

Кардиопсихиатрия. Проблемы перевода

Дробижев М. Ю.¹, Кикта С. В.², Мачильская О. В.³

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. Москва; ²ФГБУ Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ. Москва; ³ГБУЗ “НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского” Департамента здравоохранения Москвы. Москва, Россия

Кардиопсихиатрия — сравнительно новое направление в медицине, изучающее психические расстройства (ПР), обладающие общими с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) патогенетическими механизмами. Многие из них заимствованы у стресса и проявляются изменением активности нейронов. Предложена рабочая классификация ПР в кардиопсихиатрии. ПР могут быть спровоцированы: угрозой, исходящей от актуальных ССЗ (1-й тип), иной угрожающей ситуацией (2-й “А” тип — у лиц, не страдающих ССЗ, 2-й “Б” тип — у больных ССЗ), “обычной”, не угрожающей ситуацией или вообще неизвестными факторами (3-й “А” тип — у лиц, не страдающих ССЗ, 3-й “Б” тип — у больных ССЗ). Данные литературы свидетельствуют, что ПР 2-го “А” типа повышают (хотя и умеренно) риск возникновения ССЗ. В то же время ПР 2-го “Б” типа и способствуют их прогрессированию (возможно лишь при определенном

патогенетическом варианте болезни). Требуется изучение остальных типов ПР. Обзор включает таблицы, позволяющие судить о соотношениях между многочисленными терминами, использующимися для обозначения ПР. Представлены сведения о рациональном выборе психотропных препаратов для лечения ПР.

Ключевые слова: кардиопсихиатрия, стресс, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, психотропные препараты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(4): 88–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-88-97>

Поступила 14/10-2015

Принята к публикации 19/04-2016

Cardiopsychiatry. Problems of translation

Drobizhev M. Yu.¹, Kikta S. V.², Machilskaya O. V.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; ²FSBI Polyclinics № 3 of President's Protocol Service. Moscow; ³SBHI “SRI of Urgent Care n.a. N. V. Sklifosofskiy” of the Health Department. Moscow, Russia

Cardiopsychiatry is relatively new field in medicine that studies psychic disorders (PD) having common pathological pathways with cardiovascular pathology (CVP). Most of them are related to stress and present with disordered neuronal activity. A working classification is proposed for PD in cardiopsychiatry. PD might be caused by: threat from actual CVP (type 1), other threatening situation (type 2a — in persons without CVP, type 2b — if CVP), “causal” non-threatening situation or even not known factors (type 3a — if without CVP, type 3b — with CVP). Literature data suggest that 2a PD does increase (though temporarily) the risk of CVP. Also the 2b PD enforces progression of CVP (possible

only in specific pathogenetic variant of disease). Studies of other PD types are demanded. The review includes tables that make visible the relations of multiple terms used for PD. Information on rational selection of psychotropic drugs is provided.

Key words: cardiopsychiatry, stress, psychic disorders, cardiovascular diseases, psychotropic drugs.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(4): 88–97
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-88-97>

АД — артериальное давление, ГАМК — гаммергические нейроны (от ГАМК — гамма-аминомасляная кислота), ГИ — гистаминовые нейроны, ГЛУ — глутаматные нейроны, ДА — дофаминовые нейроны, НА — норадреналиновые нейроны, ПР — психические расстройства, СЕ — серотониновые нейроны, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Сближение клинических дисциплин в современной медицине сопровождается появлением новых направлений, которые являются общими для различных специальностей. Примером такого направления является кардиопсихиатрия. В ее становлении и развитии самое активное участие принимают видные отечественные кардиологи и психиатры [1]. И, как всегда, появление нового направления в медицине сопровождается определенными трудностями, часть из которых связана с “проблемами перевода”.

Дело в том, что кардиопсихиатрия изучает психические расстройства (ПР), которые слишком не похожи на привычные для кардиологов сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Ситуацию усугубляют чрезвычайно сложные представления о диагностике и патогенезе ПР [1]. Много непонятного и с их лечением. В частности, неясно, можно ли применять психотропные препараты в кардиологии. Тем более, что их фармакологические свойства характеризуются с помощью большого числа специфических терминов, которые вряд ли знакомы

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 490-65-62

e-mail: dmyu2001@mail.ru

[Дробижев М. Ю. — д.м.н., в.н.с. НОКЦ “Здоровое сердце”, Кикта С. В. — к.м.н., зав. отделением, Мачильская О. В. — врач-кардиолог отдела неотложной коронарной хирургии].

