

Психофармакотерапия в кардиологии

Н.Г. Булдакова

РГМУ

В настоящее время психотропные средства (ПС) активно применяются врачами не только психиатрических клиник и амбулаторий. Это обусловлено нередким сочетанием соматической и психической патологии. Так, например, установлено, что, по меньшей мере, **каждый четвертый больной в общемедицинской практике обнаруживает признаки депрессии**. В ходе специальных исследований выявлено, что около трети больных районных поликлиник нуждается в назначении ПС [Смулевич А.Б. с соавт., 1985 и др.]. На сегодняшний день не остается сомнений в необходимости их рационального использования у кардиологических больных. Актуальность этого вопроса подтверждается рядом данных. Ниже приводятся лишь некоторые из них:

– у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) выявлена повышенная по сравнению со здоровой популяцией напряженность большинства механизмов психологической защиты, что снижает качество жизни, и наблюдается корреляция между выраженностью депрессивных расстройств и тяжестью соматического состояния, в частности, болевого синдрома и утомляемости [1],

– у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) депрессия и тревожно-депрессивные расстройства встречаются чаще, чем в среднем в популяции (20% против 2,5–10%). Причем распространенность депрессии среди перенесших инфаркт миокарда (ИМ) еще выше и составляет около 30% [4,5]. Кроме того, депрессия не только является фактором риска развития ИБС, но и значительно отягощает клиническое течение ИБС, а также влияет на прогноз заболевания, являясь мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС. Уровень смертности у больных, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии [6,7];

– по данным P. Walter и В. Amsel (1992 г.), именно патологическим реакциям личности отводится главная роль в ограничении уровня и объема профессиональной деятельности после аорто-коронарного шунтирования (АКШ), хотя после этой операции наступает значительное улучшение соматического состояния в среднем у 80% больных. По результатам исследования [8] среди пациентов с благоприятным кардиологическим статусом после АКШ выявляется (по критериями МКБ–10) относительно высокая частота психических расстройств. Диагноз психической патологии установлен у 63,6% больных, из них: дистимические расстройства – 22,7%, соматизированные расстройства – 27,2% и расстройства адаптации – 13,6%. И лишь в 36,4% случаев признаков клинически завершенной психической патологии не обнаружено. Причем исследователи обращают

внимание на то, что особенности психофармакотерапии зависят от клинического типа динамики расстройства личности (ипохондрическое развитие, развитие по типу второй жизни или по типу отрицания болезни).

При лечении сочетанной психической и сердечно-сосудистой патологии необходимо помнить о соматотропных эффектах психофармакотерапии и взаимодействии психо- и кардиотропных средств.

На сегодняшний день к препаратам, предпочтительным для использования в общесоматической сети, по результатам ряда исследований в первую очередь относятся транквилизаторы, а также некоторые нейролептики и антидепрессанты.

Основное свойство **антидепрессантов** или тимоаналептиков – способность повышать патологически сниженное настроение, при этом они не повышают нормального настроения и не проявляют психостимулирующего действия. Антидепрессанты обладают также противотревожным, седативным, антифобическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим и соматотропным эффектами. В общесоматической практике при назначении антидепрессантов на первый план выступают хорошая переносимость, благоприятный профиль побочных эффектов, безопасность, удобство использования, минимальная поведенческая токсичность и минимальный риск нежелательных взаимодействий с другими препаратами, а также соматотропная активность.

Под руководством акад. РАМН, проф. А.Б. Смулевича разработана классификация антидепрессантов по предпочтительности для использования в клинике внутренних болезней. Согласно ей выделяются [11]:

Антидепрессанты первого ряда (наиболее соответствуют требованиям общемедицинской практики):

– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, тразодон, циталопрам;

– селективный стимулятор обратного захвата серотонина (ССОЗС) – тианептин;

– обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (ОИ-МАО-А) – пиразидол, моклобемид;

– селективные блокаторы обратного захвата норадреналина (СБОЗН) – мапротилин, миансерин;

– разных химических групп – адеметионин

Антидепрессанты второго ряда (показаны для применения в специализированных психиатрических медицинских учреждениях):

– ИМАО – ниаламид;

– трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, доксепин, кломипрамин.

Существуют и другие классификации антидепрессантов, основанные на степени риска. Для кардиологических больных этот риск минимален при использова-

нии СИОЗС, а также ОИМАО–А и ССОЗС. Средний уровень риска воздействия на сердечно–сосудистую систему наблюдается при назначении ТЦА в низких суточных дозах, венлафаксина (представитель ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – ИОЗСН), необратимых ИМАО, СБОЗН и некоторых других препаратов. Тимолептики с высокой вероятностью кардиотоксического действия вообще исключены из практики психофармакотерапии.

