

## Использование тианептина в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с депрессией

Г.В. Семке, В.Ф. Мордовин

НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН. Томск, Россия

### Tianeptine in the treatment of patients with arterial hypertension and depression

G.V. Semke, V.F. Mordovin

Research Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia.

**Цель.** Изучить влияние монотерапии тианептином на суточный профиль артериального давления (СП АД) и липидный спектр (ЛС) у больных артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с депрессией.

**Материал и методы.** Обследованы 17 больных АГ (преимущественно I степени) в возрасте 34-50 лет с наличием тревожно-депрессивных расстройств (ТДР); использовали 3-месячную терапию тианептином.

**Результаты.** Обнаружена связь между степенью выраженности ТДР и показателями СП АД. Тианептин достоверно снижал выраженность ТДР, а также уровень АД и индекс времени АГ в течение суток, не вызывая негативных изменений в ЛС.

**Заключение.** Включение тианептина в комплексную терапию больных АГ с наличием ТДР патогенетически обосновано и может значительно повысить эффективность антигипертензивного лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, депрессия, тианептин.

**Aim.** To study tianeptine monotherapy effects on circadian blood pressure profile (CBPP) and lipid profile (LP) in patients with arterial hypertension (AH) and depression.

**Material and methods.** Seventeen 34-50-year-old patients with AH (Stage I mostly) and anxiety-depressive disorders (ADD), were administered tianeptine for three months.

**Results.** ADD severity was linked to CBPP parameters. Three-month tianeptine therapy significantly reduced anxiety and depression severity, BP level and BP time load parameters, without any negative effects on LP.

**Conclusion.** Adding tianeptine to complex treatment of AH and ADD patients was pathogenetically sensible and could substantially improve antihypertensive therapy effectiveness.

**Key words:** Arterial hypertension, depression, tianeptine.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и депрессивные состояния (ДС) являются одними из наиболее распространенных и при этом часто сочетаются. Известно, что частота ДС у больных ССЗ варьирует от 18% до 60%, в т.ч. у больных артериальной гипертензией (АГ) — 47,8-51,9% [1].

Проспективные исследования последних лет свидетельствуют о том, что ДС выступают в качестве независимого фактора риска (ФР) развития АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), а также наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): инфаркта миокарда (ИМ) и мозговых инсультов (МИ) [2, 3]. Сочетание ДС и ССЗ усугубля-

ет клиническую симптоматику последних, значительно затрудняет реабилитацию и вторичную профилактику, ухудшает качество жизни больных и отрицательно влияет на прогноз [4].

Наличие депрессии (Д) у кардиологических больных требует включение в схему лечения антидепрессивных препаратов, применение которых, однако, в ряде случаев сопровождается побочными эффектами, ограничивающими их назначение больным ССЗ. Хорошо известны кардиотоксичность трициклических антидепрессантов (ТЦА), их способность вызывать ортостатическую и постуральную гипотензию, и, наоборот, подъем артериального давления (АД) при приеме ингибиторов мо-

ноаминоксидазы [5,6]. Появление на фармацевтическом рынке России нового атипичного ТЦА тиа-нептина с селективным серотонинергическим механизмом действия, лишённого многих побочных действий, свойственных традиционным ТЦА, открывает новые возможности в лечении ДС в общемедицинской практике, в т.ч. у больных АГ. Однако влияние препарата на суточный профиль (СП) АД, а также на ФР ИБС — липидный профиль (ЛП), требует дальнейшего изучения.

Поэтому целью данного исследования стало изучение влияния монотерапии тиа-нептином на СП АД и изменения ЛП крови у больных АГ, ассоциированной с Д.