Просульпин®

Сульпирид табл. 50 мг и 200 мг

*пусть будет ясно
на душе*

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КУПИРОВАНИИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Устранение тревожно-фобической, ипохондрической симптоматики

Редукция связанных с тревогой функциональных
сердечно-сосудистых расстройств

Устранение психотравмирующего воздействия соматического заболевания

Отсутствие взаимодействия с медикаментами,
применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Благоприятный профиль безопасности:
не влияет на адренергическую и серотониновую системы

Европейское качество, доступная цена

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
тел./факс: (495) 665 61 03



Ч. №01/150/44/01 от 06.09.03 PESTANA

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

кардиологам: активирующий и тимолептический эффект, соматотропное действие и др. [2]. Между тем отсутствие ясных представлений о ПР и их лечении может повредить репутации кардиопсихиатрии. Вот почему необходимо попытаться ответить на вопрос о том, что из себя представляют ПР, и как они формируются, не прибегая к чрезмерному употреблению специальных терминов. Требуется назвать психотропные препараты, которые могут использоваться для лечения ПР в кардиологии, и объяснить, как именно они реализуют свои фармакологические свойства. Решению этих задач и посвящена настоящая статья, основанная на анализе данных литературы.

Какие ПР изучаются в кардиопсихиатрии? В первую очередь, те, которые связаны с ССЗ общими патогенетическими механизмами. Эти механизмы можно заимствовать, например, у “нормального” стресса [3]. Для последнего характерно падение активности ГАМКергической (от ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) системы, которая обеспечивает эффективное торможение различных нейронов (таблица 1). При этом наблюдается быстрое и одновременное “включение” разных нейронов. Это препятствует какой-либо осмысленной деятельности, и жертва стресса “замирает”. В дальнейшем, однако, такая активизация приносит определенную пользу. В частности, стимулируется глутаматная система (ГЛУ), обеспечивающая возбудимость разных нервных клеток. В результате возрастает активность вегетативной нервной системы, увеличивается тонус мышц (включая миокард).

Стимуляция дофаминовых (ДА) и норадреналиновых (НА) нейронов обеспечивает лучшее осмысление ситуации, а также поднимает артериальное давление (АД). Одновременно растет частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений. Соответственно, увеличивается приток кислорода к различным органам, включая мышцы. Гистаминовые (ГИ) нейроны поднимают уровень бодрствования. Они же способствуют улучшению кровотока в тканях — спазм крупных и расширение мелких артерий, готовят организм к возможному повреждению, вызывая “защитное” воспаление, повышая чувствительность к боли.

Приспособительное значение описанных нейрональных механизмов стресса вполне понятно. Столкнувшись с опасностью, организм стремится “психически” и “соматически” подготовить себя к действию. Таким действием является “бегство” или “борьба”. Последние поведенческие реакции ассоциируются с низким или высоким уровнем активности серотониновых (СЕ) нейронов, соответственно, и призваны ограничить воздействие стресса. Причем при “бегстве” это происходит за счет удаления от источника опасности. В этой ситуации ГАМКергическая система получает время,

необходимое для восстановления тормозящих функций. “Борьба” нивелирует влияние стресса, прежде всего, за счет возросшей активности самих СЕ. Дело в том, что они также, как и ГАМКергические, выполняют тормозящие функции в центральной нервной системе [4]. Соответственно, СЕ могут подавлять излишнюю активность различных нервных клеток.

Интересно, что как “бегство”, так и “борьба” сопровождаются “соматическими” изменениями. В частности, снижение серотониновой активности (“бегство”) может ассоциироваться с уменьшением количества серотонина, 99% которого находится в тромбоцитах. В результате вязкость крови падает, а скорость кровотока в мелких сосудах увеличивается; создаются условия для улучшения кровоснабжения, например, в мышцах. Напротив, повышение серотониновой активности (“борьба”) может сопровождаться ростом количества серотонина в тромбоцитах. При этом увеличивается склонность к тромбозам. Но все это может быть полезным в случае повреждения тканей и кровотечения.

Характеризуя ПР необходимо указать, что многие их симптомы, также представленные в таблице 1, формируются по тем же самым, хотя и значительно усиленным, нейрональным механизмам [3]. Однако эти механизмы стали изучаться сравнительно недавно [4]. Вот почему ПР до сих пор характеризуют с помощью традиционных диагнозов (таблицы 2-4), не связанных с активностью нейронов. Причем некоторые из таких диагнозов входят в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [5], а другие по разным причинам оказались вне ее.

Но, как бы то ни было, представление о нейрональных механизмах ПР, наблюдающихся в кардиопсихиатрии, чрезвычайно важно, поскольку эти патогенетические процессы характерны и для ССЗ (таблица 1). В частности, предполагается, что падение активности ГАМКергических и возбуждение ГЛУ играют существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии [6]. Оба эти нейрональные процесса способствуют стимуляции НА и ДА структур в нервной системе, регулирующих основные показатели кровообращения. И при этом, наблюдается рост АД и ЧСС.

