

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТАЛОПРАМА В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Стаценко М.Е., Шилина Н.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава

Резюме

В результате проведенного исследования было установлено, что назначение Опри (циталопрама) в течение трех месяцев в восстановительном периоде инфаркта миокарда эффективно устраняет аффективные расстройства, достоверно снижает уровень психологического стресса и улучшает сон у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью. На фоне комбинированной терапии с включением Опри у пациентов достоверно снизилась частота приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились проявления вегетативной дисфункции, отмечались благоприятные изменения морфофункциональных параметров сердца и значительно повысилось качество жизни.

Ключевые слова: циталопрам (Опра), аффективные расстройства, сахарный диабет 2 типа, восстановительный период инфаркта миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В последние десятилетия появились данные о том, что негативное влияние на течение и прогноз после ИМ оказывают тревожно-депрессивные расстройства [3]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что смертность у пациентов после ИМ с сопутствующим депрессивным состоянием в течение первых 6 месяцев была в 4 раза выше, чем у пациентов после ИМ без признаков депрессии [12].

Утяжеляет течение ИМ наличие сахарного диабета (СД) 2 типа [7]. Диабетическая кардиопатия, имеющаяся у больных СД 2 типа, определяет снижение сократительной способности сердца [10]. Высокая смертность при СД связана с повышением частоты застойной сердечной недостаточности [2].

Аффективные расстройства оказывают неблагоприятное влияние на уровень глюкозы крови, клиническое течение СД [6]. Ряд исследований непосредственно указывают на роль психосоциальных факторов в декомпенсации СД, и особое значение среди них придается стрессовым ситуациям [9].

Очевидной становится необходимость коррекции антидепрессантами аффективных расстройств после перенесенного ИМ. Однако практика терапии депрессии при ИМ вне рамок клинических испытаний ничтожно мала, а ее методы не отработаны. Сведения о влиянии различных вариантов терапии на симптоматику самой депрессии и на течение постинфарктного периода или постинфарктную смертность противоречивы [4].

Таким образом, в настоящее время стратегия реабилитации постинфарктных больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и СД 2 типа, страдающих аффективными расстройствами, остается малоизученной, что определяет актуальность про-

ведения целенаправленных комплексных исследований у данной категории пациентов.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния терапии циталопрамом на выраженность тревоги и депрессии, особенности течения восстановительного периода инфаркта миокарда, морфофункциональные параметры сердца, ВРС и качество жизни у больных СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включено 60 больных с СД 2 типа и признаками тревожно-депрессивных расстройств на 3-й – 4-й неделе после перенесенного инфаркта миокарда. У всех пациентов ИМ осложнился наличием ХСН II-III функционального класса (ФК). Пациенты были разделены на 2 группы (по 30 человек), сопоставимые по полу, возрасту, тяжести перенесенного инфаркта миокарда, наличию гипертонической болезни, основным показателям гемодинамики и углеводного обмена. Исходная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

Наблюдение проводилось исходно, через 4 и 12 недель терапии. Пациенты основной (1-й) группы в дополнение к базисным препаратам (аспирин, бисопролол, эналаприл, симvastатин, при необходимости – нитраты и мочегонные, а для коррекции гипергликемии – гликозид $\pm$ метформин) получали антидепрессант циталопрам (Опра, «Actavis», Исландия) 20 мг/сутки в течение 3 месяцев, пациенты контрольной (2-й) группы – только базисную терапию. С больными обеих групп проводились психотерапевтические беседы.

С целью определения наличия у пациентов тревожно-депрессивных расстройств, применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression scale), для подтверждения и оценки выраженности депрессии использо-

Таблица 1

Характеристика больных

Показатели	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, лет	65,31±2,89	66,4±2,32
Мужчины / женщины	13/17	14/16
ИМ с зубцом Q / без зубца Q	12/18	11/19
Пациенты с ГБ / без ГБ	29/1	28/2
ФК ХСН	2,82±0,91	2,79±0,94
ЧСС, ударов в минуту	78,2±3,64	77,4±3,82
САД, мм рт. ст.	118,4 ± 4,92	116,7 ± 6,85
ДАД, мм рт. ст.	66,4 ± 3,86	65,7 ± 3,42
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	7,2±1,14	7,4±1,3
HbA1c, %	7,3±0,67	7,2±0,64

Обозначения: ИМ – инфаркт миокарда; ГБ – гипертоническая болезнь; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; HbA1c – гликозилированный гемоглобин крови натощак.

