

# Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты терапевтической части многоцентрового исследования

Чазов Е. И.<sup>1</sup>, Оганов Р. Г.<sup>2</sup>, Погосова Н. В.<sup>2</sup>, Шальнова С. А.<sup>2</sup>, Сказин Н. В.<sup>2</sup>, Ромасенко Л. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ФГУ «РКНПК имени А. Л. Мясникова Росздрава»; <sup>2</sup> – ФГУ «ГНИЦ ПМ Росздрава»;

<sup>3</sup> – ФГУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии имени В. П. Сербского Росздрава»

## Резюме

В статье представлены первые результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА. В него были включены 376 больных АГ и/или ИБС, имеющие симптомы депрессии (более 10 баллов по шкале HADS). Из них 189 (50,3 %) больных, помимо соматотропной терапии, получали коаксил, 187 (49,7 %) – только соматотропную терапию (длительность 6 недель). Динамика состояния пациентов оценивалась врачом (HADS, Шкала общего клинического впечатления, переносимость и побочные эффекты терапии, уровень АД, ЧСС) и самим пациентом (жалобы, изменение самочувствия, уровень стресса по 10-балльной шкале, переносимость терапии). Назначение коаксила больным АГ и/или ИБС с сопутствующими депрессивными симптомами обеспечивало улучшение психологического статуса (в том числе снижение уровня хронического психоэмоционального стресса), общего клинического состояния, а также улучшение контроля САД.

## Summary

Article presents initial results of the therapeutic part of COORDINATE study. The study enrolled 376 patients with AH and/or IHD, who had symptoms of depression (scores higher than 10 by HADS scale). 189 of these patients (50.3%) received coxial and 187 (49.7%) patients received only a somatotropic therapy for 6 weeks. Dynamics of patients' condition was evaluated by a physician (HADS, Clinical Global Impression Scale, tolerability and side effects, stress level by a 10-point scale). The coxial treatment of patients with AH and/or IHD with concomitants depressive symptoms provided improvements of the mental status (including a decreased stress level), general clinical condition and better control of SBP.

**В** последние годы накапливается все больше доказательств того, что депрессия и некоторые другие психологические факторы являются независимыми ФР ИБС и АГ и должны рассматриваться в совокупности с такими признанными ФР, как дислипидемия и курение.

Ежедневно терапевты и кардиологи сталкиваются в своей работе с больными сердечно-сосудистыми заболеваниями ССЗ, состояние которых отягощено сопутствующим психическим неблагополучием – чаще всего депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами. Установлено, что 16–23 % из 12,5 миллионов американцев, имеющих ИБС, страдают так называемой большой депрессией. Если учитывать и легкие депрессивные расстройства, а также дистимию, эта цифра будет еще больше [1].

Среди больных с ССЗ доля пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, значительно больше, чем при других формах соматической патологии, и существенно превышает распространенность депрессий в общей популяции.

При сохранении существующих демографических тенденций, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г. ИБС и депрессия займут соответственно 1-е и 2-е места среди всех заболеваний по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью (ВОЗ, Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001).

По данным исследований ГНИЦ профилактической медицины Росздрава РФ, распространенность клинически значимых депрессивных расстройств в мужской неорганизованной популяции г. Москвы составляет более 9%, распространенность тревожных расстройств превышает 10 % [2].

В целом ряде проспективных исследований последних десятилетий было показано, что депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства вносят свой, независимый от других ФР вклад в развитие ССЗ и их осложнений [3–4].

Кроме того, установлено, что депрессия в значительной степени отягощает и осложняет клиническое течение ССЗ [5–7]. Частота сердечно-сосудистых катастроф и смертность среди больных, имеющих сочетание сердечного заболевания и депрессии, выше, чем среди больных, страдающих одной болезнью – сердечно-сосудистой или психической. Совокупный анализ результатов целого ряда исследований свидетельствует, что уровень смертности у больных, перенесших острые коронарные синдромы и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных,

не имеющих признаков депрессии [5]. В некоторых исследованиях выявлен так называемый дозозависимый эффект: чем более выраженным депрессивным состоянием страдает пациент, тем у него выше риск развития опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений и выше риск летального исхода.