Между тем, высокое АД напрямую способствует атеросклерозу коронарных артерий и ишемической болезни сердца, а также ведет к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки [7]. Рост ЧСС увеличивает величину механической нагрузки на стенку артерий. Сниженная продолжительность диастолы удлиняет время атерогенного воздействия систолы на эндотелий. Активность НА и ДА сопровождается усилением сократительной функции сердца. В результате геометрия коронарных артерий меняется чаще, что отрицательно ска-

Таблица 1

Нейрональные системы, проявления стресса, симптомы ПР и патогенез ССЗ

Активность нейронов	Проявления стресса	Симптомы ПР	Патогенез ССЗ
↓ГАМК	Замирание.	Заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”.	Отключение тормозящих и стимуляция активирующих структур мозга, регулирующих АД и ЧСС.
↑ГЛУ	Активизация нервной системы; усиление тонуса мышц.	Нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами.	
↑ДА ↑НА	Активизация и ускорение мышления; увеличение АД, ЧСС, ЧДД.	Страх смерти, обострения болезни, изобретение “собственных” методов лечения; повышение АД, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха.	Развитие и прогрессирование артериальной гипертензии, рост потребности миокарда в кислороде, эндотелиальная дисфункция, нарушение кровоснабжения миокарда, атеросклероз коронарных артерий, разрыв атеросклеротической бляшки.
↑ГИ	Активное бодрствование “защитное” воспаление, повышение чувствительности к боли, спазм крупных и расширение мелких артерий.	Бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распираания и т.д.	Воспаление эндотелия, гибель эндотелиальных клеток, коронарораспизм.
↓СЕ	“Бегство”, снижение активности тромбоцитов.	Избегающее (неоправданно ограничительное) поведение.	Снижение активности тромбоцитов, кровоизлияния в бляшку.
↑СЕ	“Борьба”, активация тромбоцитов.	Преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью.	Повышенная агрегация тромбоцитов, тромбозы.

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений.

зывается на кровоснабжении отдельных участков миокарда.

Но еще более опасным следствием активизации НА и ДА представляется некоторым исследователям “взрывное” усиление окислительных процессов в сердечной мышце. В результате потребность миокарда в кислороде резко возрастает, так, что даже у больных с нормальной проходимость коронарных артерий может развиваться острый инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть [8, 9].

Активизация ГИ также играет роль в патогенезе ССЗ [10]. Предполагают, в частности, что это нервные клетки выделяют гистамин, который вызывает спазм коронарных артерий [11]. К тому же гистамин способствует развитию воспалительных процессов в эндотелии и гибели эндотелиальных клеток [12]. Рост концентрации серотонина в тромбоцитах приводит к ускорению их агрегации у больных ишемической болезнью сердца [13]. При этом возрастает риск тромбозов и развития острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [14]. Наконец, снижение активности серотонина в тромбоцитах также может неблагоприятно сказаться на развитии и течение ССЗ. Предполагают, в частности, что кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку определяют ее дальнейшее прогрессирование и предрасполагают к разрыву [15].

Представленные данные об общности патогенетических механизмов дают основания предположить, что ПР, предшествующие ССЗ, могут повлиять на риск их возникновения. Аналогичным образом ПР, развивающиеся уже на фоне ССЗ, вероятно способствуют их прогрессированию. Изучение этих гипотез является основной научной задачей современной кардиопсихиатрии. Причем эта задача представляется чрезвычайно важной, хотя бы потому, что ССЗ являются главной причиной смертности и госпитализаций больных в мире [16]. Обнаружение любого нового фактора, способствующего возникновению и/или прогрессированию ССЗ, имеет большое медицинское и социальное значение.

Что уже сделано для решения основной задачи кардиопсихиатрии? Для ответа на этот вопрос необходимо вновь обратиться к литературе. Но результаты такого анализа вряд ли разумно приводить для каждого из диагнозов в отдельности, поскольку их очень много (таблицы 2–4). Поэтому, представляется целесообразным систематизировать их в несколько групп, что позволит дать обобщенную оценку состояния проблемы. На практике такой подход означает разработку классификации ПР в кардиопсихиатрии. Впрочем, ее предварительный (рабочий) вариант может быть создан, если принять

Таблица 2

Нейрональные системы при ПР 1-го типа, их симптомы и квалификация

Активность нейронов	Симптомы ПР	Диагнозы	
		Вне МКБ-10	В МКБ-10
↓ГАМК	Заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”.		
↑ГЛУ	Нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами.	Тревожно-фобические, соматоформные и соматизированные реакции (нозогении), невротическая ипохондрия, психотравмирующее воздействие соматического заболевания.	Расстройство приспособительных реакций.
↑ДА ↑НА	Страхи смерти, ухудшения состояния.	Тревожно-фобические реакции (нозогении), кардиальная тревога, психотравмирующее воздействие соматического заболевания.	
	Повышение АД, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха.	Соматоформные или соматизированные реакции (нозогении).	
	Обдумывание “собственных” методов лечения.	Ипохондрия <i>cum materia</i> .	
↑ГИ	Бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распирания и т.д.	Коэстезиопатические реакции.	
↓СЕ	Избегающее (неоправданно ограничительное) поведение.	Ригидная ипохондрия, нажитая ипохондрическая психопатия, развитие по типу “новой” жизни, пассивный копинг.	
↑СЕ	Преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью.	Ипохондрия здоровья, паранойяльные реакции и развития с изобретением неконвенциональных способов избавления от недуга, сутяжничество с эквитными установками, аберрантная ипохондрия, активный копинг.	

