

Ю.П. Успенский, ... Коррекция депрессивных расстройств в комплексном лечении МС...

## Депрессивные расстройства и их коррекция в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом

Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

## Depressive disorders and their correction in complex treatment of metabolic syndrome patients

Yu.P. Uspensky, E.V. Balukova

I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia

**Цель.** Изучить клинические и метаболические эффекты селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралина при включении его в комплексную терапию больных с метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 36 больных с МС. В зависимости от проводимого лечения и наличия психологических изменений все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам основной группы помимо базисной терапии, в случае выявления депрессивных расстройств (ДР), дополнительно назначался СИОЗС сертралин в дозе 50 мг/сут. однократно утром; курс терапии – 8 недель. Группу сравнения составили пациенты, получавшие только базисную терапию. У пациентов двух групп оценивались клинические, биохимические и психофизиологические характеристики.

**Результаты и обсуждение.** У 77,8% больных с МС были диагностированы ДР различного уровня. Отмечалась сопряженность между клиническими, метаболическими проявлениями МС и степенью выраженности ДР. При включении в комплексную терапию сертралина наблюдалась более быстрая стабилизация гемодинамики, регрессия клинических, психопатологических показателей, уровня гликемии, сыровоточных липопротеидов.

**Заключение.** Включение в комплексную терапию МС, сопряженного с ДР, СИОЗС сертралина улучшает результаты лечения, обладает положительным клиническим, метаболическим действием.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, депрессивные расстройства, антидепрессанты, сертралин.

**Aim.** To study clinical and metabolic effects of selective serotonin re-uptake inhibitor (SSTI) sertraline in complex treatment of metabolic syndrome (MS) patients.

**Material and methods.** Thirty-six MS patients were divided into two groups, according to treatment program and psychological symptoms. Intervention group received basic therapy and, in case of depressive disorders (DD) diagnosed, sertraline (50 mg/d), once per day in the morning, for 8 weeks. Control group received basic therapy only. In all participants, clinical, biochemical, and psycho-physiological parameters were assessed.

**Results.** DD of varying severity were diagnosed in 77,8% of MS patients. Clinical and metabolic MS symptoms correlated with depression severity. Adding sertraline to complex treatment was associated with hemodynamics stabilization, clinical and psychopathological symptom regression, glucose and serum lipoprotein level normalization.

**Conclusion.** Adding sertraline to complex treatment of MS associated with DD improved therapy effectiveness and demonstrated beneficial clinical and metabolic effects.

**Key words:** Metabolic syndrome, depressive disorder, antidepressants, sertraline.

Метаболический синдром (МС) – понятие, введенное Hanefeld M, 1991, находится в зоне самого пристального внимания широкого круга различных специалистов: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и др.

Сегодня не вызывает сомнения, что практически все составляющие МС являются строго установленными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание многократно ускоряет развитие и прогрессирование этих болезней [2].

©Коллектив авторов, 2007

Тел.: (812)716-79-28

e-mail: [uspenskiy65@mail.ru](mailto:uspenskiy65@mail.ru)

С другой стороны, следует признать отсутствие единого мнения о причине инициации метаболических расстройств в патогенезе МС. Большинство авторов считают первичным расстройством инсулинорезистентность (ИР), к которой в последующем присоединяются другие звенья формирования МС, приводящие в итоге к появлению осложнений, самыми частыми и тяжелыми из которых являются ССЗ – артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения [8]. К сожалению, активное изучение собственно соматической составляющей МС: несбалансированное избыточное питание, гиподинамия, курение, и других факторов, ассоциированных с образом жизни и наследственной детерминацией, в большинстве случаев происходит при явном или скрытом игнорировании психосоматических аспектов [4], что резко снижает эффективность лечебных и превентивных мероприятий.

В этих условиях усугубляются коморбидные метаболические личностные нарушения, что, в конечном итоге, способствует развитию стойкой фиксации расстройств психосоматических и соматопсихических взаимоотношений [1]. Проспективные наблюдения показали, что в течение 10 лет после дебюта сахарного диабета у 48% молодых людей развиваются психические расстройства, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания [11]. Принципиально важно отметить, что на первый план у данной категории больных выступают депрессивные расстройства (ДР), являющиеся ФР ухудшения гликемического контроля, развития осложнений. Весьма показательны данные о распространенности коморбидных депрессий, которые варьируют в широких пределах от 14,4% до 41,3%, причем тяжесть ДР коррелирует со многими симптомами МС [6,7].