## Материал и методы

В исследование включены 17 пациентов (12 женщин и 5 мужчин) в возрасте 34–50 лет (средний возраст —  $42,4 \pm 7,2$ ) с верифицированным диагнозом эссенциальной АГ I–II степеней (ст.), преимущественно I ст. (15 человек — 88,2%), длительностью заболевания от 0,5 до 20 лет без регулярного предшествующего лечения. В исследование не были включены больные с наличием органических поражений органов-мишеней, органических заболеваний центральной нервной системы и тяжелой сопутствующей патологией, требующей дополнительного лечения. Степень выраженности ДС оценивалась клинически, а также по изменению показателей шкал Д Бека и Цунга, уровень тревоги — по шкале Шихана. Все больные соответствовали диагностическим признакам ДС (от легкого до умеренного) по МКБ-10, уровень Д по опроснику Бека  $\geq 19$  баллов, опроснику Цунга  $\geq 50$  баллов. Для определения уровня сопутствующего тревожного расстройства (ТР) использовался опросник Шихана, в соответствии с которым уровень тревоги  $> 30$  баллов считался аномальным.

Определение ЛП крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови из кубитальной вены осуществлялся утром натощак, исключался прием пищи за 16 часов до обследования. Исследования проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе FP-901 («Labsystems», Финляндия) ферментативным методом, используя наборы реактивов фирмы «Bioscop». Определяли следующие показатели: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ); рассчитывали ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) [7]. За верхние границы нормы принимали значения: ОХС  $< 5,17$  ммоль/л, ТГ =  $0,5$ – $1,7$  ммоль/л, ХС ЛВП  $> 0,9$  ммоль/л, ХС ЛНП  $< 3,4$  ммоль/л, соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП  $< 2,6$ .

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью монитора AND TM-2421 (Japan), позволяющего использовать осцилометрический и аускультативный методы измерения АД. Монитор был запрограммирован на выполнение измерений через 15 минут днем (д.) и через 30 минут ночью (н.); ночной период определен с 23.00 до 7.00 часов. При обработке данных мониторирования учитывались результаты, включающие  $\geq 80\%$  эффективных измерений. Анализировали следующие показатели: в д. и н. время — среднее систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), индекс времени АГ (ИВ), вариабельность (Var), степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

Все исследования проводили до начала лечения после 7-дневного безмедикаментозного периода и через 3 месяца терапии тиа-нептином в дозе 37,5 мг/сут. (по 1 таблетке 3 раза в сутки). Все больные подписывали информационное согласие на проведение обследования.

При статистической обработке полученных результатов использовался пакет прикладных статистических программ Statistica for Windows 5.0, StatSoft Inc. 1995 на компьютере IBM/AT.

## Результаты и обсуждение

Длительность текущего эпизода Д у обследованных пациентов составила 2 недели — 3–4 месяца.

Основные жалобы пациентов до начала терапии сводились преимущественно к головным болям постоянного характера, либо связанным с повышением АД; неустойчивостью АД; неопределенным колющим болям в области сердца; недостаточности вдоха. Пациенты отмечали подавленное настроение, часто неустойчивое; утомляемость, слабость, зачастую носящую характер раздражительной, плаксивости; нарушение сна — трудности засыпания и течения сна, сонливость днем; в большинстве случаев ранимость, чувствительность к различным внешним факторам; расстройства памяти, нарушение внимания и работоспособности. Тревога, от умеренной до высокой, проявлялась беспокойством, психическим напряжением. Содержанием тревоги были психоэмоциональные переживания по поводу реальных трудностей в семье, на работе и ухудшение собственного здоровья.

На фоне терапии тиа-нептином к концу первой и на второй неделе лечения проявлялось в первую очередь анксиолитическое (противотревожное) действие препарата. Больные отмечали снижение уровня тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения. Только в двух случаях на первой неделе пациенты жаловались на сонливость в течение дня, а в ряде случаев ( $n=5$ , 29,4%) приходилось добавлять гипнотики для нормализации процессов засыпания, однако в последующем необходимость в них отпадала. Уже к концу первого месяца лечения редукция тревожной симптоматики составила 41%.

Тимоаналептический (антидепрессивный) эффект проявлялся значительно позже — к концу первого месяца терапии, уменьшались заторможенность, вялость, подавленность, плаксивость, изменилось отношение к реальным трудностям в сторону поиска возможности их преодоления. Более выраженная редукция симптоматики имела место к третьему месяцу терапии, что соответствовало снижению балльной оценки Д по опросникам Бека и Цунга, которые приближались к нормальным уровням. Эта клиническая динамика согласуется с данными других авторов [8]. Изменение показателей формализованных опросников подтверждает положительную клиническую динамику и представлено в таблице 1.

