргометрии; диагноз АГ — на основании данных контроля артериального давления (АД). В основу постановки диагноза были положены рекомендации Украинского общества кардиологов.

Психоэмоциональную сферу оценивали при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [13], шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) [7]. Общее самочувствие исследовали по Шкале визуальных аналогов (VAS).

КЖ определяли по общему индексу КЖ (ОИКЖ) с помощью шкалы Ferrans & Powers [6], включающего оценку психологического, социального, экономического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

ФК стенокардии оценивали по критериям Украинского общества кардиологов (ССС), ФК СН — по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) измеряли по методу Короткова. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали хронометрическим методом.

ЭхоКГ исследование проводили на ультразвуковом сканере «SIM 5000 plus» (Italia) с определением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) изучали на компьютерном кардиографе «Cardiolab 2000» (ХАИ Медика) для определения общей мощности (TP) и мощностей субдоменов очень низкой (VLF), низкой (LF), высокой частот (HF) и симпатовагального баланса (LF/HF) [2].

Из показателей липидного спектра исследовали общий холестерин крови (ОХ) и уровень ЛПНП колориметрическим методом.

Для определения эффективности тианептина при депрессивных расстройствах у пациентов с хронической ИБС исследование было разделено на два этапа. На обоих из них больным назначали стандартную терапию при хронической ИБС в соответствии с рекомендациями Украинского кардиологического общества: применяли ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы (если не было противопоказаний), ингибиторы АПФ, статины, антагонисты кальция или нитраты пролонгированного действия. Первый этап длился 12 месяцев. На втором — к стандартной терапии добавляли тианептин по 12,5 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней. Регистрировали клинические, инструментальные и лабораторные показатели пять раз — до начала терапии, на первом этапе — спустя 3 недели, 12 месяцев, на втором этапе терапии — до начала лечения тианептином и спустя 4 недели его применения.

Статистический анализ производили при помощи программных пакетов Excel 2002 и Statistica 6.0. Применяли параметрические критерии с определением среднего значения (M) и его стандартного отклонения (sd). Показатели, полученные спустя 4 недели после присоединения к стандартной терапии тианептина, сравнивали с результатами до начала, спустя 3 недели, 12 месяцев стандартной терапии и перед назначением тианептина; достоверность различий оценивалась при помощи непараметрической статистики, критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинических, психометрических и инструментальных показателей на этапах терапии представлены в таблице.

Исходно наблюдались низкие уровни ОИКЖ, VAS и показатели ВСР с высокими показателями тревоги и депрессии по шкалам HDRS и HADS. На первом этапе после лечения отмечалось достоверное повышение показателей ВСР; достоверное снижение САД. Улучшение ОИКЖ, баллов VAS и ФВЛЖ, снижение уровня депрессии и тревоги, ЧСС, ДАД, значения LF/HF, уровней ОХ и ЛПНП оказалось недостоверным. При этом ОИКЖ, показатели общего самочувствия по шкале VAS и ВСР оставались сниженными, а уровень депрессии по шкалам HDRS и HADS — диагностически высоким. Подобная динамика сохранялась и к исходу 1 года.

На втором этапе при добавлении тианептина удалось добиться дальнейшего повышения КЖ, улучшения общего самочувствия, снижения уровня депрессии. Клинически это проявлялось уменьшением выраженности депрессии, повышением общего фона настроения. Отмечалась редукция тревожно-ипохондрических проявлений и соматизированных симптомов. Также наблюдалось

Таблиця. **Качество жизни, психометрические, инструментальные и лабораторные показатели на этапах исследования (M ± sd)**