На современном этапе признается наличие биологического субстрата, общего для депрессии и МС. Доминирующей является связь между депрессией и гиперреактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию ИР, АГ, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. При ДР существует дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде

вследствие возрастания частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и силы сокращения миокарда [5,9]. Еще один механизм взаимосвязи депрессии и ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлен нарушениями в свертывающей системе крови. Установлено, что у пациентов с депрессией имеются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, таких как повышенный уровень внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукция тромбоцитарного фактора IV и  $\beta$ -тромбоглобулина, что способствует более активной агрегации тромбоцитов [3].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему способствует к развитию ФР атеросклероза, опасных для жизни клинических проявлений ИБС, формированию патологического стереотипа пищевого поведения. Депрессия отрицательно влияет на приверженность больных лечению. При наличии депрессии больные реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, оптимизации режима физической активности.

Представленные данные диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения ДР у больных с МС.

Целью данного исследования явилось изучение клинических и метаболических эффектов селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралина – международное непатентованное название (Асентра, КРКА, Словения), при включении его в комплексную терапию больных МС.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 36 больных с МС. Соотношение мужчин и женщин – 1:2,6 (n=10 и n=26 соответственно). Средний возраст больных – 51,8±4,3 года. Диагноз МС устанавливался на основании критериев, предложенных Национальным институтом здоровья США в 2001г.

В зависимости от лечения и наличия психологических изменений все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам I (основной) группы (n=22; мужчины – 8, женщины – 14), помимо базисной терапии, в случае выявления ДР, сочетающихся с выраженными проявлениями личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ), дополнительно назначался антидепрессант Асентра (сертралин) в дозе 50 мг/сут. однократно утром. Курс терапии – 8 недель. Во II группу (сравнения) вошли пациенты (n=14; мужчины – 4, женщины – 10), получавшие только базисную терапию. Динамика клинических, лабораторных и психологических показателей в группах обследованных изучалась по окончании курсовой терапии.

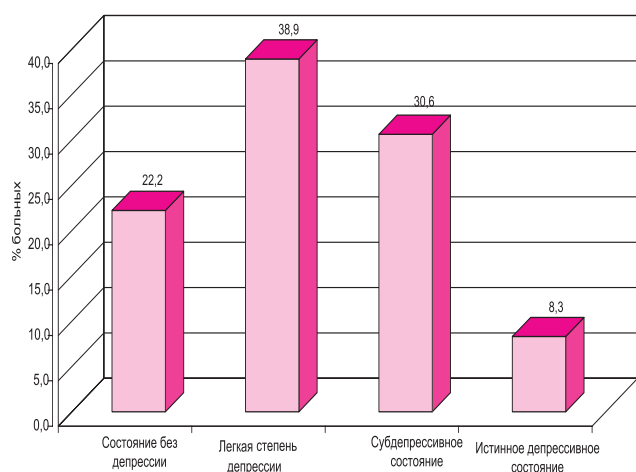
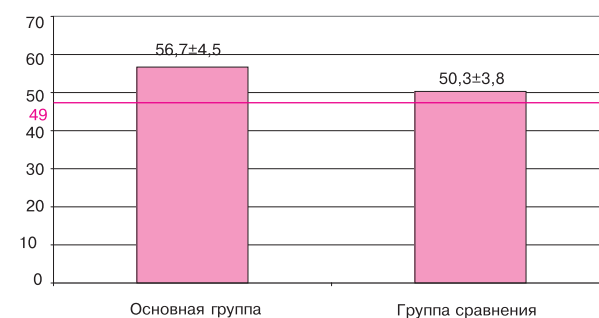


Рис. 1 Распределение пациентов с МС в зависимости от выраженности проявлений депрессии по данным шкалы Цунга.

Выбор препарата был обусловлен рядом особенностей, позволяющих его применение у данной категории пациентов. Данные, полученные в многоцентровом, открытом, пилотном исследовании SADHART (The Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial), показывают, что сертралин не обладает кардиотоксичностью; он не влияет на проводящую систему сердца (продолжительность интервалов PR, QRS, QT), на фракцию выброса левого желудочка, не вызывает изменений ЧСС, уровня АД. По сравнению с другими антидепрессантами, сертралин обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий, поскольку ингибирует только один изомер (1A2) цитохрома P-450, участвующего в окислительном метаболизме лекарственных средств различного механизма действия [10]. В этой связи применение Асентры у полиморбидных больных, постоянно принимающих несколько лекарственных средств, представляется предпочтительным. Асентра обладает высокой селективностью, что обеспечивает ее хорошую переносимость и безопасность.