Результаты программы КОМПАС, первого крупного российского эпидемиологического исследования по изучению распространенности депрессивных расстройств в практике врачей общесоматического профиля, свидетельствуют о том, что расстройство депрессивного спектра тесно ассоциированы с большинством кардиоваскулярных ФР. В этом исследовании было установлено, что расстройства депрессивного спектра (депрессивные, тревожно-депрессивные и невротические состояния) имеют место у 57 % больных ИБС и 52 % больных АГ. При этом выраженное депрессивное состояние имеет место у каждого третьего пациента: 33 % больных ИБС и 28 % больных АГ [8].

Депрессия тесно ассоциирована с низкой приверженностью больных ССЗ к лечению и выполнению врачебных рекомендаций по коррекции кардиоваскулярных ФР. В этой связи представляется крайне важным изучение влияния депрессивных расстройств на течение и прогноз ССЗ. Этой цели и посвящено исследование КООРДИНАТА – первое российское проспективное (3–летнее) крупномасштабное многоцентровое исследование по изучению влияния депрессивных состояний на течение и прогноз ИБС и АГ. Национальные координаторы исследования – академики РАМН Чазов Е. И. и Оганов Р. Г.

В настоящей публикации представлены результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА, касающейся изучения курбельности депрессивных расстройств у больных ИБС и АГ с помощью адекватной терапии современным антидепрессантом тиапеттином (коаксилом) в первичном звене здравоохранения.

## Материал и методы

Программа КООРДИНАТА состоит из эпидемиологической и терапевтической частей и охватывает 37 городов России с участием 167 врачей (участковых терапевтов и кардиологов).

## Дизайн программы

Эпидемиологическая часть исследования включает два этапа: этап включения (первичного обследования) и этап проспективного наблюдения (длительностью 3 года). Согласно про-

токолу запланировано включение в исследование 6000 больных с верифицированной АГ и/или ИБС. АГ считалась верифицированной при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивной терапии. ИБС считалась верифицированной в 2 случаях:

- 1) при перенесенном и документально подтвержденном инфаркте (инфарктах) миокарда;
- 2) при типичных приступах стенокардии в сочетании с положительными результатами неинвазивного обследования (пробы с физической нагрузкой, стресс-ЭхоКГ, суточного ЭКГ-мониторирования) и/или инвазивного обследования (коронарной ангиографии).

Помимо приведенных, критериями включения в исследование также были: возраст от 55 лет и старше, отсутствие алкогольной и наркотической зависимости, способность пациента самостоятельно заполнить опросный лист на русском языке.

В рамках первичного обследования врачу, включившему пациента в исследование, предлагалось указать в Карте врача заболевания (помимо АГ и/или ИБС), которыми страдает пациент, перенесенные хирургические вмешательства на коронарных артериях, рекомендованную по поводу АГ и ИБС медикаментозную терапию, прием психотропных препаратов и количество обращений пациента в медицинские учреждения за последний год. Врач также вносил в Карту результаты 2-кратного измерения АД в положении пациента сидя после трехминутного отдыха, ЧСС, количество приступов стенокардии за неделю, наличие гиперхолестеринемии (общий ХС более 5 ммоль/л).

Карта пациента заполнялась самим пациентом и содержала информацию о социально-демографических (пол, возраст, семейное положение, наличие детей, социально-трудовой статус, уровень дохода) и физических (рост, вес) характеристиках. Также фиксировалась информация о кардиоваскулярных ФР (курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, пережитые в течение последнего года психотравмирующие события и уровень хронического психоэмоционального стресса по 10-балльной шкале), имеющих у пациента жалобы, регулярности приема рекомендованной по поводу АГ и/или ИБС медикаментозной терапии. Кроме того, пациент заполнял Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [9], надежность, высокая чувствительность и специфичность русской версии которой была установлена ранее [10]. Шкала предназначена для выявления депрессии и тесно ассоциированной с ней тревоги, состоит из 2 подшкал: подшкалы А (Anxiety) – тревоги и подшкалы D (Depression) – депрессии. При интерпретации учитывается суммарный показатель по каждой из подшкал, при этом суммарный показатель в пределах 6–9 указывает на субклиническую тревогу/депрессию, 10 и более – клинически выраженную тревогу/депрессию.