Показатель	Этап исследования				
	I — стандартная терапия ИБС			II — присоединение тианептина	
	Исходно	3 нед	1 год	Исходно	4 нед
ОИКЖ, баллы	13,7 ± 3,1 ⁴	14,8 ± 2,9 ⁴	15,5 ± 3,5 ⁴	15,9 ± 3,1 ⁴	22,1 ± 3,6 ^{1,2,3}
Психометрические шкалы					
HDRS, баллы	12,3 ± 3,9 ⁴	11,2 ± 3,7 ⁴	11,1 ± 3,4 ⁴	11,0 ± 3,2 ⁴	3,2 ± 1,5 ^{1,2,3}
HADS, Д-баллы	8,4 ± 3,4 ⁴	8,1 ± 2,8 ⁴	7,5 ± 2,3 ⁴	7,3 ± 2,7 ⁴	3,4 ± 1,2 ^{1,2,3}
HADS, Т-баллы	5,1 ± 2,1 ^{3,4}	4,6 ± 1,7	2,8 ± 1,4 ¹	2,7 ± 1,6 ¹	2,1 ± 0,7 ^{1,2}
VAS, баллы	3,9 ± 1,8	4,5 ± 1,2	5,1 ± 1,6	5,2 ± 1,7 ¹	6,3 ± 1,7 ^{1,2}
ЧСС, уд./мин	82,7 ± 12,1	76,4 ± 13,2	75,9 ± 12,6	74,8 ± 11,4	72,1 ± 8,7
САД, мм рт. ст.	157 ± 14 ⁴	146 ± 12 ¹	134 ± 13 ¹	132 ± 12 ¹	126 ± 19 ¹
ДАД, мм рт. ст.	98 ± 12	92 ± 11,4	91 ± 14	90 ± 12,3	85 ± 13
TP BCP, мс ²	759 ± 166 ⁴	767 ± 189	981 ± 219	1066 ± 231 ¹	1278 ± 253 ^{1,2}
VLF, мс ²	442 ± 104 ⁴	474 ± 126	597 ± 114	633 ± 149 ¹	654 ± 113,7 ^{1,2}
LF, мс ²	249 ± 56 ⁴	287 ± 52	306 ± 68	335 ± 75	456 ± 103 ^{1,2}
HF, мс ²	65 ± 23,4 ⁴	76 ± 35,1	84 ± 29,7	98 ± 34	159 ± 68,7 ^{1,2}
LF/HF	4,1 ± 1,3	3,9 ± 1,1	3,8 ± 1,0	3,7 ± 1,1	2,9 ± 1,2
ФВЛЖ, %	59,3 ± 11	60,7 ± 10,6	61,2 ± 10,6	61,8 ± 8,9	63,1 ± 9,7
ОХ, ммоль/л	5,7 ± 0,6	5,1 ± 0,71	4,9 ± 0,43	4,9 ± 0,35	4,8 ± 0,4
ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,4	3,2 ± 0,23	2,8 ± 0,23	2,8 ± 0,34	2,7 ± 0,41

Примечание. ¹ Различия достоверны с исходными данными;

² различия достоверны с данными на 3-й неделе первого этапа лечения;

³ различия достоверны с данными после 12 месяцев;

⁴ различия достоверны с данными на 4-й неделе применения тианептина.

достоверное повышение показателей BCP: LF и HF, недостоверное увеличение TP и VLF спектра BCP, ФВЛЖ, недостоверное снижение ЧСС, ДАД, симпатовагального баланса, уровней ОХ и ЛПНП.

Полученные данные о терапевтической эффективности и отсутствии побочных явлений тианептина соответствуют данным [3, 4, 8] о достаточно высокой антидепрессивной активности препарата при тревожных депрессиях и редких осложнениях при его применении. Результаты настоящего исследования подтверждают системное действие тианептина, что проявляется не только в устранении симптомов депрессии, дополнительном дальнейшем повышении качества жизни пациентов, но и улучшении функциональных показателей. Изученный антидепрессант хорошо переносят пациенты с ИБС, он не вызывает ортостатической гипотензии. Результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения ти-

анептина в лечении тревожно-депрессивных состояний при ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Применение тианептина у пациентов с хронической ИБС позволяет добиться редукции тревожно-депрессивного синдрома.

2. Использование тианептина приводит к улучшению общего самочувствия, повышению качества жизни, нормализации ряда клинических показателей.

