Архів клінічної та експериментальної медицини Том 23, № 1, 2014
©ДонНМУ

УДК 616.89-008.454-008.484.2:616.12-005.4-008.64-036.12+615.214.24

Н.Т. Ватутин, М.А. Христиченко, Е.В. Кетинг

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БУСПИРОНА ГИДРОХЛОРИДА У ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Реферат. *Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности буспирона гидрохлорида у 142 пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. По результатам заполнения опросников Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Бэка и Спилбергера-Ханина, все пациенты были разделены на две группы: первую составили больные с тревожно-депрессивными расстройствами, вторую – без них. Проведен сравнительный анализ структуры различных видов тревожно-депрессивных расстройств у больных обеих групп до и после лечения буспироном гидрохлоридом. Полученные данные свидетельствуют о том, что буспирона гидрохлорид является эффективным и безопасным анксиолитиком с присущими антидепрессантными свойствами для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.*

Ключевые слова*: тревожно-депрессивные расстройства, хроническая сердечная недостаточность, буспирона гидрохлорид.*

Несмотря на значительные достижения современной кардиологии, разработанные международные и национальные стандарты ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), результаты лечения такого контингента больных нельзя признать удовлетворительными. Прогрессирование ХСН не только укорачивает продолжительность жизни, но и существенно снижает ее качество [1].

Как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, частота выявления тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) при ХСН в несколько раз выше, чем в популяции в целом, а их наличие достоверно ухудшает клинико-функциональное состояние пациентов с ХСН ишемической этиологии, снижает толерантность к физической нагрузке, негативно влияет на приверженность к лечению [2]. По мнению некоторых авторов, ТДР могут выступать в качестве наиболее важной детерминанты качества жизни больных с ХСН [3].

В связи с этим разработка эффективных и безопасных методов коррекции ТДР у больных с ХСН является весьма актуальной задачей.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности буспирона гидрохлорида у пациентов с ТДР и ХСН ишемического генеза.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы

Обследованы 142 пациента (85 мужчин и 57 женщин), средний возраст 66,4±10,5 года с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA. Все пациенты страдали стенокардией напряжения II-III ФК, 86 из них (60,6 %) перенесли инфаркт миокарда. Обследованные получали стандартную терапию ХСН и ИБС (ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента – 78 %, β-адреноблокаторы – 63 %, диуретики – 79 %, антагонисты альдостерона – 84 %, антагонисты рецепторов к ангиотензину II – 19%, сердечные гликозиды – 31 %, омега-3-полиненасыщенные кислоты – 17 %, аспирин – 92 %, статины – 86 %, нитраты – 71 %).

Перед началом обследования все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Из исследования исключались лица моложе 18 лет, а также перенесшие острый инфаркт миокарда либо нестабильную стенокардию в течение последних 2 месяцев, с психическими заболеваниями в анамнезе, выраженным нарушением когнитивных функций, алкогольной и наркотической зависимостью, получающие психотропные препараты, имеющие последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, декомпенсированный сахарный диабет, неконтролируемую артериальную гипертензию, врожденные и приобретенные пороки сердца, хроническую печеночную либо почечную недостаточность, онкологические и другие тяжелые сопутствующие заболевания.

Для выявления и оценки степени выраженности тревожности и депрессии использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала Спилбергера-Ханина и шкала Бека.

Опросник HADS состоит из 14 утверждений и имеет две субшкалы – тревоги (чётные пункты) и депрессии (нечётные пункты). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответов. При интерпретации учитывается суммарный показатель по обоим субшкалам, при этом выделяют три области его значений: 0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных тревоги/депрессии), 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Для изучения уровня тревожности в настоящем исследовании использована шкала Спилбергера-Ханина. По результатам теста можно судить об оценке реактивной тревожности как состояния в данный момент времени и личной тревожности как черты характера. Личностная тревожность свидетельствует об устойчивой склонности индивидуума воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации тревогой. Реактивная тревож-

Кореспонденція: М.Т. Ватутін, Донецький національний мед. університет, пр. Ілліча, 16, Донецьк, 83003, Україна

ность характеризуется беспокойством, напряжением, нервозностью в конкретный интервал времени. Шкала самооценки личностной и реактивной тревожности включает 20 вопросов-суждений. На каждый вопрос возможны 4 варианта ответа по степени интенсивности. Итоговый показатель может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При интерпретации показателей необходимо ориентироваться на следующие оценки тревожности: менее 30 баллов – низкая; 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая.