вался опросник депрессии Бека. Уровень стресса оценивали по результатам шкалы психологического стресса Ридера, качество сна – с помощью анкеты субъективной оценки нарушений сна [11].

Объективные данные о состоянии пациентов были получены при физикальном обследовании и при помощи инструментальных исследований. Для оценки динамики клинических проявлений кардиальной недостаточности использовалась шкала оценки клинического состояния при ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000) [8, 11]. Для оценки ФК ХСН и изменений толерантности к физическим нагрузкам проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [11]. Морфофункциональные параметры сердца регистрировали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «VOLUSON 530-D KRETZ TECHNIK» (США) с доплеровским датчиком. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006), оценивались систолическая и диастолическая функции сердца, а также полостные размеры сердца [8].

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов оценивался исходный вегетативный тонус с помощью вопросника для выявления признаков вегетативных изменений, проводился расчет вегетативного индекса Кердо [5], для определения вегетативной реактивности использовалась проба, предложенная Р.М. Баевским [1].

Параметры вариабельности ритма сердца (BPC) оценивались на коротких участках записи ЭКГ в течение 5 минут с использованием аппаратно-программного комплекса «ВАРИКАРД-1,41» (Россия). Учитывались следующие показатели BPC: MxDMn – разность между максимальным и минимальным значением интервала RR, SDNN-среднеквадратичное отклонение, CV-коэффициент вариации, SI-индекс напряжения, TR-суммарная мощность спектра, HF-

высоочастотная составляющая, LF-низкочастотная составляющая («медленные волны»), VLF – очень низкочастотные колебания («медленные волны 2 и 3 порядка»), IC-индекс централизации [1, 5].

Качество жизни больных оценивали по результатам специфических опросников: Сиегтского опросника качества жизни у больных со стенокардией, Миннесотского опросника качества жизни у больных ХСН (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) и неспецифического опросника качества жизни MOS SF-36 (MOS 36 – Item Short-Form Health Survey) [11].

Безопасность лечения Опрой определяли по данным ЭКГ (продолжительность основных кардиоинтервалов), анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, лабораторных параметров (оценивали уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина HbA1c), а также регистрировали нежелательные эффекты терапии.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу статистического анализа Microsoft Excel для Windows XP 2002. Для оценки достоверности полученных результатов применяли t – критерий Стьюдента, а для вычисления значимости различий процентных долей – метод углового преобразования Фишера. За статистически значимые изменения принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В конце 3-х месячной терапии циталопрамом у больных 1-й группы наблюдалась полная редукция тревожно-депрессивной симптоматики; были купированы проявления психологического стресса высокого уровня. На фоне приема циталопрама отмечалась нормализация сна: более быстрое засыпание, увеличение продолжительности ночного сна, отсутствие частых, ранних пробуждений. Во 2-й группе

Таблица 2

Динамика показателей психического статуса и качества жизни на фоне лечения

Показатель	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	исходно	3 месяца	Δ %
Тревога по HADS, средний балл	10,68±0,53	6,21±0,82*	-42,4	10,43±0,9	8,63±1,7	-18,6**
Депрессия по HADS, средний балл	10,15±0,81	5,04±0,73*	-50,2	10,53±0,96	8,07±1,45	-23,9**
Депрессия по Беку, средний балл	19,81±1,32	10,85±2,46*	-32,6	19,28±1,54	17,72±2,46	-4,3**
Высокий уровень стресса, % больных	41	0	0	38	33	10,8**
Средний уровень стресса, % больных	39	37	-9,3	39	49	4,2
Низкий уровень стресса, % больных	20	63	25,8	23	18	12,5
Сон, балл	17,6±0,87	24,87±0,74*	41,8	17,56±0,82	18,46±1,01	7**
Апноэ, балл	5,01±0,86	4,04±0,62	-12,2	5,24±0,9	5,36±0,87	2,3
Сиетлский опросник, балл	66,03±3,38	71,5±3,24	8,28	67,34±4,51	64,72±5,67	-3,9
Миннесотский опросник, балл	54,3±3,01	42,25±3,6*	-22	54,9±3,24	49,6±3,17	-9,5
SF-36, %	47,6±2,68	58,47±2,7*	23,1	48,57±2,9	53,4±2,1	9,8