В настоящее время этап включения пациентов в исследование КООРДИНАТА завершен. Он проведен в период с октября 2004 по февраль 2005 года в поликлиниках и диспансерах 34 регионов Российской Федерации. В программе участвовали 37 городов России: Архангельск, Барнаул, Брянск, Владивосток, Владимир, Волгоград, Вологда, Воронеж, Екатеринбург, Жуковский, Иваново, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Курск, Липецк, Москва, Мурманск, Нижний Новгород, Новокузнецк, Новосибирск, Павлово-Посад, Подольск, Ростов-на-Дону, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Смоленск, Тверь, Тольятти, Томск, Тула, Тюмень, Уфа, Хабаровск. Результаты этого этапа эпидемиологической части исследования находятся в стадии статистической обработки и будут представлены в ближайшее время.

Этап проспективного (3-летнего) наблюдения предусматривает два (1 раз в 1,5 года) телефонных интервью с пациентом, которые будут проводиться специалистом по специально разработанной Карте проспективного наблюдения. В Карту вносится информация о динамике состояния здоровья пациента, приеме рекомендованной по поводу АГ и/или ИБС медикаментозной терапии, перенесенных хирургических вмешательствах на коронарных артериях, ИМ, мозговой ишемии (МИ), динамических нарушениях мозгового кровообращения, других тяжелых заболеваниях; посещениях медицинских учреждений и госпитализациях за период наблюдения.

Таблица 1. Результаты и обсуждение терапевтической части программы КООРДИНАТА

Характеристика	Основная группа (n=189)	Контрольная группа (n=187)	P	
Пол (мужчины/женщины)	27,5% / 72,5%	31,5% / 68,5%	0,39	
Возраст (годы)	66,3±8,0	66,4±7,6	0,92	
Низкий уровень образования (неполное среднее, среднее)	57,60%	60,90%	0,3	
Одинокое проживание	43,40%	44,40%	0,6	
Неработающие пенсионеры	78,80%	76,50%	0,58	
Группа инвалидности (из них вторая)	44,90% (39,70%)	48,10% (43,30%)	0,3 (0,47)	
Уровень дохода:	очень низкий	8,90%	10,70%	0,58
	низкий	50,30%	59,40%	0,08
	средний	39,70%	29,40%	0,04
	высокий	1,10%	0,60%	0,57
Курят (на момент исследования)	8,90%	10,20%	0,7	
Алкоголь:	не употребляют вообще	60,40%	80,70%	0,5
	<250 мл водки или 1 бутылки вина или 7 бутылок пива за нед	16,90%	16,00%	0,82
	<500 мл водки или 2 бутылок вина или 15 бутылок пива за нед	1,60%	2,10%	0,69
	>500 мл водки или 2 бутылок вина или 15 бутылок пива за нед	1,10%	0%	0,16
Индекс массы тела (ИМТ, кг/м <sup>2</sup> )	27,5±4,4	28,3±5,1	0,09	
>25 кг/м <sup>2</sup> (избыточный вес)	68,80%	68,40%	0,39	
>30 кг/м <sup>2</sup> (ожирение)	28,00%	32,10%	0,4	
Психотравмирующие события в течение последнего года	40,20%	41,20%	0,85	
Хронический психоэмоциональный стресс выше среднего уровня (>5 баллов по 10-балльной шкале)	69,80%	71,10%	0,8	

**Терапевтическая часть программы КООРДИНАТА**

Из числа больных, включенных в исследование и прошедших первичное обследование, каждому врачу предлагалось включить двух пациентов с АГ и/или ИБС с коморбидной депрессией (суммарный балл по шкале депрессии HADS  $\geq 10$ ) в терапевтическую часть программы. При этом первому пациенту в дополнение к терапии, рекомендованной по поводу ССЗ, назначался современный антидепрессант тианептин (Коаксил, фирма «Сервье», Франция), второй пациент продолжал получать только соматотропную терапию. Критериями невключения в терапевтическую часть исследования были: прием пациентом какой-либо терапии по поводу депрессивного состояния, рекомендованной ранее; прием ингибиторов МАО менее чем за 2 недели до начала программы и необходимость в госпитализации в течение ближайших 2 месяцев. Коаксил назначали в суточной дозе 37,5 мг (1 таблетка 3 раза в сутки), у больных старше 70 лет – 25 мг (1 таблетка 2 раза в сутки). Необходимо отметить, что коаксил в рамках исследования КООРДИНАТА пациентам не выдавался (они приобрели препарат самостоятельно). Длительность лечебного периода составляла 6 недель, контроль осуществлялся каждые 10 дней. По окончании терапевтической части программы динамика состояния пациента оценивалась врачом (HADS, Шкала общего клинического впечатления, переносимость и побочные эффекты терапии, уровень АД, ЧСС, количество приступов стенокардии за неделю) и самим пациентом (жалобы, изменение самочувствия, уровень стресса по 10-балльной шкале, переносимость терапии). Переносимость терапии оценивалась как: «отличная» (отсутствие побочных эффектов в течение всего периода лечения); «хорошая» (слабо выраженные побочные эффекты); «удовлетворительная» (умеренно выраженные побочные эффекты, требующие корректировки дозы); «неудовлетворительная» (серьезные побочные явления, требующие отмены препарата).