Шкала Бека предназначена для самооценки депрессии и является достаточно чувствительным тестом отслеживания динамики депрессивных расстройств, что позволяет использовать её для оценки эффективности лечения. Она охватывает 21 симптом депрессии: пониженное настроение, пессимизм, чувство недовольства собой, неудовлетворенности, вины, самообвинение, влечение к смерти, раздражительность, неспособность к работе, нарушение сна и т.д. При заполнении бланка шкалы пациент отмечает ячейки тех вариантов ответов, которые наиболее точно соответствуют его состоянию. Применительно к каждому вопросу возможны четыре утверждения, отражающие различные степени самооценки и соответствующие баллам 0-3. При интерпретации полученных результатов ориентируются на следующие показатели: 1) менее 11 баллов – нет депрессии; 2) 11-19 – начальные признаки депрессии 3) 19-26 – минимальная тяжесть депрессии; 4) 26-30 – умеренная депрессия; 5) более 30 – тяжёлая депрессия [7].

После исходного обследования в случае выявления ТДР пациентам назначался буспирона гидрохлорид (Буспирон Сандоз) в стартовой дозе 5 мг 3 раза в сутки с постепенным в течение 2 недель повышением дозы до эффективной (10 мг 3 раза в сутки). Общая продолжительность лечения/наблюдения составила 3 месяца, после чего обследование повторяли.

Полученные данные обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 6.0 for Windows и представлялись в виде M±σ (среднее±стандартное отклонение). Достоверность различий между независимыми группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. За минимально допустимую принимали статистическую значимость при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

С учетом суммарного показателя опросников HADS, Спилбергера-Ханина и Бека, ТДР были выявлены у 111 (78,1%) обследованных, при этом изолированная тревожность отмечалась у 23 (16,2%) пациентов, изолированная депрессия – у 32 (22,5%), а сочетание тревожности и депрессии – у 56 (39,4%) больных. Распространенность ТДР среди женщин была достоверно выше, чем у мужчин (93,0% и 83,5%, соответственно).

Пациенты с ТДР (n=111) вошли в 1 группу. Пациенты без аффективных нарушений (n=31) составили 2 группу.

По данным шкалы Спилбергера-Ханина, тревожные расстройства были выявлены у 77 (54,2%) больных, причем у 68 (47,8%) человек уровень как реактивной, так и личностной тревожностей соответствовал градации «умеренная», у 4 (2,8%) отмечалась умеренная личностная и высокая реактивная, у 1 (0,7%) – низкая личностная и умеренная реактивная, у 5 (3,5%) – высокая личностная и реактивная тревожности.

При анализе анкетирования по шкале Бека депрессивные расстройства определялись у 83 (58,5%) обследованных, при этом уровень депрессии как «минимальная» мог быть расценен у 7 (4,9%) пациентов, «умеренная» – у 68 (47,8%), «тяжёлая» – у 8 (5,6%).

При повторном обследовании, с учётом данных всех опросников, ТДР были выявлены у 43 пациентов 1 группы (30,3% всех обследованных, $p<0,001$), в том числе изолированная тревожность отмечалась у 6 (4,2 %, $p<0,01$) пациентов, изолированная депрессия – у 27 (19,0 %, $p>0,05$), а сочетание тревожности и депрессии – у 10 (7,1%, $p<0,001$) больных. Гендерные особенности распространенности ТДР сохранились.