Рассматриваемые антидепрессанты не влияют на сократительную функцию сердца. Связанная с лечением тимоаналептиками артериальная гипотония чаще всего наблюдается при назначении ТЦА, ИМАО и СБОЗН [12,14,15].

Среди наиболее распространенных влияний ТЦА и ИОЗСН – синусовая тахикардия, обусловленная их антихолинергическим действием. ТЦА, мапротилин и, возможно, тразодон ингибируют быстрые натриевые каналы и удлиняют рефрактерный период клеток проводящей системы сердца, что приводит к увеличению продолжительности интервалов PR, QRS, QTc и в наибольшей степени AV. Имеются данные о повышении риска возникновения ИБС и ухудшении ее течения при использовании ТЦА [16–20].

Выявлена интеракция миансерина с центральным α -адреномиметиком клонидином (при этом отмечался подъем АД на 25 и 30 мм рт.ст.). Некоторые СИОЗС (флувоксамин) за счет угнетения печеночного метаболизма пропранолола вызывают повышение концентрации последнего в плазме крови, что приводит к дополнительному снижению ЧСС и диастолического артериального давления при физической нагрузке.

Некоторые СИОЗС взаимодействуют с антиаритмическими средствами класса Ic, потенцируя их эффекты. Также при одновременном применении СИОЗС с препаратами наперстянки (дигоксин) происходит замещение гликозидов в участках связывания с сывороточными белками, что может теоретически приводить к увеличению свободной фракции производных наперстянки и возможности развития неблагоприятных эффектов [21].

В целом рассматриваемые антидепрессанты обладают относительно благоприятным спектром взаимодействия с кардиотропными препаратами.

В общесоматической практике предпочтительными для использования **нейролептиками** считаются бензамиды (сульпирид, тиаприд), некоторые производные фенотиазина (левомепромазин, алимемазин, промазин, тиоридазин и др.), тиоксантена (хлорпроксен) и атипичные нейролептики (оланзапин, рисперидон), на которые возлагаются определенные надежды. Перечисленные препараты при использовании в терапевтических дозах, как правило, оказывают достаточно слабое воздействие на функции дыхательного центра (могут применяться даже у пациентов с недостаточностью кровообращения), не обладают значимым аритмогенным эффектом и немного снижают АД (кроме сульпирида, способного вызывать небольшое повышение АД). При применении этих нейролептиков не отмечается задержка мочи, не выявляется токсическое воздействие на печень, костный мозг и систему свер-

тывания крови. Возможно развитие ортостатической гипотонии при приеме пиперидиновых и алифатических (хлорпромазин, левомепромазин) производных фенотиазина [21]. Некоторые атипичные антипсихотики (клозапин, рисперидон, арипипразол) могут вызвать артериальную гипотонию, а промазин, тиоксантен – синусовую тахикардию за счет своего адренолитического и антихолинергического действия. Сообщается [S. Henessy и соавт.[22]], что рисперидон способен в отдельных случаях вызывать желудочковые аритмии и связанную с ним остановку сердца; токсико–аллергическое воздействие на миокард в наибольшей мере свойственно клозапину. Взаимодействие рассматриваемых нейролептиков с кардиотропными препаратами практически отсутствует. Лишь тиаприд, являющийся конкурентным агонистом центральных α -адренорецепторов, снижает гипотензивный эффект препаратов группы клонидина [23].

Анксиолитики (атарактики, транквилизаторы) – группа психотропных средств, уменьшающих тревогу, эмоциональную напряженность, чувство страха, оказывающих антиневротическое действие, а также обладающих гипнотическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Все анксиолитики делятся на три группы: с выраженным седативным (гипноседативным) действием (амиксид, хлордиазепоксид, гиндарин, тетразепам, феназепам, бенактизин, некоторые производные бензодиазепина – нитразепам, флунифразепам и др.); с незначительным седативным действием (алпразолам, бензоклидин, оксазепам и др.) и «дневные» транквилизаторы, не обладающие выраженным седативным действием (гидазепам, празепам) или оказывающие легкое стимулирующее действие (триметозин, мебикар).