Таблица 1

Динамика уровней Д и ТР при терапии тианептином (M±SD)

|                            | до лечения | 1 месяц лечения | 3 месяца лечения |
|----------------------------|------------|-----------------|------------------|
| Опросник Бека (депрессии)  | 25,0±5,7   | 19,0±4,6*       | 17,8±1,9**       |
| Опросник Цунга (депрессии) | 53,5±3,7   | 38,1±7,5**      | 38,3±11,3**      |
| Опросник Шихана (тревоги)  | 58,5±19,2  | 34,3±14,1*      | 26,7±12,9**      |

Примечание: \* p&lt;0,01; \*\* p&lt;0,001 достоверность по сравнению с периодом до лечения.

Таблица 2

Динамика показателей ОХС и ЛП на фоне терапии тианептином (M±SD)

| Показатели                | до лечения | 3 мес. лечения | p  |
|---------------------------|------------|----------------|----|
| ОХС, ммоль/л              | 5,50±0,38  | 5,55±0,30      | нд |
| ТГ, ммоль/л               | 2,08±1,09  | 1,66±0,46      | нд |
| ХС ЛНП, ммоль/л           | 3,48±0,69  | 3,60±0,38      | нд |
| ХС ЛВП, ммоль/л           | 1,07±0,30  | 1,11±0,24      | нд |
| Соотношение ХС ЛНП/ХС ЛВП | 3,52±1,50  | 3,20±0,72      | нд |

Примечание: p — показатель достоверности; нд — недостоверно.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у больных АГ на фоне монотерапии тианептином

| Параметры СМАД | M±SD        | p     |
|----------------|-------------|-------|
| САДд.-1        | 153,14±9,88 | 0,029 |
| САДд.-3        | 142,57±7,23 |       |
| ИВ САДд.-1     | 71,60±15,40 | 0,014 |
| ИВ САДд.-3     | 54,77±11,48 |       |
| ДАДн.-1        | 78,00±10,20 | 0,026 |
| ДАДн.-3        | 68,57±7,80  |       |
| ИВ САДн.-1     | 74,64±25,76 | 0,011 |
| ИВ САДн.-3     | 53,26±17,62 |       |
| ИВ ДАДн.-1     | 52,57±28,47 | 0,000 |
| ИВ ДАДн.-3     | 28,69±19,67 |       |

Примечание: 1 — показатели исходного мониторингирования; 3 — показатели мониторингирования через 3 месяца лечения тианептином (парный критерий Стьюдента для зависимых величин); p — показатель достоверности.

3-месячное лечение тианептином не оказывало негативного влияния на показатели ЛП крови (таблица 2).

В целом в группе изначально отмечались несколько повышенные содержания ОХС, ХС ЛНП и ТГ, что, само по себе, неблагоприятно как ФР развития ИБС у больных АГ. В то же время тианептин не усугублял эти нарушения, что, безусловно, является положительным свойством препарата.

При анализе результатов СМАД до начала терапии и выраженностью ДС была обнаружена прямая корреляционная связь между ст. выраженности исходной Д и Вар САД д. (R=0,72; p=0,015) и ДАД д. (R=0,86; p=0,001). Более тесные связи определялись между параметрами СМАД и уровнем тревоги, величина которой положительно коррелировала с уровнем САДд. (R=0,61; p=0,02), ДАДд. (R=0,57; p=0,03), ИВ ДАДд. (R=0,58; p=0,03), ИВ САДн. (R=0,56; p=0,03) и ДАД (R=0,61; p=0,02) и отрицательно — со СНС ДАД (R=-0,64; p=0,013).

Тесные ассоциации между параметрами СП АД и выраженностью ДС подтверждались наличием корреляционной зависимости между величиной динамики Д на фоне терапии тианептином и некото-

рыми показателями СМАД. Большее снижение показателей по шкалам Бека и Цунга обуславливало меньшие значения ДАДн. (R=-0,86; p=0,001) и ИВ САДд. (R=-0,72; p=0,018) через 3 месяца лечения. Обнаружили также положительную связь между динамикой показателей Д и ИВ САДн. (R=0,81; p=0,005), ИВ ДАДн. (R=0,64; p=0,04), иными словами, чем больше было снижение ст. выраженности ДС, тем больше снижались значения этих показателей АД.

