

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЕРВАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ ПУЛЬС

В. Медведев, кандидат медицинских наук
РУДН, Москва
E-mail: melkorcard@mail.ru

Выполнение национальной обсервационной мультицентровой программы ПУЛЬС доказало высокую терапевтическую эффективность и переносимость Вальдоксана (агомелатин) в стандартных дозах при лечении легких и умеренных депрессивных расстройств в кардиологической практике. На фоне комбинированной терапии основные гемодинамические показатели улучшаются или остаются стабильными.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, агомелатин.

Актуальность проблемы терапии депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) определяется нарастающей распространенностью аффективных расстройств среди пациентов кардиолога. По статистике депрессия среди пациентов терапевтических стационаров выявляется чаще, чем в популяции [9]. В крупных отечественных эпидемиологических исследованиях обнаружено, что у каждого 4-го пациента терапевта, кардиолога, невролога имеется клинически выраженная депрессия и он нуждается в терапии антидепрессантами [4, 9, 13].

Психофармакотерапия депрессии у больных ССЗ осуществляется с использованием различных групп тимолептических препаратов [8]. При этом затруднения, отмечающиеся при назначении антидепрессантов, связаны с неблагоприятным влиянием многих препаратов на гемодинамические показатели, их взаимодействием с кардиотропными веществами и зачастую с возрастным снижением активности цитохромов, определяющих метаболизм лекарственных препаратов. Соответственно, при терапевтических мероприятиях у рассматриваемого контингента больных на 1-й план выдвигаются характеристики антидепрессивного препарата, связанные с его переносимостью и безопасностью.

Согласно результатам многочисленных исследований [2, 5, 13], особый интерес вызывает возможность использования для лечения депрессий у пациентов с различными заболеваниями антидепрессанта Вальдоксана (агомелатин). В неврологической, онкологической и психиатрической практике Вальдоксан зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат с широким профилем действия и хорошей переносимостью [1, 3, 6, 10–12, 14].

Целью национальной обсервационной мультицентровой программы ПУЛЬС были получение и уточнение дополнительных данных о терапевтической эффективности и переносимости Вальдоксана (агомелатин) в стандартных дозах при лечении легких и умеренных депрессивных расстройств в кардиологической практике в РФ.

В исследование **включали** пациентов того и другого пола в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих ССЗ, набравших не менее 11 баллов по подшкале депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и с диагностированным по критериям МКБ-10 депрессивным эпизодом легкой или среднетяжелой степени без психотических симптомов, суицидальных мыслей и намерений и сезонных изменений состояния. Для женщин с сохраненной детородной функцией облигатным условием участия в программе являлось применение адекватных медицинских средств контрацепции. Все больные давали письменное согласие на участие в обсервационном исследовании.

Не включали в исследование пациентов, наблюдавшихся у психиатра и (или) принимавших любые психотропные препараты, с алкоголизмом или наркоманией в анамнезе, установленной ранее индивидуальной непереносимостью агомелатина или неудовлетворительным эффектом Вальдоксана при применении в адекватной дозе (не менее 25 мг/сут) и приеме соответствующей длительности (не менее 4 нед) в анамнезе, с тяжелыми соматическими заболеваниями, включая онкологические, гепатологические или неврологические в стадии декомпенсации, при приеме препаратов – ингибиторов цитохрома CYP1A2 (ципрофлоксацин), в случае беременности или кормления грудью, лактазной недостаточности, галактоземии, глюкозогалактозной мальабсорбции.

Лечение депрессии продолжалось 12 нед; в этот период пациента осматривал врач во время 4 обязательных визитов (В) при включении в исследование (В1), через 3 (В2), 6 (В3) и 12 нед (В4) терапии.

Для оценки состояния пациентов при каждом осмотре использовали различные психометрические инструменты: HADS, шкала общего клинического впечатления для оценки врачом тяжести (CGI-S) и изменения (CGI-I) состояния пациента, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), подшкала реактивной тревожности шкалы тревоги Спилбергера–Ханина, индекс ипохондрии Whitley, опросник качества жизни SF-36.

Безопасность терапии оценивали по спонтанным жалобам пациентов и динамике основных соматических показателей. Стандартизированное рутинное соматическое обследование включало, среди прочего, биохимический анализ крови, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), массы тела. Полученные результаты обработаны статистически с помощью специализированной компьютерной программы.