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$; ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

пациентов (без циталопрама) к 3 месяцу наблюдения сохранялись субклинические проявления аффективных расстройств по результатам опросника HADS и легкая депрессия согласно опроснику Бека, не произошло достоверного изменения показателей стресса и качества ночного сна. При сравнении по критерию Фишера у пациентов основной группы, принимавших Опру, выявлены достоверные отличия от 2-й группы по снижению депрессии и тревоги, уменьшению уровня психологического стресса и улучшению качества сна (табл.2).

Включение в базисную терапию циталопрама оказывало позитивное влияние на клинические проявления восстановительного периода инфаркта миокарда. Отмечена достоверная динамика увеличения толерантности к физическим нагрузкам, подтверж-

денная дистанцией ТШХ у пациентов 1-й группы, что нашло отражение и в уменьшении ФК ХСН (табл.3).

По результатам ЭхоКГ наблюдалась тенденция к улучшению систолической функции сердца к 12-й неделе терапии, что проявлялось у пациентов основной группы увеличением фракции сердечного выброса (ФВ). В контрольной группе пациентов изменения систолической функции сердца не произошло (табл.3).

Установлено позитивное воздействие комбинированной терапии ХСН с включением Опры на диастолическую функцию сердца: снизился процент выявления диастолической дисфункции (ДД) в процессе лечения у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Исходно в основной группе

Таблица 3

Динамика клинического статуса и морфофункциональных параметров сердца на фоне лечения

Показатели	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	исходно	3 месяца	Δ %
ШОКС, балл	4,4±0,11	3,56±0,14*	-19,1	4,3±0,16	3,86±0,2	-10,2
ТШХ, м	286±10,4	364±12,6*	27,3	290,3±12,5	312±14,7	7,5**
ФК ХСН	2,84±0,12	2,36±0,2*	-16,9	2,88±0,18	2,71±0,24	-5,9
ФВ, %	49,52±2,3	53,9±1,66	8,8	50,66±2,35	51,04±2,52	0,75
КДР ЛЖ, мм	56,34±2,01	53,3±1,87	-5,4	56,41±1,65	55,4±2,41	-1,8
РЛП, мм	41,85±1,2	37,6±2,04	-10,2	41,62±2,08	40,02±1,55	-3,8
IVRT, мс	124,38±6,2	118,8±5,22	-4,5	112,27±8,27	122,5±8,12	9,1
DT, мс	221,26±10,4	198,7±12,31	-13,3	218±19,95	203,64±12,6	-5,3
Е/А	1,03±0,08	1,2±0,13	16,5	1,24±0,29	1,15±0,37	-7,3

Обозначения: ШОКС – шкала оценки клинического состояния больного ХСН модификации Мареева; ТШХ – дистанция теста 6-минутной ходьбы; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ФВ – фракция сердечного выброса по Тейхгольцу; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; РЛП – размер левого предсердия;

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика показателей variability ритма сердца на фоне лечения

Показатели	1-я группа (n=30), прием циталопрама			2-я группа (n=30), группа контроля		
	исходно	3 месяца	Δ %	Исходно	3 месяца	Δ %
MxDMn, мс	125,23±18,7	193,05±19,59*	22,2	124,57±19,5	159,71±23,6	11,3
SDNN, мс	19,3±2,27	37,5±5,3*	94,3	22,3±2,27	26,52±15	18,9**
CV, %	2,42±0,24	3,12±0,34	28,9	2,51±0,3	2,89±0,36	15,1
SI, усл.ед.	398±37,8	269,84±31,62*	-22,6	387,25±54,7	402,83±64,6	4,8**
TR, мс2 x 1000	698,4±341,6	708,69±362,54	1,5	702,93±352,7	748,63±347,9	6,5**
HF, %	33,35±1,89	33,34±3,89	-0,03	33,6±2,1	33,52±2,4	-0,2
LF, %	31,84±1,5	31,81±3,3	-0,09	30,99±0,85	31,48±1,86	1,58
VLF, %	34,81±1,74	34,75±2,97	-0,2	36,27±1,65	37,3±1,74	2,8
IC, (VLF\LF)\ HF	3,46±0,68	3,75±1,82	8,4	3,64±0,73	3,89±1,13	6,9