При анализе структуры различных видов ТДР обращало на себя внимание её перераспределение: статистически значимо уменьшилась доля изолированной тревожности и сочетанного ТДР, в то время как доля больных с изолированным депрессивным расстройством практически не изменилась (рис. 1). Вероятно, это связано с выраженным анксиолитическим эффектом буспирона гидрохлорида и присущими ему лишь в некоторой степени свойствами антидепрессанта [8]. Уменьшение распространённости сочетания тревожности и депрессии можно считать наиболее позитивным достигнутым эффектом терапии, поскольку указанные два нарушения психоэмоциональной сферы взаимно отягощают друг друга и приводят к наихудшим клиническим последствиям [5].

Интересен тот факт, что через 3 месяца наблюдения у 2 пациентов 2 группы также были выявлены аффективные нарушения (1 случай изолированной тревожности и 1 – сочетанного ТДР). Нельзя исключить, что ухудшение состояния психоэмоциональной сферы указанных больных было связано с прогрессированием ХСН и, соответственно, их соматического статуса.

Тяжесть ТДР исходная и при повторном обследовании (согласно опросникам HADS, Спилбергера-Ханина и Бека) отображены в таблице 1.

Таким образом, 3-месячный курс лечения буспирона гидрохлоридом позволил не только существенно снизить распространённость аффективных нарушений у больных с ХСН ишемической этиологии, но и уменьшить степень их выраженности.

Препарат хорошо переносился: все пациенты прошли полный курс лечения, 1 (0,7 %) из них отметил лёгкую тошноту через 30-60 минут после приёма буспирона гидрохлорида на этапе титрования дозы, которая не потребовала отмены препарата и самостоятельно разрешилась через 10 дней лечения; ещё 1 (0,7 %) больная предъявляла жалобы на незначительную сонливость.

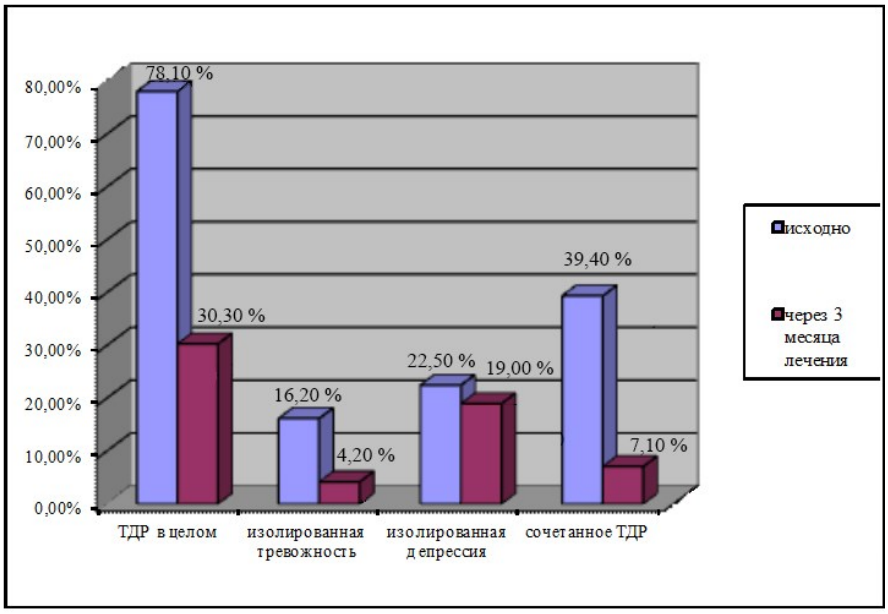

Рис. 1. Структуры различных видов тревожно-депрессивных расстройств

Известно, что ТДР усугубляют течение ХСН и влекут за собой ряд неблагоприятных последствий не только медицинского, но и социального характера: увеличение смертности, количества и продолжительности госпитализаций, повышение риска суицидов, снижение качества жизни больных и их профессионального статуса, ранняя инвалидизация [9]. Механизмы негативного влияния аффективных нарушений на течение ХСН многогранны и не до конца изучены. Тревога и депрессия являются дополнительными факторами снижения физической, психической и социальной активности, являющихся важной составляющей качества жизни. Кроме того, соматические симптомы, непосредственно обусловленные ТДР (расстройство сна, потеря или увеличение веса, слабость, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания и т.д.), также играют определённую роль в особо тягостном для пациента восприятии своего состояния [4].