Степень выраженности клинических проявлений МС определялась методом субъективной самооценки больными собственных ощущений с использованием градации в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – признак выражен слабо, 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак резко выражен.

Лабораторные методы включали исследование липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности; уровень гликемии; исследование свертывающей системы крови: протромбиновый индекс, фибриноген, время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).



Примечание: по оси абсцисс – группы наблюдения, по оси ординат – баллы.

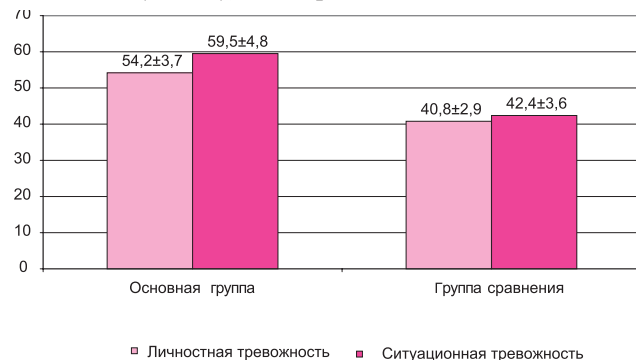
Рис. 2 Выраженность ДР у больных с МС по данным шкалы Цунга.

Комплекс исследования психологического статуса пациентов включал опросник депрессии Цунга, шкалу депрессии Гамильтона (HDRS), опросник Спилбергера-Ханина для оценки ЛТ и СТ, шкалу уровня астении.

Все клинические и лабораторные показатели, зарегистрированные у больных, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа на персональном компьютере. Из вероятностно-статистических методов применяли корреляционный анализ, позволяющий установить статистически значимые связи между зарегистрированными показателями.

## Результаты и обсуждение

**Исследование психологического статуса пациентов.** В проведенном исследовании установлено, что из всех обследованных пациентов с МС (n=36) у 28 (77,8%) больных имели место ДР; легкая степень депрессии диагностирована у 14 (38,9%). В клинической картине преобладали жалобы на снижение фона настроения, уровня активности, работоспособности, повышенную утомляемость, утрату интересов и способности получать удовольствие. Субдепрессивное состояние отмечено у 11 (30,6%) больных; оно харак-



Примечание: по оси абсцисс – группы наблюдения, по оси ординат – баллы.

Рис. 3 Выраженность ЛТ и СТ у больных с МС по данным опросника Спилбергера-Ханина.

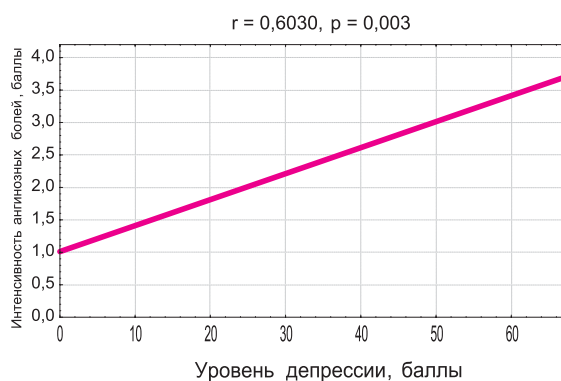


Рис. 4 Зависимость между интенсивностью ангинозных болей и степенью выраженности ДР (шкала Цунга).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей на фоне дифференцированной терапии у больных с МС

Показатели, Ммоль/л	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	7,78±1,74	6,48±1,45	6,99±1,22	6,78±1,39
ТГ	1,73±0,99	1,64±0,66	1,82±0,54	1,74±0,63
ХС ЛНП	4,29±1,27	4,08±0,97	4,33±1,56	4,29±1,44
ХС ЛОНП	0,94±0,09	0,88±0,08	0,88±0,08	0,86±0,05
ХС ЛВП	1,78±1,3	1,91±1,19	1,95±1,1	1,94±0,08
Гликемия натощак	8,1±1,5	7,4±1,2	7,8±0,9	6,9±1,3