Таблица 3

Нейрональные системы при ПР 2-го типа, их симптомы и квалификация

Активность нейронов	Симптомы ПР	Диагнозы	
		Вне МКБ-10	В МКБ-10
↓ГАМК	Заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”.	Психологический стресс, психологический дистресс, психологическая травма	Острая реакция на стресс, посттравматическое стрессовое расстройство.
↑ГЛУ	Нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами.	эмоциональный стресс жизненный стресс, стресс на работе, профессиональный стресс, хронический психосоциальный стресс, кратковременный стресс, жизнь, наполненная стрессами, травматический жизненный опыт	Посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство приспособительных реакций.
↑ДА ↑НА	Страхи смерти, ухудшения состояния.		
	Повышение АД, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха.		
	Обдумывание “собственных” методов лечения.		
↑ГИ	Бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распирания и т.д.		
↓СЕ	Избегающее (неоправданно ограничительное) поведение.		Посттравматическое стрессовое расстройство.
↑СЕ	Преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью.		

Таблица 4

Нейрональные системы при ПР 3-го типа, их симптомы и квалификация

Активность нейронов	Симптомы ПР	Диагнозы	
		Вне МКБ-10	В МКБ-10
↓ГАМК	Заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”.	Истерический психоз.	Диссоциативный ступор.
↑ГЛУ	Нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами.	Тревожный невроз, синдром множественных жалоб, множественное психосоматическое расстройство, психогенная боль в голове, шее, спине и т.д.	Генерализованное тревожное расстройство, неврастения, фибромиалгия, соматизированное расстройство.
↑ДА ↑НА	Страхи смерти, ухудшения состояния	Нейроциркуляторная дистония, гипервентиляционный синдром, кардиальный невроз, синдром да Коста, функциональные сердечно-сосудистых расстройства.	Паническое расстройство.
	повышение АД, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха.		
	Обдумывание “собственных” методов лечения.	Ипохондрический невроз.	Ипохондрическое расстройство.
↑ГИ	Бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распирающие и т.д.	Соматопсихоз, псевдоневрастическая ипохондрия, термоневроз, псевдоаллергия.	Бессонница неорганической этиологии, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.
↓СЕ	Избегающее (неоправданно ограничительное) поведение.	Психопатоподобные изменения приводящие, к снижению возможностей социальной адаптации.	Агорофобия, социофобия.
↑СЕ	Преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью.	Сверхценная ипохондрия, ограниченная (<i>circumscripta</i>) ипохондрия.	Ипохондрическое расстройство.

во внимание всего два обстоятельства. Классификация должна учитывать наличие у больного ССЗ и также, что все ПР “используют” нейрональные механизмы стресса, а, следовательно, чаще всего возникают под влиянием психотравмирующих факторов.

С учетом представленных соображений ПР в кардиопсихиатрии могут быть вызваны:

- 1-й тип — самими ССЗ
- 2-й тип — иной угрожающей ситуацией: катастрофы, несчастные случаи, проблемы на работе и др.
 - “А” — у лиц без ССЗ
 - “Б” — у больных ССЗ
- 3-й тип — “обычной”, не угрожающей ситуацией (открытые или закрытые пространства и др.) или вообще неизвестными факторами
 - “А” — у лиц без ССЗ
 - “Б” — у больных ССЗ

Представленная рабочая классификация позволяет легко сгруппировать все имеющиеся публикации и проанализировать их. При этом выясняется, что подавляющее большинство исследований касаются ПР 2-го “А” типа (таблица 2). При этом вне зависимости от того, какие диагнозы ставят авторы (из МКБ-10 [17] или оригинальные [18-20]), сообщается о том, что ПР 2-го “А” типа повышают риск развития ССЗ. Впрочем, такое влияние, скорее всего, свойственно только для наиболее тяжелых и продолжительных ПР [21]. Поэтому не совсем ясно, могут ли ПР 2-го “А” типа конкурировать с более распространенными поведенческим и биологическим факторами риска ССЗ. Во всяком случае, авторы одного мета-анализа приходят к заключению, что неблагоприятное влияние ПР 2-го “А” типа в рассматриваемых случаях носит весьма умеренный характер [22].

Чуть меньше публикаций посвящено ПР 2-го “Б” типа [23, 24]. При этом авторы этих работ утверждают, что эти ПР способствуют прогрессированию ССЗ и ухудшению их прогноза. Более того, для такого результата может быть достаточно наличия у больного даже непродолжительного и не столь уж выраженного ПР 2-го “Б” типа [25]. Вместе с тем, не совсем ясно, насколько часто такие наблюдения встречаются в клинике. Ведь в единичных публикациях сообщается о том, что рассматриваемое влияние ПР выявляются далеко не всегда, а лишь при определенных патогенетических вариантах ССЗ [24, 26], например, при стрессовой кардиомиопатии, “стресс-зависимой гипертонии”, т.н. “адреналиновых заболеваниях сердца” [27-29].