Обозначения: MxDMn – разность между максимальным и минимальным значением интервала RR; SDNN – среднее квадратическое отклонение; CV – коэффициент вариации; SI – индекс напряжения; TR – суммарная мощность спектра; HF – высокочастотная составляющая; LF – низкочастотная составляющая («медленные волны»); VLF – очень низкочастотные колебания («медленные волны 2 и 3 порядка»); IC – индекс централизации;

Примечание: * – достоверные различия при $p < 0,05$, ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

ДД диагностировалась у 97,3 % пациентов; к 12-й неделе этот процент снизился до 78,4 (табл.3).

Благоприятные изменения на фоне лечения анти-депрессантом выявлены и в геометрии сердца. Уменьшение конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) отмечено в обеих группах, но Δ% был больше в основной группе по сравнению с пациентами контрольной группы. Размеры левого предсердия (ЛП) в конце 12-й недели терапии у пациентов 1-й группы были меньше по сравнению с группой контроля (табл.3).

На фоне приема Опри у пациентов улучшились показатели исходного вегетативного тонуса ВНС. Уменьшились проявления вегетативной дистонии (дисфункции) по результатам вопросника для выявления признаков вегетативных изменений: достоверно у пациентов основной группы – с 37,56±3,8 до 24,9±4,1 (Δ%=-33,7); у пациентов контрольной группы только с 36,89±4,3 до 32,78±3,05 баллов (Δ%=-11,1, $p > 0,05$). По конечному результату различия между группами достоверны. Значимо уменьшился индекс Кердо у пациентов, принимавших Опри, со значений 22,6±3,7 до 11,53±2,59 (Δ%=-48,98), что свидетельствует об уменьшении симпатических влияний. Во 2-й группе пациентов значения индекса Кердо достоверно не изменились: с 21,8±3,4 до 18,53±3,68 (Δ%=-15). Различия между группами по конечному результату достоверны. При исследовании исходного вегетативного тонуса в основной группе у 78 % больных зарегистрирована симпатикотония, у 19 % – гиперсимпатикотония, у 3 % – нормотония. После проведения ортостатической пробы для оценки вегетативной реактивности у 92 % пациентов 1-й группы выявлена гиперсимпатикотоническая реакция, у 8 % – нормальная. После 3-х месячного приема циталопрама выявлены следующие изменения: исходно наблюдалась

симпатикотония у 49 %, нормотония – у 51 % больных, после проведения ортопробы гиперсимпатикотоническая реактивность зафиксирована у 68 % больных, нормальная реактивность – у 32 % ($p < 0,05$). Это свидетельствует об уменьшении преобладания симпатического тонуса ВНС на фоне приема Опри. В контрольной группе при определении исходного вегетативного тонуса у 75 % больных зарегистрирована симпатикотония, у 23 % – гиперсимпатикотония и у 2 % больных отмечалась нормотония. При проведении ортостатической пробы у 89 % пациентов выявлена гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, у 11 % – нормальная. Через 3 месяца у пациентов контрольной группы изменений в сторону нормализации работы ВНС не произошло. При исследовании исходного вегетативного тонуса симпатикотония выявлена у 77 % больных, гиперсимпатикотония – у 23 %, после ортостатической пробы преобладала гиперсимпатикотоническая реакция у 91 % пациентов, а нормальная – лишь у 9 % больных.

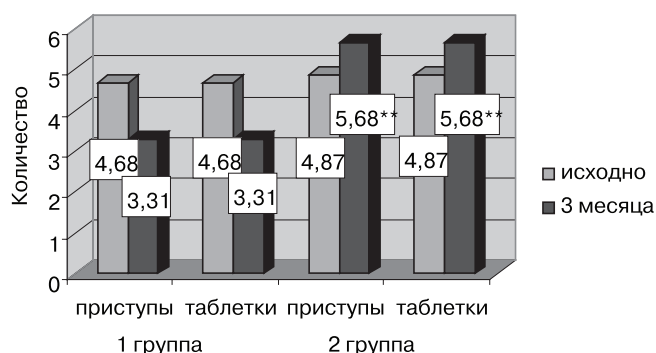


Рис. 1. Количество приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в неделю.