Транквилизаторы не оказывают значимого влияния на частоту дыхания, насосную функцию сердца, уровень артериального давления (лишь при их передозировке возможна невыраженная артериальная гипотония), проводимость кардиомиоцитов, жировой обмен. Имеются единичные сообщения о том, что некоторые анксиолитики (диазепам при внутривенном введении и лоразепам при пероральном) могут незначительно снижать сократимость миокарда и, как следствие, немного уменьшать сердечный выброс.

В ходе исследований показано, что производные бензодиазепина (диазепам, хлордиазепоксид, феназепам) и пропандиола (мепротан) уменьшают риск возникновения тяжелых желудочковых аритмий и фибрилляции желудочков как при острой ишемии, так и при реперфузии миокарда. Монотерапия бензодиазепинами эффективна при так называемых функциональных нарушениях ритма сердца (синусовая тахикардия, предсердная и желудочковая аритмия, пароксизмы мерцания предсердий) и сопровождается у трети больных полной редукцией болезненных проявлений [23].

По некоторым данным транквилизаторы обладают самостоятельным коронароритическим эффектом. Рекомендуется использовать бензодиазепиновые анксиолитики в реаниматологической практике для «откладывания» повышения потребности в кислороде у тяжелобольных, особенно с сочетанной дыхательной и сердеч-

новый оригинальный
отечественный
препарат

ВСЁ СЛОЖИТСЯ!

абсолютно
селективный анксиолитик

небензодиазепинового
ряда

АФОБАЗОЛ®

НЕ ТОКСИЧЕН

НЕ ФОРМИРУЕТ лекарственной
зависимости

НЕ РАЗВИВАЕТСЯ синдром отмены

УСТРАНЯЕТ

- ✓ тревогу
- ✓ раздражительность
- ✓ плаксивость
- ✓ чувство беспокойства
- ✓ страх

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- ✓ генерализованные тревожные расстройства
- ✓ тревожные расстройства при заболеваниях:
сердечно-сосудистой системы,
органов дыхания, органов пищеварения
- ✓ неврастения
- ✓ расстройства адаптации

УЛУЧШАЕТ

память, способность к концентрации внимания

**ОТПУСКАЕТСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТА!**

Действие АФОБАЗОЛА отчётливо
наблюдается на 5-7 день от начала
лечения. Максимальный эффект
достигается к концу 4 недели лечения

 **Мастерлек**
РОССИЙСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАО «Мастерлек»
Россия, 127473, г. Москва,
1-й Волконский пер., д. 11, стр. 2,
тел.: (495) 207-56-39,
отдел продаж - (495) 781-10-94

www.afobazol.ru



но-сосудистой недостаточностью, которым необходимо проводить те или иные манипуляции.

Взаимодействия анксиолитиков с кардиотропными препаратами редки. Установлено лишь некоторое усиление поведенческой токсичности данных ПС при их совместном назначении с неселективными β-адреноблокаторами (пропранолол). При совместном применении транквилизаторов и диуретиков может отмечаться незначительное усиление артериальной гипотонии, а при назначении производных метилксантина и бензодиазепаина – незначительное увеличение АД. Известно, что мепротан и диазепам снижают активность антикоагулянтов непрямого действия.

Достаточно часто встречающимся нежелательным эффектом большинства транквилизаторов является «поведенческая токсичность» (сонливость в дневные часы, миорелаксация, нарушение внимания и координации движения), а также риск развития психической и физической зависимости. Кроме того, наблюдаются значительные индивидуальные различия в проявлении действия этих ПС.

В связи с данными недостатками был начат поиск транквилизатора, по своей активности не уступающего бензодиазепиновым препаратам, но не вызывающего седации и миорелаксации, нарушений памяти, синдрома отмены и привыкания. На сегодняшний день такой препарат существует и носит название **Афобазол**. Это производное 2-меркаптобензимидазола, селективный анксиолитик с активирующим компонентом, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. В связи с фармакологическим подтверждением генетической гетерогенности эмоционально-стрессовых реакций (в ходе исследований, проведенных под руководством академика РАМН, профессора С.Б. Середенина), стала очевидна необходимость разработки специфических для того или иного фенотипа реакций на стресс фармакологических препаратов. Известно, что бензодиазепины устраняют тревогу и страх у неустойчивых к стрессу, но у особой с активным поведением в этих условиях вызывают сонливость, заторможенность и дезорганизуют их поведение. Афобазол препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторе, возникающих у «пассивных» животных при формировании эмоционально-стрессовой реакции. Вероятнее всего, такое действие Афобазола обусловлено его антирадикальными свойствами, предотвращающими мембранозависимые изменения рецепторного участка нервной клетки. В клинической практике установлено, что Афобазол оказывает положительное действие на пациентов с тревожными расстройствами и пассивной реакцией на стресс, но не вызывает при этом у них седативного и миорелаксантного эффектов.