теризовалось многообразием жалоб и их несоответствием объективным признакам заболевания. Соматические ощущения сопровождалось переживанием недостаточной ценности собственной личности, пессимистической оценкой перспективы, психоастеническими затруднениями в ситуациях принятия решений и межличностного взаимодействия. Истинное депрессивное состояние диагностировано у 3 (8,3%) пациентов (рисунок 1). Средний уровень депрессии по шкале Цунга у данной категории больных составил 56,7±4,5 балла (рисунок 2), шкале HDRS – 15,5±2,5 балла. У больных с МС в основной группе выявлялись повышенные уровни ЛТ – 54,2±3,7 балла и в большей степени РТ – 59,5±4,8 балла (рисунок 3). Уровень астении составил 98,3±5,6 балла, что соответствует ее умеренной степени выраженности.

Существенно важным явился факт наличия сопряженности между степенью выраженности клинических и метаболических проявлений МС и уровнем ДР. У больных МС отмечалась положительная взаимосвязь между интенсивностью ангинозных болей ( $r=0,6030$ ;  $p=0,003$ ) (рисунок 4), частотой приступов за неделю ( $r=0,6723$ ;  $p=0,002$ ), выраженностью одышки ( $r=0,6656$ ;  $p=0,001$ ), уровнем АД ( $r=0,2344$ ;  $p=0,001$ ) и степенью депрессии.

У больных с наличием депрессивного состояния был более высокий уровень гликемии (ри-

сунки 5) и атерогенной фракции ХС ЛНП, что указывает на общность патофизиологических механизмов МС и депрессии.

**Дифференцированный подход к терапии МС.**

Сравнительное исследование, проведенное в параллельных группах, показало более высокую эффективность базисной терапии МС при включении в ее состав антидепрессанта Асентры. Динамика клинических симптомов заболевания в группе, получавшей комбинированную терапию с подключением Асентры, выражалась в достоверном снижении частоты и интенсивности ангинозных болей, одышки, стабилизации гемодинамики. Обращало на себя внимание, что на фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика уровня гликемии, сывороточных липопротеидов, однако эти изменения были статистически незначимы, что может быть связано с непродолжительностью курса лечения (таблица 1). В первые дни приема Асентры у части больных отмечались незначительное головокружение, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Данные симптомы проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата.

Динамика показателей психологического статуса больных с МС представлена на рисунках 6, 7, 8. В основной группе больных согласно данным шкалы Цунга, отмечалось достоверное снижение уровня депрессии с 56,7 до 46,7 баллов (17,6%). По данным HDRS уровень депрессии в

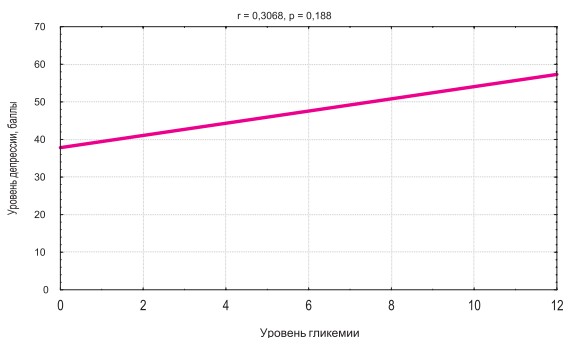
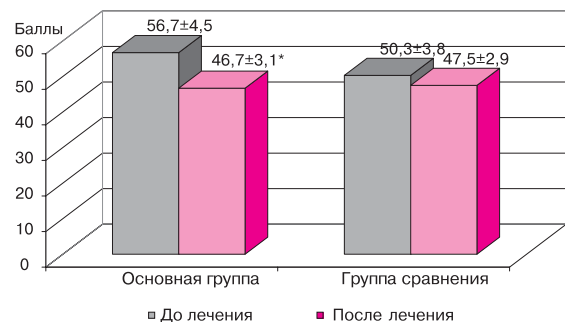
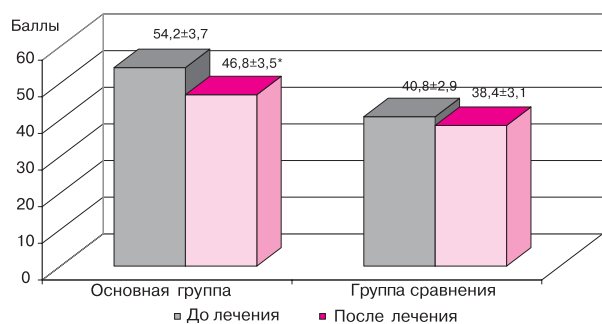


Рис. 5 Зависимость между уровнем гликемии (ммоль/л/ и степенью выраженности ДР (шкала Цунга, баллы)).