Отмечено, что наличие ТДР ассоциируется и со снижением эффективности терапии ХСН, обусловленным негативным отношением больного к лечению. Показано, что такие пациенты имеют низкую приверженность к модификации образа жизни и медикаментозной терапии [2, 3, 7].

Негативное влияние ТДР на течение и прогноз ХСН реализуется посредством множества патофизиологических механизмов, среди которых выделяют активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, эндотелиальную и тромбоцитарную дисфункции [4, 9]. Известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наблюдающаяся при тревожности и депрессии, сопровождается ростом уровня кортикотропинрелизинг-фактора и продукции гипофизом адренокортикотропного гормона. Это увеличивает выработку кортизола и норадреналина, повышает частоту сердечных сокращений и артериальное давление, увеличивает потребность миокарда в кислороде, снижает вариабельность сердечного ритма, способствует задержке натрия и воды, что создает почву для прогрессирования ХСН и возникновения жизнеопасных аритмий [11].

Не менее важную роль в негативном влиянии ТДР на сердечно-сосудистую систему играет гиперпродукция под их влиянием провоспалительных цитокинов. В частности, у пациентов с депрессиями обнаруживаются необычно высокие уровни интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей, С-реактивного белка, что также может способствовать прогрессированию ХСН, поскольку при их воздействии ускоряется патологическое ремоделирование левого желудочка и усугубляется его контрактильная дисфункция [6, 10, 12].

Вышеперечисленные патофизиологические нарушения, сопровождающие тревожность и депрессию, несомненно, ведут к ухудшению течения ХСН. С другой стороны, прогрессирование ХСН, в свою очередь, усугубляет имеющиеся у пациента аффективные нарушения, замыкая порочный круг и способствуя дальнейшему ухудшению качества жизни. Коррекция психоэмоциональных расстройств при ХСН

Таблица 1. Выраженность (средний балл) тревожности и депрессии у пациентов 1 группы исходно и через 3 месяца приёма буспирона гидрохлорида

Вид ТДР	Используемые опросники, результат в баллах					
	HADS		Спилбергера-Ханина		Бека	
	исходно	Через 3 месяца	исходно	Через 3 месяца	исходно	Через 3 месяца
Тревожность:	13,8±2,5	8,1±1,9*				—
личностная			41,6±5,4	25,2±4,9**		
реактивная			42,3±4,8	31,7±6,2*		
Депрессия	14,10±3,7	10,8±2,3		—	27,2±6,3	19,6±7,4

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p<0,05$,
** - различия статистически достоверны, $p<0,01$

позволяет прервать указанный порочный коморбидный круг и повысить эффективность лечения этой тяжёлой категории больных.

Таким образом, буспирона гидрохлорид является эффективным и безопасным анксиолитиком с присущими антидепрессантными свойствами для коррекции ТДР у пациентов с ХСН ишемического генеза.