Таблица 5

Активность нейронов у больных ПР и результаты воздействия на нервные клетки некоторых психотропных препаратов

Активность нейронов	Симптомы ПР	Психотропные препараты		
		бензодиазепины	СИОЗС	сульпирид
↓ГАМК	заторможенность (ступор), чувство “оцепенелости” и эмоциональной притупленности, “оглушенность”	↑ГАМК	↓↓ГАМК(?)	↑ГАМК
↑ГЛУ	нервозность, беспокойство; потливость, дискомфорт в эпигастрии, головокружение; моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами,	↓ГЛУ	↓ГЛУ	↓ГЛУ
↑ДА ↑НА	страхи смерти, ухудшения состояния повышение АД, сердцебиения, боли в области сердца, ощущение пульсации сосудов, учащение дыхания, одышка, чувство нехватки воздуха обдумывание “собственных” методов лечения	↓ДА ↓НА	↓ДА ↓НА	↓ДА ↓НА
↑ГИ	бессонница, повышение температуры, “приливы жара”, зуд, жжение, боль, ощущения сдавливания, сжатия, распирания и т.д.	↓ГИ	↓ГИ	↓ГИ
↓СЕ	избегающее (неоправданно ограничительное) поведение	↓↓СЕ(?)	↑СЕ	↓СЕ
↑СЕ	преодолевающее поведение с самолечением или необоснованными обращениями за медицинской помощью	↓СЕ	↑↑СЕ(?)	↓СЕ

Что же касается остальных типов ПР, то их влияние на ССЗ изучено очень мало (таблицы 2 и 4). Существуют лишь отдельные исследования, свидетельствующие о том, что ПР 3-го “Б” типа способствуют повышению риска развития ССЗ [30, 31]. В некоторых публикациях анализируется влияние ПР 1-го и 3-го “А” типов на течение ССЗ [32, 33]. Однако выводы этих единичных работ также однозначны. Эти ПР способствуют прогрессированию ССЗ.

Таким образом, неблагоприятное влияние ПР (в особенности 2-го типа) на ССЗ, по-видимому, вполне реально. Все же требуются дальнейшие исследования, направленные на уточнение степени влияния ПР 2-го типа. Необходима также информация, подтверждающая неблагоприятное воздействие ПР 1-го типа на течение ССЗ и 3-го на риск их возникновения и/или прогрессирования. Но, несмотря на это, уже сейчас обсуждаются методы лечения ПР в кардиопсихиатрии [34]. При этом, наряду с экзотическими медитацией и йогой, рекомендуют психотерапию и психофармакотерапию [34, 35]. В последнем случае чаще всего предпочитают использовать транквилизаторы и антидепрессанты.

Представляется, что такой выбор вполне оправдан с учетом нейрональных механизмов ПР. Начать с того, что большинство транквилизаторов и, прежде всего, наиболее эффективные из них бензодиазепины: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, диазепам, оксазепам, лоразепам и др., способны стимулировать ГАМКергическую систему, которая вносит основной вклад в процессы торможения в головном и спинном мозге [4]. В результате различные нейроны снижают свою активность, и большинство проявлений ПР редуцируются (таблица 5).

Что же касается антидепрессантов, то большинство из них и, прежде всего, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, сертралин, стимулируют СЕ, которые составляют вторую по своему значению тормозящую систему мозга [4]. При этом также снижается активность разных нервных клеток и симптомы ПР проходят (таблица 5).

К сожалению, среди фармакологических свойств перечисленных препаратов есть и такие, которые затрудняют их назначение. Бензодиазепины способны понизить активность СЕ [4]¹. При этом, возрастает риск избегающего (чрезмерно ограничительного) поведения (таблица 5). Между тем, оно, по всей видимости, предрасполагает к формированию зависимости от психотропных препаратов [36]. Это происходит тогда, когда пациент в своем стремлении любой ценой избежать ухудшения состояния все чаще и чаще прибегает к приему любых препаратов, приносящих, хотя бы временное облегчение.

Соответственно, наблюдаются случаи злоупотребления бензодиазепинами или даже зависимости от них [37]. И хотя они встречаются достаточно редко и не рассматриваются за рубежом в качестве серьезного препятствия для использования бензодиазепинов, в отечественной практике дело обстоит иначе. Все эти препараты, за исключением бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, внесены в перечень медикаментов, подлежащих предметно-количественному учету [38]. Вот почему бензодиазепины выписываются на специальных, номерных рецептурных бланках, что затрудняет их применение при лечении ПР.

¹Получается, что одна тормозящая система — тормозит другую!