3. Подтверждена безопасность препарата в стандартной среднетерапевтической дозе, применяемая для лечения легкого и умеренного депрессивного эпизода при ИБС и отсутствие клинически значимого взаимодействия с кардиологическими медикаментозными средствами, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в кардиологических стационарах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. Депрессии при соматических заболеваниях (диагностика и лечение) // Рус. мед. журн.— 1996.— № 1.— С. 4—10.
2. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека.— Х.: Основа, 2000.— 87 с.
3. Chaby L., Grinsztejn A., Weitzmann J.J. et al. Anxiety-related and depressive disorders in women during the premenopausal and menopausal period. Study of the efficacy and acceptability of tianeptine versus maprotiline // *Press Med.*— 1993.— N 22.— P. 1133—1138.
4. Chapuy P., Grinsztejn A., Weitzman J.J. et al. Depression in the elderly: 1-year open study of tianeptine in 140 elderly patients with depression // *Press Med.*— 1991.— N 37.— P. 1844—1852.
5. Evans D.L., Straab J., Ward H et al. Depression in the medically ill: management considerations // *Depression and Anxiety.*— 1996/1997.— Vol. 4.— P. 199—208.
6. Ferrans C.E., Powers M.J. Quality of life index: development and psychometric properties // *Advances in Nursing Science.*— 1985.— N 8 (1).— P. 15—24.
7. Hamilton M. A rating scale for depression // *J Neural Neurosurg. Psychiatry.*— 1960.— N 23.— P. 56—62.
8. Invernizzi G., Aguglia E., Bertolino A. et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline // *Neuropsychobiology.*— 1994.— 30.— P. 85—93.
9. Koenig H.G., Meador K.G., Cohen H.J. et al. Depression in elderly hospitalized patients with medical illness // *Arch. Intern. Med.*— 1988.— № 148.— P. 1929—1936.
10. Mayou R., Hawton K. Psychiatric disorder in the General Hospital // *Br. J. Psychiatry.*— 1986.— N 149.— P. 172—190.
11. Mets T.F. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. *Drugs Aging.*— 1995.— N 6.— P. 219—228.
12. Stoudemire A., Moran M.G., Fogel B.S. Psychotropic drug use in the medically ill: Part I // *Psychosomatics.*— 1990.— N 31.— P. 377—391.
13. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica.*— 1983.— N 67.— P. 361—370.

ЗАСТОСУВАННЯ ТІАНЕПТИНУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О.Л. Кулик, О.І. Серікова, М.І. Яблучанський

Вивчено клінічні, інструментальні і лабораторні показники в 21 пацієнта з больовою формою хронічної ІХС та коморбідною депресією на етапах стандартної терапії. На першому етапі застосовано лише стандартну терапію при ІХС, на другому — до неї додано тіанептин у середньотерапевтичній дозі, що використовують для лікування легкого й помірного депресивного епізоду. Показники реєстрували до початку терапії, через 3 тиж, 12 міс першого етапу лікування, до початку другого етапу й через 4 тиж після його завершення. Спостерігалось достовірне підвищення TP й VLF показників варіабельності серцевого ритму (ВС9), достовірно знизився САТ. З приєднанням тіанептину зареєстровано достовірне підвищення загального індексу якості життя, поліпшення самопочуття, зменшення рівня депресії. Спостерігалось достовірне збільшення показників ВСР: VLF, LF та HF, недостовірне підвищення TP спектра ВСР, ФВЛЖ, а також зниження ЧСС, ДАТ, симпатовагального балансу, рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Результати дослідження дають підстави рекомендувати тіанептин для лікування тривожно-депресивних станів у пацієнтів з ІХС.

TIANEPTINE APPLICATION FOR THERAPY OF THE DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

A.L. Kulik, O.I. Serikova, N.I. Yabluchanskiy

The study of clinical, instrumental and laboratory indexes in patients with painful form of chronic IHD and comorbid depression on the stages of standard therapy was conducted. The study was divided in two stages — on the first only the standard therapy of IHD was used; on the second stage tianeptine in a standard dose was added to standard therapy. Registration of indexes was conducted in the beginning of therapy, after 3 weeks, 12 months of the first stage of therapy, in the beginning and after 1 month of the second stage of therapy. On the first stage the significant increase of the total power of HRV due to VLF increase, reliable decreasing of SAP were marked. The increasing of QoL indexes, VAS, LF, HF, decreasing of depression and anxiety levels, HR, DAP, LF/HF values appeared to be not significant. On the second stage the addition of tianeptine resulted in significant increase of QoL indexes, common state of health and decrease of depression levels were registered. The significant increase of the HRV indexes was observed as well: VLF, LF and HF, insignificant increase of the TP, insignificant decrease of HR, DAP, sympathetic-vagal balance. The results obtained in the study give the rationale to recommend tianeptine for depressions treatment in patients with IHD.