В программе, проводившейся в октябре 2012 г., участвовали 293 врача из 46 регионов России; были отобраны 896 пациентов. Преждевременно из исследования выбыли 20 (2,2%) больных. Социодемографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что при ССЗ депрессия легкой или среднетяжелой степени развивается преимущественно у работающих женщин с высшим образованием в возрасте старше 50 лет (средний возраст включенных в исследование пациентов – 51,4±9,9 года), состоящих в браке.

Помимо основных ССЗ, у части пациентов отмечалась хроническая компенсированная патология других систем и органов (табл. 2).

Перечень наиболее часто назначаемых соматотропных препаратов, которые принимали >5% пациентов, приведен в табл. 3.

В выборке преобладали пациенты с депрессией средней тяжести – 538 (60%); у остальных был диагностирован депрессивный эпизод легкой степени – 358 (40%) пациентов.

Среди симптомов депрессии, диагностированных кардиологами, помимо пониженного настроения, преобладали нарушения сна, астения, когнитивные нарушения и ангедония (рис. 1). Реже на приеме врачам удавалось выявить идеи малоценности, снижение либидо, изменения аппетита.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Эффективная суточная доза Вальдоксана (агомелатина) составила 25 мг у 758 (86,5%) и 50 мг – у 118 (13,5%) больных.

По HADS сумма баллов в ходе терапии статистически значимо понижалась при каждом последующем визите по сравнению с предыдущим ($p < 0,00001$; рис. 2). При этом на 12-й неделе терапии состояние ремиссии (<7 баллов) было у 741 (84,6%) пациента.

При оценке динамики выраженности реактивной тревоги по опроснику Спилберга–Ханина также установлено статистически достоверное уменьшение тревоги при каждом последующем визите ($p < 0,00001$; рис. 3). К моменту окончания исследования число пациентов с выраженной реактивной тревожностью сократилось с 840 (95,9%) до 131 (15%), а с низким уровнем тревоги, напротив, увеличилось с 2 (0,2%) до 220 (25,1%).

Одним из наиболее частых симптомокомплексов у пациентов являлась ипохондрия, причиной которой могло быть наличие как серьезного соматического заболевания, так и собственно аффективных (тревожно-депрессивных) расстройств. Целенаправленная оценка позволила установить высокую эффективность Вальдоксана (агомелатина) при редукции ипохондрии. Как и другие показатели, индекс ипохондрии (Whitely) в ходе терапии уменьшался с очень высокой степенью достоверности ($p < 0,00001$; рис. 4). На момент окончатель-

ной оценки состояния число больных с выраженной ипохондрией сократилось в 4,45 раза – с 784 (89,5%) до 176 (20,1%).

По шкале CGI-S врачи фиксировали увеличение числа больных со значительным улучшением до 69,3%.

Общая оценка тяжести состояния больного по шкале CGI-S свидетельствовала о постоянном увеличении доли пациентов в состоянии ремиссии или в пограничном состоянии (рис. 5). И, напротив, к концу терапии статистически достоверно уменьшилось число больных с умеренными и значительно измененными показателями (с 92,9 до 20,9%). При этом субъективная оценка самочувствия больными по ВАШ в ходе терапии также статистически достоверно улучшалась (с 7 до 2,9 балла) с очень высокой степенью достоверности при каждом последующем визите по сравнению с предыдущим ($p < 0,00001$).

В целом оценка эффективности терапии Вальдоксаном (агомелатин) врачами и пациентами оказалась сходной: как «хорошую» и «отличную» ее охарактеризовали 96% врачей и 97% пациентов из числа завершивших исследование (рис. 6).

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Переносимость терапии Вальдоксаном (агомелатин) депрессий легкой и среднетяжелой степени у пациентов с ССЗ можно признать хорошей.