N.T. Vatutin, M.A. Khrystichenko, E.V. Keting

Efficiency and Safety of Buspirone Hydrochloride in Patients with Anxiety-depressive Disorder and Chronic Heart Failure of the Ischemic Etiology

The purpose of the study was to assess efficiency and safety of buspirone hydrochloride in 142 patients with chronic heart failure of ischemic etiology and anxiety-depressive disorders. According to results of HADS, Beck Depression Questionnaire and Spielberger Anxiety scale all patients were divided into two groups: the 1st with anxiety-depressive disorders, the 2nd - without them. The comparative analysis of structure of different types of anxiety-depressive disorders in both groups was carried out before and after treatment with buspirone hydrochloride. The received data evidence that buspirone hydrochloride is effective and safe anxiolytic drug with antidepressive properties for anxiety-depressive disorders correction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology**.** (Arch. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 28-31)

Key words: anxiety-depressive disorder, chronic heart failure, buspirone hydrochloride

М.Т. Ватутін, М.О. Христиченко, О.В. Кєтінг

Ефективність та безпека буспірону гідрохлориду у пацієнтів з тривожно-депресивними розладами та хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

Метою дослідження була оцінка ефективності та безпеки буспірону гідрохлориду у 142 пацієнтів з тривожно-депресивними розладами та хронічною серцевою недостатністю ішемічної етіології. За результатами заповнення опитувальників Госпитальної шкали тривоги та депресії, шкали депресії Бека і Спілбергера-Ханіна, усі пацієнти були розділені на дві групи: першу склали хворі з тривожно-депресивними розладами, другу – без них. Проведено порівняльний аналіз структури різних видів тривожно-депресивними розладів у хворих обох груп до та після лікування буспироном гідрохлорида. Отримані дані свідчать про те, що буспірон гідрохлорида є ефективним та безпечним анксіолітиком з присущими антидепресивними властивостями для корекції тривожно-депресивними розладів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу. (Арх. клін. експ. мед. – 2014. – Т. 23, № 1. – С. 28-31)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Воронков Л.Г.* Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть 1 / Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 10-15.
2. *Воронков Л.Г.* Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть 2 / Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк, Е.А. Луцак // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 18-25.
3. *Горина Л.В.* Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии антидепрессантом / Л.В. Горина, Р.А. Либис // Врач. – 2010. – № 5. – С. 79-82.
4. *Albert N.M.* Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis / N.M. Albert, G.C. Fonarow, W.T. Abraham, et al. // Am J Med. – 2009. – Vol. 122, No. 4. – P. 366-373.
5. *Carels R.A.* The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients / R.A. Carels // Qual Life Res. – 2004. – Vol. 13, No. 1. – P. 63-72.
6. *Faller H.* Depression in chronic heart failure: complication, risk factor or autonomous disease? / H. Faller, C.E. Angermann // Internist (Berl). – 2008. – Vol. 49, No. 4. – P. 394-404.
7. *Gretchen A.* Anxiety, Depression, and Quality of Life in Primary Care Patients, Prim Care Companion / A. Gretchen // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 9, No. 6. – P. 437-443.
8. *Havranek E.* Prevalence of depression in congestive heart failure / E. Havranek, M. Ware, B. Lowes // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 84. – P. 348-350.
9. *Holzapfel N.* Self-care and depression in patients with chronic heart failure / N. Holzapfel // Heart Lung. – 2009. – Vol. 38, No. 5. – P.392-397.
10. *Parissis J.T.* Plasma B-type natriuretic peptide and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 levels predict adverse clinical outcome in chronic heart failure patients with depressive symptoms: a 1-year follow-up study / J.T. Parissis, D. Farmakis, M. Nikolaou, et al. // Eur J Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, No. 10. – P. 967-972.
11. *Szyguła-Jurkiewicz B.* Is depression a problem in patients with chronic heart failure? / B. Szyguła-Jurkiewicz, A. Duszańska, L. Poloński // Pol Arch Med Wewn. – 2008. – Vol. 118, No. 1-2. – P. 52-56.
12. *Thomas S.A.*, Chara D.W., Friedman E. et al. Depression in patients with heart failure. Prevalence, pathophysiological mechanisms, and treatment / S.A. Thomas, D.W. Chara, E. Friedman, et al. // Critical Care Nurse. – 2008. – Vol. 28, No. 2. – P.40-55.

Надійшла до редакції: 21.02.2014