Таблица 6

Сравнение препаратов, используемых при лечении ПР, по ценовой доступности

Препараты (международные непатентованные и торговые названия)	Упаковка		Цена (руб.)	Количество таблеток в сут.
	количество таблеток	доза (мг)		
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин				
феназепам	50	0,5	89,90	2-3
	сульпирид			
Эглонил	30	50	216,80	2-3
<i>Просульпин</i>	30	50	97,40	2-3
	пароксетин			
Рексетин	30	20	788,20	1
Паксил	30	20	717,50	1
Адепресс	30	20	450,30	1
	циталопрам			
Циталопрам	30	20	396,4	1
Ципрамил	28	20	1636,50	1
	эсциталопрам			
Эсциталопрам	30	10	789,30	1
Ципралекс	28	10	1801,10	1
Селектра	28	10	839,00	1
Ленуксин	28	10	701,10	1
Элиция	28	10	621,90	1
	сертралин			
Стимулотон	30	50	933,10	2-3
Асентра	28	50	774,20	2-3
Серлифт	28	50	592,50	2-3
Золофт	28	50	944,50	2-3
Торин	28	50	504,20	2-3
Серената	28	50	613,10	2-3

Недостатки механизма действия СИОЗС также связаны возможным взаимодействием двух тормозящих систем. В частности, СИОЗС, стимулируя СЕ, способствуют снижению активности ГАМКергической системы [4]. И это при том, что серотониновые нервные клетки проигрывают ГАМКергическим в скорости эффективности торможения [4]. В результате активность многих нейронов, ответственных за формирование симптомов ПР, первоначально возрастает, а жалобы больных усиливаются. Это состояние известно, как синдром активизации при приеме СИОЗС [39]. Его проявления: раздражительность, неусидчивость, расторможенность и т.д., достаточно часто встречаются в начале курса терапии этими антидепрессантами. В дальнейшем, однако, активность СЕ возрастает настолько, что они преодолевают указанное затруднение и более эффективно тормозят другие нервные клетки. В результате редукция симптомов ПР все же происходит лишь тогда, когда пациент продолжил прием СИОЗС, несмотря на временное ухудшение состояния. Наконец, еще один недостаток СИОЗС связан с тем, что, стимулируя СЕ, эти препараты, скорее всего, способствуют формированию преодолевающего поведения (таблица 5). При

этом также возможен отказ как от антидепрессанта, так и от терапии ССЗ. Вот почему обе рассмотренные особенности механизма действия СИОЗС затрудняют их назначение для лечения ПР.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости расширения арсенала лекарственных средств, применяющихся в ходе фармакотерапии ПР. В частности, это можно сделать за счет одного из нейрорептиков. Это — сульпирид, считающийся “универсальным средством при лечении разнообразной психосоматической патологии” [40]. Действительно, к настоящему времени установлена эффективность препарата при всех типах ПР [40-42]. Между тем, имеющаяся в справочниках характеристика механизма действия сульпирида содержит лишь сведения о его влиянии на дофаминовую систему [43]. Избегая лишних подробностей, следует указать, что этот препарат обеспечивает умеренное снижение активности ДА (таблица 5). При этом сульпирид не влияет на норадренергические, серотониновые, гистаминовые и ГАМК-рецепторы. Если теперь сопоставить это описание с особенностями патогенеза ПР, то окажется, что у сульпирида слишком мало фармакологических свойств, для того, чтобы быть универсальным средством для

лечения разнообразной психосоматической патологии. Вот почему некоторые авторы пишут о парадоксе препарата, который заключается в существенном расхождении между его сравнительно “узким” механизмом действия и “широкой” практикой клинического применения [40].

Однако указанное противоречие разрешается в исследованиях, свидетельствующих о способности сульпирида умеренно активизировать ГАМКергическую систему [44, 45]. К сожалению, эти данные не нашли своего отражения в описаниях препарата. Но такое фармакологическое свойство позволяет сульпириду так же, как и бензодиазепинам, подавлять активность не только ДА, но и других нейронов (таблица 5). К тому же сульпирид стимулирует ГАМКергическую систему слабее бензодиазепинов. Соответственно, риск избегающего поведения не повышается (таблица 5) и не возникает условий для злоупотребления психотропным препаратом. В отличие от СИОЗС сульпирид не снижает активности ГАМКергической системы (таблица 5). Соответственно, для него не характерен синдром активизации, наблюдающийся при приеме указанных антидепрессантов. Препарат не стимулирует СЕ. Вот почему он не способствует развитию преодолевающего поведения. Таким образом, сульпирид не только подходит для лечения ПР, но и в плане переносимости обладает некоторыми преимуществами перед бензодиазепинами и СИОЗС. Важным преимуществом препарата является отсутствие взаимодействия с медикаментами, применяющимися для лечения ССЗ.

Важным аспектом фармакотерапии ПР в кардиопсихиатрии является стоимость лечения. Дело в том, что рассматриваемые ПР пока не могут претендовать на роль наиболее важных факторов риска и/или прогрессирования ССЗ. Соответственно, на них не стоит расходовать значительные ресурсы. Вот почему при лечении ПР в кардиопсихиатрии целесообразно использовать препараты, отличающиеся своей ценовой доступностью. Если теперь с помощью сайта Apteka.RU [46] сопоставить по этой характеристике единственный бензодиазепин, выписывающийся на “обычном” рецепторном бланке — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин,

сульпирид, а также упоминавшиеся выше СИОЗС, то окажется, что последние явно отличаются большей стоимостью, даже с учетом кратности приема (таблица 6).