Таблица 1

Социодемографическая характеристика кардиологических больных с депрессией (n=896)

Показатель	Число больных, n (%)
Пол:	
мужчины	282 (31,5)
женщины	614 (68,5)
Возраст, годы:	
до 30	34 (3,8)
30–39	89 (9,9)
40–49	197 (22,0)
50–59	347 (38,7)
старше 60	229 (25,6)
Образование:	
неполное среднее	15 (1,7)
среднее	65 (7,3)
среднее специальное	258 (28,8)
неполное высшее	40 (4,5)
высшее	518 (57,8)
Семейный статус:	
в браке	561 (62,6)
в разводе	136 (15,2)
одинокий(ая)	79 (8,8)
вдовец (вдова)	120 (13,4)
Профессиональный статус:	
учится	6 (0,7)
работает	554 (61,8)
безработный	16 (1,8)
домохозяйка	43 (4,8)
на пенсии	191 (21,3)
инвалид	86 (9,6)

Таблица 2

Соматические заболевания* у обследованных

Система	Заболевание	Число больных, n (%)
Сердечно-сосудистая	Артериальная гипертензия	775 (86,5)
	Стабильная стенокардия напряжения	264 (29,5)
	Постинфарктный кардиосклероз	143 (16,0)
	Атеросклеротический кардиосклероз	164 (18,3)
	Нарушения ритма и проводимости	211 (23,6)
	Хроническая сердечная недостаточность	158 (17,6)
Эндокринная	Сахарный диабет	118 (13,2)
Пищеварительная	Хронический гастродуоденит	93 (10,4)
Дыхательная	Хронические обструктивные бронхолегочные заболевания	41 (4,6)
Нервная	Дисциркуляторная энцефалопатия	243 (27,1)
	Головная боль напряжения	183 (20,4)
	Умеренное когнитивное расстройство	46 (5,1)
	Мигрень	71 (7,9)
	Инсульт в анамнезе	25 (2,8)
	Синдром вегетативной дистонии	144 (16,1)
	Остеохондроз позвоночника	521 (58,2)
Черепно-мозговая травма в анамнезе	19 (2,1)	

Примечание. * Приведены заболевания, диагностированные более чем у 1% пациентов.

Таблица 3
Основная соматотропная терапия у обследованных

Препарат	Число больных, n (%)
Периндоприл	369 (41,2)
Ацетилсалициловая кислота	339 (37,8)
Бисопролол	261 (29,1)
Индапамид	240 (26,8)
Аторвастатин	175 (19,5)
Амлодипин	152 (17,0)
Метопролол	84 (9,4)
Розувастатин	82 (9,2)
Триметазидин	76 (8,5)
Лозартан	57 (6,4)
Валсартан	50 (5,6)
Клопидогрел	49 (5,5)
Гипотиазид	47 (5,3)

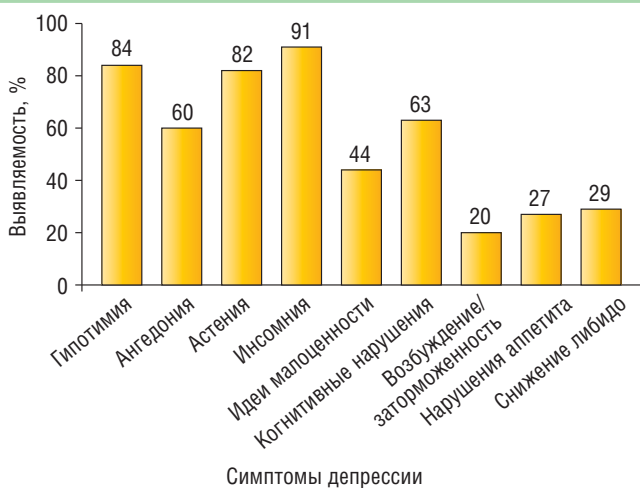


Рис. 1. Спектр депрессивных симптомов, выявляемых кардиологом у пациентов с ССЗ

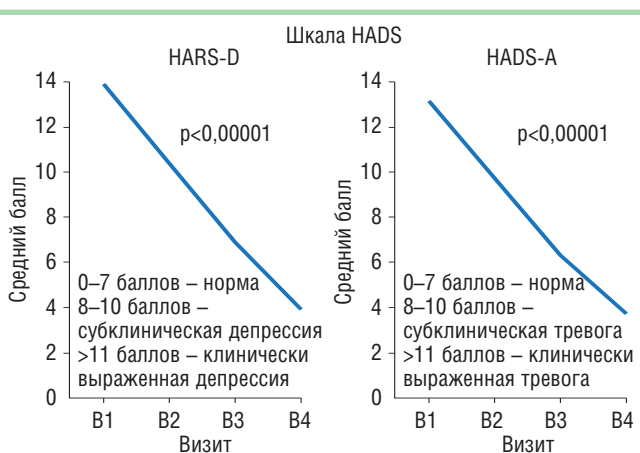


Рис. 2. Эффективность терапии Вальдоксаном (агомелатин) при ССЗ

Из 20 больных, досрочно выбывших из программы, лишь у 5 причиной выбывания стали субъективно непереносимые нежелательные явления (усиление тревоги и возбуждение, усиление бессонницы, головокружение).