Примечание: ** – достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

При анализе динамики параметров ВРС у пациентов 1-й группы, принимавших Опру, выявлено значительное снижение MxDMn, CV и SI, что свидетельствует об уменьшении преобладания тонуса симпатического отдела ВНС. Увеличение значений SDNN в основной группе говорит о снижении ригидности сердечного ритма и уменьшении риска внезапной сердечной смерти (табл. 4).

По результатам Миннесотского опросника и опросника SF-36 у больных 1-й группы после 3-х месяцев приема Опры отмечено более выраженное, достоверное улучшение КЖ по сравнению с больными 2-й группы. По данным Сметлского опросника у пациентов основной группы в конце исследования наблюдалось улучшение КЖ, тогда как в контрольной группе КЖ недостоверно ухудшилось. Также в 1-й группе, в отличие от 2-й, отмечено достоверное уменьшение количества и интенсивности приступов стенокардии, и достоверно снизилась потребность в дополнительном приеме таблеток нитроглицерина на фоне комбинированной терапии с включением циталопрама. Различия между группами по конечному результату достоверны (рис.1).

На фоне терапии циталопрамом на ЭКГ не было отмечено статистически значимых изменений основных кардиоинтервалов (P, PQ, QT), а также уменьшились проявления обструктивного апноэ во сне, что свидетельствует о безопасности применения циталопрама у больных ХСН и СД 2 типа в раннем постин-

фарктном периоде. Не произошло достоверно значимых изменений уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина, что говорит об отсутствии влияния циталопрама на углеводный обмен. Побочных эффектов проводимой терапии зарегистрировано не было.

Выводы

1. Назначение Опры в восстановительном периоде инфаркта миокарда у больных с аффективными расстройствами и СД 2 типа эффективно устраняет проявления тревоги и депрессии, что сопровождается снижением уровня психологического стресса, нормализацией сна.

2. Трехмесячная комбинированная терапия с включением Опры сопровождается достоверным увеличением толерантности к физическим нагрузкам, снижением функционального класса ХСН, а также уменьшением частоты приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

3. Комбинированная терапия с включением Опры на фоне редукции тревожно-депрессивной симптоматики способствует улучшению морфофункциональных параметров сердца (увеличение ФВ, тенденция к уменьшению ДД и размеров сердца) и оказывает нормализующее действие на вегетативный тонус.

4. Коррекция Опррой аффективных расстройств сопровождается значимым повышением качества жизни пациентов.

Литература

1. Бабунец И.В., Мириджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер, 2002: 112 с.
2. Белялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств. Москва, Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2000: 350 с.
3. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 3: 41–51.
4. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть II. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии 2007; 4: 39–45.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Москва, Медицинское информационное агентство, 2000: 752 с.
6. Гарганеева Н.П., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. Сахарный диабет типа 2: коморбидность с непсихотическими психическими расстройствами и прогноз. Приложение к журналу// Психиатрия и психофармакотерапия, 2006; 2: 3–9.
7. Панова Е.И., Стронгин Л.Г., Круглова Н.Е. и др. Течение стационарного этапа реабилитации больных инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета 2-го типа. Российский национальный конгресс кардиологов, Томск. Приложение 2 к журналу// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(4): 373.
8. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) – ООО ОССН, Москва, 2007: 76 с.
9. Сидоров П.И., Новикова И.А., Соловьев А.Г. Роль неблагоприятных социально-психологических факторов в возникновении и течении сахарного диабета// Тер. архив 2001; 1: 68–70.
10. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва: Медицина, 2002; 416 с.
11. Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тианептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде// Кардиология 2005; 45(12): 48–52.
12. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talagic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6 month survival// JAMA, 1993; 270: 1819–1825.

Abstract

Three-month citalopram (Opra) therapy in post-infarction rehabilitation period effectively treated affective disorders, reduced psychological stress levels and improved night sleep in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Combined therapy, including Opra, was associated with reduced angina attack incidence and autonomous dysfunction symptoms, increased physical stress tolerance and quality of life, improved cardiac structure and function.

Keywords: Citalopram (Opra), affective disorders, Type 2 diabetes mellitus, post-infarction rehabilitation period, chronic heart failure.

Поступила 19/06-2008