Примечание: \* -  $p<0,05$  - различия статистически достоверны  
Рис. 6 Динамика уровня депрессии по шкале Цунга на фоне дифференцированной терапии.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  - различия статистически достоверны; по оси абсцисс - группы наблюдения, по оси ординат - баллы

Рис. 7 Динамика ЛТ на фоне дифференцированной терапии у больных с МС.

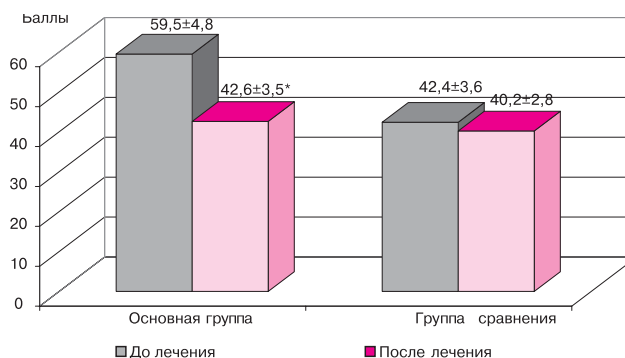
основной группе уменьшился с 15,5 до 6,7 баллов (56,7%) ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения ДР имели тенденцию к снижению – с 50,3 до 47,5 баллов по шкале Цунга, с 11,8 до 8,4 по HDRS, однако динамика имела статистически незначимый характер. Регресс показателей ЛТ и СТ больных основной группы характеризовался большей выраженностью – с 54,2 до 46,8 баллов (13,7%) и с 59,5 до 42,6 баллов (28,4%), соответственно, чем в группе сравнения, где изменения показателей были статистически незначимы. Уровень астении уменьшился с  $98,3 \pm 5,6$  до  $76 \pm 4,4$  баллов.

## Выводы

При обследовании и лечении больных с МС необходимо учитывать возможность сопряженности его основных клинических проявлений с депрессией, наличие которой значительно отягощает течение и исходы заболевания. Степень

## Литература

1. Задонченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. Кардиология 2002; 42(9): 15-9.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Кардиоваск тер профил 2004; 1: 56-9.
3. Оздоева Л.Д., Небиеридзе Д.В., Погосова Г.В. и др. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 59-64.
4. Симаненков В.И., Успенский Ю.П. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике. Медлайн-экспресс 2006; 4(187): 3-7.
5. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, et al. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. Ann Behav Med 1995; 17: 142-9.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  - различия статистически достоверны; по оси абсцисс - группы наблюдения, по оси ординат - баллы

Рис. 8 Динамика СТ на фоне дифференцированной терапии у больных с МС.

выраженности клинических симптомов заболевания ассоциирована с формированием более выраженного комплекса психических расстройств, из которых наиболее значимыми в клиническом и прогностическом плане являются ДР, способствующие формированию психологической дезадаптации и оказывающие отрицательное влияние на течение основного заболевания.

Диагностика и коррекция ДР обеспечивают клинические преимущества для данной категории пациентов и ассоциированы с положительной динамикой показателей, составляющих основные кластеры МС.

Перспективным для использования в клинической практике для категории пациентов с МС, исходя из соотношения «эффективность-безопасность», является дженерик сертралина антидепрессант Асентра.

6. Coodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus. J Clin Psychiatry 1995; 56(4): 128-36.
7. Coodnick PJ, Kumar A, Henry JH, et al. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. Psychopharmacol Bull 1997; 33(2): 261-4.
8. Krook A, O Rahilly S. Bailleres Clinical Endocrinology and Metabolism. -10-th Ed. London 1996; 97-122.
9. Manuck S, Olsson G, Hjemdahl P, et al. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study. Psychosom Med 1992; 54: 102-8.
10. Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). Am Heart J 1999; 137: 1100-06.
11. Sunita M. Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. Pediatrics 2005; 115: 1315-9.

Поступила 21/02-2007