«Отличной» сочли переносимость терапии 82% врачей и 75% больных (рис. 7). Желание продолжить при необходимости лечение препаратом выразили 83,6% пациентов.

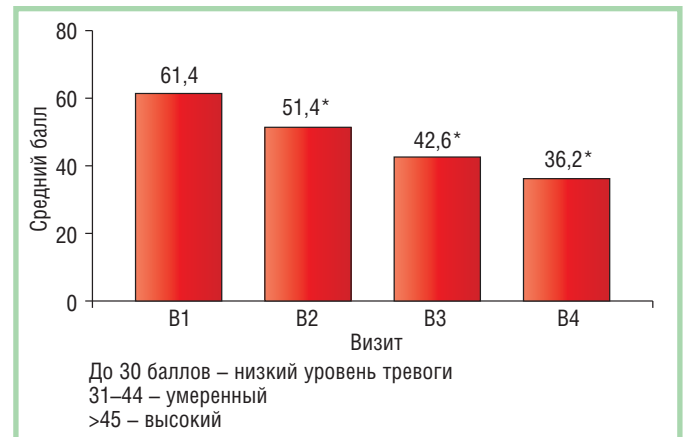


Рис. 3. Динамика выраженности реактивной тревоги при ССЗ по шкале Спилбергера–Ханина (* – $p < 0,00001$)

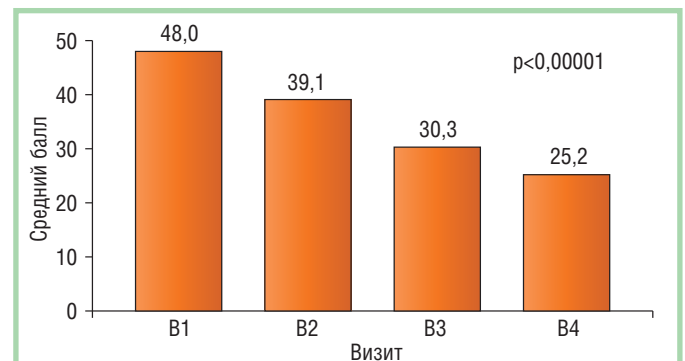


Рис. 4. Динамика среднего балла индекса ипохондрии при ССЗ на фоне терапии Вальдоксаном

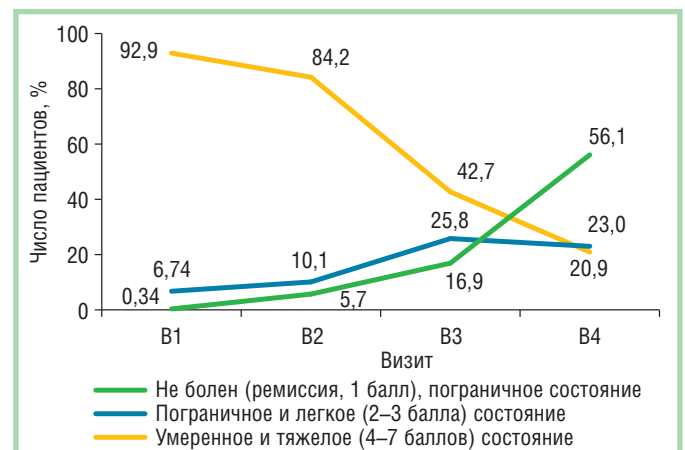


Рис. 5. Динамика числа пациентов с депрессией различной степени тяжести по шкале CGI-S

Динамика основных соматовегетативных показателей у обследованных на фоне комбинированной антидепрессивной и соматотропной (кардиотропной) терапии представлена в табл. 4.