В целом по группе обследованных за 3 месяца лечения тианептином без применения антигипертензивных препаратов были отмечены достоверные изменения показателей АД по данным его СМ (таблица 3).

На фоне 3-месячной монотерапии тианептином без применения антигипертензивных препаратов получено статистически достоверное снижение д. и н. величин АД, а также «нагрузки» давлением в течение суток. При этом несколько больший эффект зафиксирован для ИВ АГ в н. часы.

Таким образом, проведенное исследование выявило, прежде всего, несомненную связь между наличием и выраженностью тревожно-депрессивных

расстройств (ТДР) у пациентов с АГ и показателями СП АД. Этот факт вполне объясним, поскольку Д сопровождается выраженными нарушениями функции органов и систем организма, в т.ч. регуляторных, контролирующих систему кровообращения [9]. При Д имеют место значительные нейрогуморальные нарушения, в частности, активация симпатoadrenalной системы, что может сопровождаться умеренным увеличением частоты сердечных сокращений и некоторым повышением АД, а также нарушение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [10]. Активация этих систем приводит к дислипидемии, гиперкоагуляции, нарушениям функции эндотелия, что и лежит в основе атерогенеза, повышения уровня АД у лиц с ДС [11].

Использование у больных мягкой и умеренной АГ тиапептина приводит не только к значительному уменьшению ст. выраженности ТДР, но и к существенному антигипертензивному эффекту (по данным СМАД). Он проявляется снижением АД в течение суток, а также ИВ АГ, тесно коррелирующих с поражением органов-мишеней, в т.ч. гипертрофией левого желудочка [12]. Вполне вероятно, что применение этого препарата сопровождается уменьшением

симпатической активности, что способствует проявлению антигипертензивного эффекта.

Важно подчеркнуть, что на фоне лечения тиапептином не было обнаружено ухудшения ЛП сы-воротки крови, хотя ДЛП свойственна лицам с ДС. Следует также отметить хорошую переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов.

Таким образом, включение тиапептина в комплексную терапию больных АГ с наличием ТДР является патогенетически обоснованным и значительно повышает эффективность антигипертензивного лечения.

## Выводы

Тиапептин оказывает выраженное положительное терапевтическое действие на проявления ТДР у больных мягкой и умеренной АГ.

Снижение степени выраженности ТДР у больных АГ, ассоциированной с Д, сопровождается положительной динамикой показателей СП АД.

Длительное использование тиапептина (3 месяца) не вызывает неблагоприятных сдвигов и нарушений в липидном обмене, оцениваемом по результатам ЛП крови.

## Литература

1. Благовидова О.Б. Аффективные расстройства при гипертонической болезни. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
2. Погосова Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002; 4: 86-91.
3. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, Dysthymia, and Risk of Stroke. Thirteen-Year Follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. Stroke 2001; 32(9): 1979-83.
4. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Медицинское информационное агентство. Москва 2001; 253 с.
5. Цыбина М.И. Опыт клинического применения амитриптилина, флувоксамина и тиапептина в терапии депрессивных расстройств. Росс психиатр ж 2001; 2: 47-52.
6. Дробижев М.Ю. Антидепрессанты в психосоматике. Психиатр психофармакотер 2001; Приложение 3: 15-9.
7. Friedwald WT, Leve RJ, Fredrickson DS. Estimation of the low lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 256: 2835-8.
8. Румянцева Т.М., Артюхова М.Г., Левина Т.М. Терапия депрессивных и тревожных состояний с коморбидными нарушениями. Росс психиатр ж 2001; 1: 54-7.
9. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ж серд недостат 2003; 4(1)(17): 6-8.
10. Veith RC, Lewis L, Linares OA, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 411-22.
11. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессия при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Ж серд недостат 2004; 5(3)(25): 140-7.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 234 с.

Поступила 20/02-2006  
Принята к печати 22/09-2006