Соответственно, вполне сопоставимые по доступности феназепам и сульпирид более предпочтительны для лечения ПР в кардиопсихиатрии. Но если учесть также представленные выше результаты сравнения двух препаратов по фармакологическим свойствам, то преимущество следует отдать сульпириду.

Важно, что последний представлен в России в виде французского оригинального препарата (Эглонил) и его европейского дженерика — Просульпина, который производится в Чешской республике компанией PRO.MED.CS Praha a.s. (таблица 6). Оба эти препарата соответствуют стандартам Европейского Союза по производству лекарственных средств — GMP и ISO [47]. Следовательно, их вполне можно сравнить по ценовой доступности. И здесь очень значительное преимущество оказывается на стороне Просульпина (таблица 6). Вот почему Просульпин может рассматриваться в качестве препарата первого выбора при лечении всех трех типов ПР, наблюдающихся в кардиопсихиатрии.

Очевидно, что эти ПР могут быть представлены разными диагнозами — тревожно-фобическая, ипохондрическая симптоматика, связанные с тревожной функциональные сердечно-сосудистые расстройства, психотравмирующее воздействие соматического заболевания и др., которые, как о том уже упоминалось выше, малоизвестны кардиологами. Но эти термины вполне могут быть переведены на более понятный язык конкретных симптомов (жалоб больного) с помощью данных таблиц 3-5. Для этого необходимо найти нужную формулировку диагноза в одном столбце и перейти к соответствующей графе в другом.

Завершая перечисление проблем, стоящих перед кардиопсихиатрией, следует указать, что вне рамок статьи остались данные о многих иных состояниях, относящихся к ПР. В частности, в ней не упоминается о депрессиях. Очевидно, однако, что такие ПР заслуживают отдельной публикации.

Литература

- Smulevich AV, Syrkina AL, Drobizhev MJu, et al. Psychocardiology. MIA. Moscow. 2005. 777p. Russian (Смулевич А.В., Сыркин А.Л., Дробизhev М.Ю. и др. Психокardiология. МИА. Москва. 2005. 777с).
- Prokudin VN. Sulpiride — first atypical neuroleptic with an activating and thymoleptical thymoleptical effects and unique somatotrophic action. growth hormone. Psihiatrija i psihofarmakoterapija. 2011; 15(1): 42-5. Russian (Прокудин В.Н. Сульпирид — первый атипичный нейролептик с активирующим и тимолептическим эффектами и уникальным соматотропным действием. Психиатрия и психофармакотерапия 2011; 15(1): 42-5).
- Drobizhev MJu, Fedotova AV, Kikta SV. Pathogenetic pharmacotherapy of the phobic anxiety disorders and stress related disorders. Profilakticheskaja medicina 2013; 4: 34-9. Russian (Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Патогенетическая фармакотерапия фобических тревожных расстройств и состояний, обусловленных стрессом. Профилактическая медицина 2013; 4: 34-9).
- Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge University Press, 2008. 1117 p.
- International Classification of Diseases. 10th revision. <http://mk6-10.pdf/> (15 May 2016) Russian (Международная классификация болезней 10-й пересмотр. <http://mk6-10.pdf/>).
- Holbein WW, Toney GM. Activation of the hypothalamic paraventricular nucleus by forebrain hypertonicity selectively increases tonic vasomotor sympathetic nerve activity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015 Mar 1; 308(5): R351-9.
- Giannoglou GD, Koskinas KC. Mental Stress and Cardiovascular Disease: Growing Evidence into the Complex Interrelation Between Mind and Heart. Angiology 2015; 66(1): 5-7.