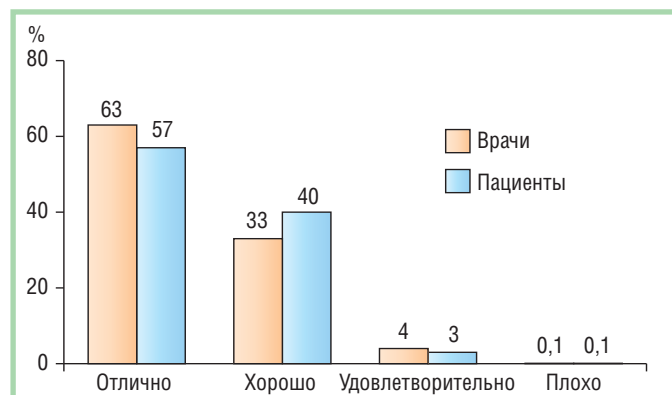


Рис. 6. Общая оценка эффективности антидепрессивной терапии Вальдоксаном (агомелатин) врачами и пациентами

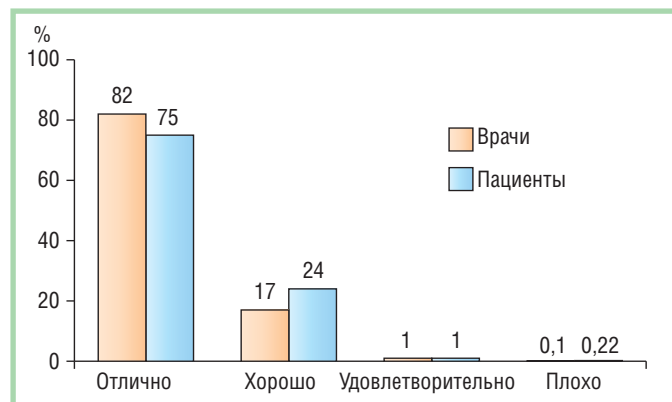


Рис. 7. Оценка переносимости терапии Вальдоксаном (агомелатин) врачами и пациентами

Таблица 4
Динамика некоторых соматовегетативных показателей (M±m) у обследованных (n=876)

Показатель	До начала терапии	Через 12 нед терапии	p
Масса тела, кг	79,3±14,7	78,2±13,7	<0,00001
ЧСС, в минуту	75,9±10,6	67,5±6,5	<0,00001
САД, мм рт. ст.	139,6±17,5	124,7±9,4	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	85,5±10,2	78,0±6,5	<0,00001
АСТ, Ед/л	23,7±8,6	24,5±8,9	0,021
АЛТ, Ед/л	24,6±10,2	25,4±9,8	0,018
ЩФ, Ед/л	111,3±69,8	115,1±69,1	0,007
ГГТ, Ед/л	27,8±12,7	29,6±12,9	0,012
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2±4,5	15,0±4,2	<0,00001

Примечание. САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – γ-глутамилтрансфераза.

Масса тела пациентов после 12 нед терапии была статистически достоверно (p<0,00001) меньше, чем до начала терапии, хотя различие невелико. Важно подчеркнуть, что уменьшение массы тела для больных с ССЗ зачастую является положительным фактором.

Показатели ЧСС, САД, ДАД после 12 нед терапии были статистически достоверно (p<0,00001) меньше, чем до начала терапии. Положительная динамика этих показателей может отражать как эффективность кардиотропной терапии, так и влияние комплексной терапии, включающей Вальдоксан (агомелатин). Действие последнего может объясняться нормализа-