Отмечено, что седативное действие Афобазола проявляется в дозах, в 40–50 раз превышающих ED₅₀ для анксиолитического действия. Афобазол уменьшает и устраняет тревогу (озабоченность, плохие предчувствия, опасения, раздражительность), напряженность (пугливость, плаксивость, чувство беспокойства, неспособность расслабиться, бессонница, страх), а

следовательно, соматические (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативные (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивные (трудности при концентрации внимания, ослабленная память) нарушения уже на 5–7 дни лечения. Максимальный эффект достигается к концу 4 недели лечения и сохраняется в послетерапевтическом периоде в среднем 1–2 недели.

Таким образом, благодаря широкому арсеналу медикаментозных средств в настоящее время представляется возможным подбор высокоэффективных и безопасных препаратов для коррекции психической патологии в соответствии с особенностями каждого кардиологического больного.

Литература

1. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н., Варшавский С.Ю., Перепеч Н.Б., Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью, *Consilium Medicum*, том 1/№4/2000
2. Rector T.S., Francis G.S., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure/ Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests/*Heart Failure* 1987; 10: 192–6.
3. Blackwood R., Mayou R.A., Garnham J.S. Exercise capacity and quality of life in the treatment of heart failure/*Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 192–6.
4. Зайцев В.П., Айвазян Т.А., Логосова Г.В. и др. *Кардиология*, 1997; 8: 29–30.
5. Carney RM, Rich MW, Tevelde A. et al. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273–5.
6. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
7. Barefoot JC, Scholl M. *Circulation* 1996; 93: 1976–80.
8. Сумушия М.А., Вечеринина К.О., Прогностическое значение расстройств личности для клинического и социального прогноза на отдаленных этапах аортокоронарного шунтирования, *Consilium Medicum*, том 05/№6/2003
9. Смулевич А.Б., Рапопорт С.И., Сыркин А.А. Органные неврозы: клинический подход к анализу проблемы // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2002. – № 1. – С. 15–21.
10. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Расстройства личности: клиника и терапия // *Психиатрия и психофармакология*. – 2004. – Т.5, № 6. – С.228–230.
11. Смулевич А.Б. Депрессии в общей врачебной практике. М., 2000. – 160 с.
12. Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. – Л., 1988.
13. Lentini S, Rao ML, Schroder R, Luderitz B, Bauriedel G. QT prolongation and torsade de pointes tachycardia during therapy with maprotiline. Differential diagnostic and therapeutic aspects *Dtsch Med Wochenschr* 2001 Dec 7;126(49):1396–400.
14. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry*. 1994 Dec;55 Suppl:3–15
15. Malan TP Jr, Nolan PE, Lichtenhal PR, Polson JS, Tebich SL, Bose RK, Copeland JG 3rd. Severe, refractory hypotension during anesthesia in a patient on chronic clomipramine therapy. *Anesthesiology* 2001 Jul;95(1):264–6
16. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Выпуск 1: Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему./ Под ред. Машковского М.Д. – М., 1996.
17. Combes A, Peytavin G, Theron D. Conduction disturbances associated with venlafaxine. *Ann Intern Med* 2001 Jan 16;134(2):166–7.
18. Lane RM, Sweeney M, Henry JA. Pharmacotherapy of the depressed patient with cardiovascular and/or cerebrovascular illness. *Br J Clin Pract*. 1994 Sep–Oct;48(5):256–62.
19. Rechlin T. [Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation *Nervenarzt*. 1995 Sep;66(9):678–85.
20. Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1990 Dec;51 Suppl B:9–12.
21. Beliles K, Stoudemire A. Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics*. 1998 May–Jun;39(3):S2–19.
22. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002 Nov 9; 325 (7372): 1070.
23. М.Ю. Дробижев, Психофармакотерапия в общесоматической сети (соматотропные эффекты, совместимость с соматотропными препаратами), *Consilium Medicum*, том 2/№2/2000
24. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2006.
25. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия депрессий. От теории к практике. М., 2001.
26. Дробижев М.Ю. Сыркин А.Л., Иванов С.В., Печерская М.Б. Пароксетин при лечении депрессий у больных общесоматического стационара *Психиатрия и психофармакотер*. 2000; 2 (4): 14–7.