8. Goyal V, Jassal DS, Dhalla NS. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death. *Can J Physiol Pharmacol* 2016; 94(3): 237-44.
9. Bacaner M, Brietenbucher J, LaBree J. Prevention of ventricular fibrillation, acute myocardial infarction (myocardial necrosis), heart failure, and mortality by bretylium: is ischemic heart disease primarily adrenergic cardiovascular disease? *Am J Ther* 2004; 11(5): 366-411.
10. Alevizos M, Karagkouni A, Panagiotidou S, et al. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(4): 309-16.
11. Clejan S, Japa S, Clemetson C, et al. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 583-92.
12. Li Y, Chi L, Stechschulte DJ, et al. Histamine-induced production of interleukin-6 and interleukin-8 by human coronary artery endothelial cells is enhanced by endotoxin and tumor necrosis factor- α . *Microvas Res* 2001; 61: 253-62.
13. Kim DA, McClure WG 3rd, Neighoff JB, et al. Platelet response to serotonin in patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2014; 114(2): 181-6.
14. Gurbel PA, Jeong YH, Navarese EP, et al. Platelet-Mediated Thrombosis: From Bench to Bedside. *Circ Res* 2016; 118(9): 1380-91.
15. Michel JB, Virmani R, Arbustini E, et al. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J* 2011; 32(16): 1977-1985, 1985a, 1985b, 1985c.
16. Shal'nova SA, Oganov RG, Stjeg FG, et al. Ischemic heart disease. Modern reality according to the World Register CLARIFY. Russian <http://medi.ru/doc/f421311.htm> (15 May 2016). Russian (Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. (15 мая 2016). <http://medi.ru/doc/f421311.htm>.)
17. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(5): 479-88.
18. Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, et al. Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000687.
19. Husarewycz MN, El-Gabalawy R, Logsetty S, et al. The association between number and type of traumatic life experiences and physical conditions in a nationally representative sample. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36(1): 26-32.
20. Hendrickson CM, Neylan TC, Na B, et al. Lifetime trauma exposure and prospective cardiovascular events and all-cause mortality: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 2013; 75(9): 849-55.
21. Lovullo WR. Can exaggerated stress reactivity and prolonged recovery predict negative health outcomes? The case of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2015; 77(3): 212-4.
22. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, et al. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 110(12): 1711-6.
23. Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014; 114(2): 187-92.
24. Ramadan R, Sheps D, Esteves F, et al. Myocardial ischemia during mental stress: role of coronary artery disease burden and vasomotion. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(5): e000321.
25. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35(21): 1404-10.
26. Ramadan R, Sheps D, Esteves F, et al. Myocardial ischemia during mental stress: role of coronary artery disease burden and vasomotion. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(5): e000321.
27. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(6): 360-70.
28. Marvar RJ, Harrison DG. Stress-dependent hypertension and the role of T lymphocytes. *Exp Physiol* 2012; 97(11): 1161-7.
29. Wybraniec M, Mizia-Stec K, Krzych L. Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury: 'stress cardiomyopathy'. *Cardiovasc Pathol* 2014; 23(3): 113-20.
30. Tully PJ, Pedersen SS, Winefield HR, et al. Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: a disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients. *Psychol Health Med* 2011; 16(3): 333-45.
31. Stein DJ, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36(2): 142-9.
32. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 170(6): 1105-15.
33. Sardinha A, Araújo CG, Nardi AE. Psychiatric disorders and cardiac anxiety in exercising and sedentary coronary artery disease patients: a case-control study. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(12): 1320-6.
34. Purdy J. Chronic physical illness: a psychophysiological approach for chronic physical illness. *Yale J Biol Med* 2013; 86(1): 15-28.
35. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13502.
36. Bunaci L, Feldner MT, Blumenthal H, et al. A test of the relations between avoidance of panic-related situations and substance use, substance dependence, and depression among subclinical panic disorder patients. *Behav Res Ther* 2010; 48(2): 158-63.
37. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015; 38(5): 152-5.
38. Order of the Ministry of Health About the Rules of the prescribing of medicines and their delivery <https://www.lawmix.ru/zkrf/44522>. (15 May 2016). Russian (Приказ Минздрава РФ от 10.11.1997 N 326 "О Правилах выписывания рецептов на лекарственные средства и их отпуске" <https://www.lawmix.ru/zkrf/44522>)
39. Reid AM, McNamara JP, Murphy TK, et al. Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2015; 71: 140-7.
40. Kalinin VV. Paradoxes of Eglonil — atypical antipsychotic with bipolar action. http://www.paininfo.ru/articles/consilium_medicum/3527.html (15 May 2016). Russian (Калинин В.В. Парадоксы эглонила — атипичного нейролептика биполярного действия. http://www.paininfo.ru/articles/consilium_medicum/3527.html).
41. Abseitova SR. Comparative effectiveness of the different variants of pharmacotherapy in patients with acute myocardial infarction and neurotic anxiety and depressive disorders. *Psich rasstrojstva v obshh med* 2009; 4:26-9. Russian (Абseitова С.Р. Сравнительная эффективность различных вариантов психофармакотерапии у больных с острым инфарктом миокарда и невротическими тревожно-депрессивными расстройствами. *Псих расстройства в общ мед* 2009; 4: 26-9).
42. Zhang J, Xu H, Chen Z. Pharmacoeconomic evaluation of venlafaxine compared with citalopram in generalized anxiety disorder. *Exp Ther Med* 2013; 5(3): 840-4.
43. Sulpiride Instruction, use and formula http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_96.htm (15 May 2016). Russian (Сульпирид (Sulpiride): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_96.htm).
44. Herrera-Marschitz M, Stahle L, Tossman U, et al. Behavioural and biochemical studies with the benzamide sulpiride in rats. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 1984; 311: 147-62.
45. Harsing LG Jr, Zigmond MJ. Influence of dopamine on GABA release in striatum: evidence for D1-D2 interactions and non-synaptic influences. *Neuroscience* 1997; 77(2): 419-29.
46. Apteka.RU <http://apteka.ru/about/company.php> (15 May 2016).
47. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. <http://www.cleanroom-technology.ru/uploads/files/GMP.pdf> (15 May 2016). Russian (Правила производства лекарственных средств — GMP Европейского сообщества. (<http://www.cleanroom-technology.ru/uploads/files/GMP.pdf>) (15 мая 2006).