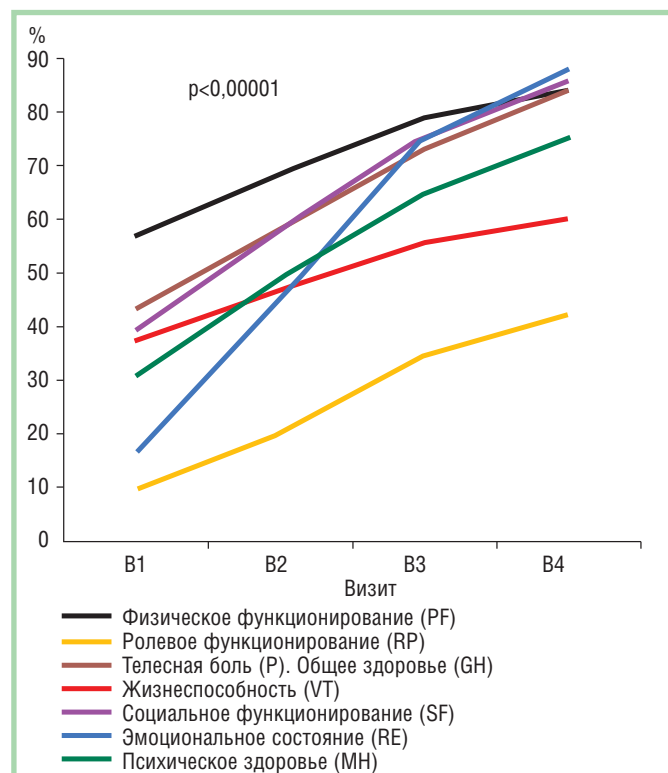


Рис. 8. Показатели функционирования обследованных по опроснику SF-36

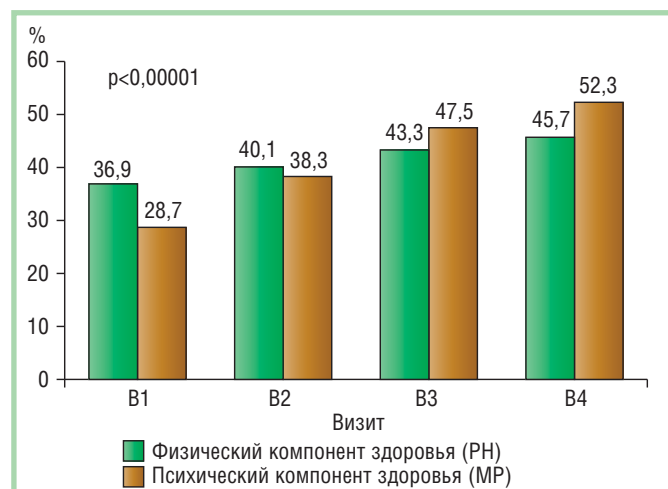


Рис. 9. Динамика интегральных показателей PH и MP обследованных по опроснику SF-36

цией психического состояния больных, сопровождающейся у части из них уменьшением сомато-психической лабильности, в том числе частоты и выраженности обострений соматических симптомов, при синергическом типе течения ССЗ [7].

Основные биохимические показатели крови, отражающие работу печени (содержание АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, уровень общего билирубина), после 12 нед терапии были статистически значимо больше, чем до начала терапии, однако не превышали верхнюю границу нормы. Увеличение показателей может быть обусловлено как влиянием любого из принимаемых пациентами препаратов комбинированной терапии, так и условиями проведения анализов в российских лабораториях, где зачастую используют разные методики, результаты приводятся в разных единицах измерения, а разброс границ нормы очень велик: минимальные значения параметров отличаются от максимальных часто в 10–100 раз (об этом, в частности, свидетельствуют большие значения стандартных отклонений).

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Результаты обработки данных, полученных с помощью опросника SF-36, свидетельствуют о высокой оценке пациентами с ССЗ эффективности и безопасности терапии депрессии Вальдоксаном (агомелатин) (рис. 8).

Приведенные на рис. 8 показатели качества жизни позволяют охарактеризовать 2 интегральных параметра шкалы SF-36: физический и психический компоненты здоровья. Значения обоих компонентов в ходе исследования статистически значимо увеличиваются по сравнению с исходными ($p < 0,00001$; рис. 9).

Результаты российской национальной обсервационной мультицентровой 12-недельной программы ПУЛЬС свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и переносимости Вальдоксана (агомелатин) в стандартных суточных дозах (25 или 50 мг) при лечении депрессивных расстройств в кардиологической практике в РФ.

Наиболее часто при ССЗ депрессии легкой или средне-тяжелой степени развиваются у работающих женщин с высшим образованием в возрасте старше 50 лет, состоящих в браке. При этом важно подчеркнуть, что врачам-кардиологам без особых затруднений удастся выявить такие ключевые симптомы депрессии, как гипотимия, ангедония, астения, нарушения сна и когнитивных функций.

В ходе терапии Вальдоксаном (агомелатин) выраженность депрессии, тревоги и ипохондрии статистически достоверно ($p < 0,00001$) снижается уже через 3 нед. Число пациентов в состоянии ремиссии за 12 нед лечения достоверно увеличивается до 84,6%.

Переносимость терапии Вальдоксаном оценивают как отличную 82% врачей и 74,9% пациентов. Динамика соматовегетативных показателей отражает положительное влияние комбинированной соматотропной и антидепрессивной терапии, не сопряженное с развитием или потенцированием значимых нежелательных явлений. Влияние Вальдоксана (агомелатин) на ЧСС, уровень АД может объясняться нормализацией психического состояния больных, сопровождающейся уменьшением сомато-психической лабильности (в том числе частоты и выраженности обострений соматических симптомов) при синергическом типе течения ССЗ [7].

Наконец, качество жизни пациентов в ходе терапии статистически значимо улучшается с очень высокой степенью достоверности ($p < 0,00001$) по всем показателям PF, RP, P, GH, VT, SF, RE, MH, а также по 2 интегральным показателям, соответствующим PH и MP.

Проведенная программа позволяет сделать вывод о возможности широкого и безопасного применения врачами-кардиологами Вальдоксана (агомелатин) для лечения депрессии у пациентов с ССЗ.

Литература

1. Аведисова А.С., Захарова К.В., Марачев М.П. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства // Психиат. и психофармакотер. – 2013; 6: 14–22.
2. Бочкарев М.В., Рагозин О.Н., Фросин С.А. Применение Вальдоксана у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с нарушениями сна и депрессией в условиях Северного региона России // Психич. расстройства в общей медицине. – 2013; 4: 69–73.
3. Злоказова М.В. Опыт применения Вальдоксана при лечении умеренных и тяжелых депрессивных расстройств непсихотического уровня у амбулаторных пациентов // Психиат. и психофармакотер. – 2009; 4: 39–41.
4. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых форм депрессии непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования Хронос) // Психиат. и психофармакотер. – 2009; 6: 14–7.
5. Медведев В.Э. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2012; 5 (1): 37–40.
6. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца // Обзорение психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. – 2010; 3: 31–6.
7. Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики) // Психиат. и психофармакотер. – 2012; 4: 34–41.
8. Медведев В.Э., Чобану И.К., Фролова В.И. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Архив внутренней медицины. – 2013; 5: 61–6.
9. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессия в общесоматической практике: результаты программы КОМПАС/Сервье, 2004.
10. Самушия М.А., Мясникова Л.К. Вальдоксан (агомелатин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы // Психич. расстройства в общей медицине. – 2012; 3: 21–5.
11. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения Вальдоксана в восстановительный период инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами // Психиат. и психофармакотер. – 2012; 6: 8–13.
12. Цыганков Б.Д., Ялтонская А.В., Филиппских С.В. Вальдоксан (агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты обсервационного исследования) // Обзорение психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. – 2011; 1: 37–40.
13. Яхно Н.Н., Вознесенская Т.Г. Эффективность и переносимость Вальдоксана (агомелатин) при терапии легких и умеренных депрессивных расстройств в неврологической практике. Результаты Российского мультицентрового исследования КАМЕPTОН // Неврол. журн. – 2012; 1: 43–9.
14. Stahl St. Valdoxan (agomelatine): a novel antidepressant. The Role of circadian rhythms in the treatment of depression / Arbor Scientia, 2011.

TREATMENT OF MILD AND MODERATE MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WITH VALDOXANE (AGOMELATINE) IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISORDERS: RESULTS OF THE NATIONAL OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY «PULSE»

V. Medvedev, Candidate of Medical Sciences
People's Friendship University of Russia

The results of National observational multicenter study «PULSE» show that cardiologists can successfully detect such depressive symptoms as hypothyria, anhedonia, asthenia, sleep disturbances, cognitive impairments. High therapeutic efficacy and tolerability of Valdoxane (Agomelatine) has been shown in standard dosing in treatment of mild and moderate depressive disorders in cardiovascular patients in Russian Federation. On the top of combined therapy main hemodynamic indices improve or stay stable.

Key words: cardiovascular disorders, depression, agomelatine.