В исследование включено 376 больных АГ и/или ИБС. Их них 189 (50,3%) – в основную группу (коаксил + соматотропная терапия) и 187 (49,7%) – в контрольную группу (соматотропная терапия).

Статистический анализ терапевтической части исследования проводился контрактно-исследовательской организацией «КлинФармТест» с использованием стандартных методов описательной статистики. При этом для количественных показателей определялось среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, для качественных показателей – абсолютная и относительная частота встречаемости. Данные количественных параметров представлены в виде  $m \pm s$ , где  $m$  – среднее значение, а  $s$  – стандартное отклонение. Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

По Шкале общего клинического впечатления врач оценивал динамику состояния пациента как: 1) выраженное улучшение; 2) существенное улучшение; 3) незначительное улучшение; 5) состоянии без перемен; 6) существенное ухудшение; 7) выраженное ухудшение.

#### Характеристика пациентов, включенных в терапевтическую часть программы

Клинико-демографическая характеристика больных основной и контрольной групп приведена в таблице 1. Как видно из таблицы, основная и контрольная группа оказались сопоставимы практически по всем представленным демографическим, социальным, психологическим и клиническим характеристикам. Необходимо отметить, что информация по наличию и уровню некоторых ФР (в частности, курению, усредненному употреблению алкоголя за неделю) была получена от самих пациентов.

#### Сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания пациентов

АГ страдали 99,5 % больных основной и 100 % больных контрольной группы, ИБС – 58,2 и 61,5 % больных соответственно. Перенесенный ИМ отмечался с частотой 24,9 % в основной и 18,2 % в контрольной группе, МИ – 10,6 и 16,0 % соответственно. Приблизительно с одинаковой частотой отмечалась хроническая ХСН (59,3 и 64,7 %), дисциркуляторная энцефалопатия (78,8 и 73,3 %), нарушения ритма и проводимости (46,6 и 43,3 %), ряд сопутствующих заболеваний. В то же время в основной группе чаще отмечалась нейроциркуляторная дистония (24,9 % против 16,6 %), а в контрольной – хронические бронхолегочные заболевания (24,6 % против 13,2 %).

Большинство больных основной и контрольной групп получали иАПФ (88,9 % в основной и 89,8 % – в контрольной

группе), диуретики (68,8 и 76,5 %), аспирин (71,4 и 59,4 %),  $\beta$ -блокаторы (58,7 и 51,9 %). Гораздо реже больным назначались антагонисты кальция (в основной группе – 31,2 %, контрольной – 28,9 %) и статины (27,5 и 20,9 % соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что почти все больные ИБС получали нитраты длительного действия и большинство дополнительно применяли короткодействующие нитраты. Пациенты основной группы чаще получали миокардиальные цитопротекторы и аспирин.

Все больные АГ и/или ИБС, включенные в терапевтическую часть исследования, имели коморбидное депрессивное состояние (10 и более баллов по шкале депрессии HADS), которое у 73 % (274) больных сочеталось с клинически выраженной тревогой (10 и более баллов по шкале тревоги HADS). Однако до включения в программу депрессивное и тревожно-депрессивное состояния не были диагностированы в первичном звене здравоохранения ни у одного из 376 пациентов. Между тем большинство больных предъявляли типичные для депрессии жалобы, такие как повышенная утомляемость, нарушенный сон, снижение концентрации внимания, изменения аппетита, проблемы в половой сфере.

Дополнительным подтверждением того, что у данной группы пациентов наблюдалось состояние психологической дезадаптации, носившее устойчивый характер, является тот факт, что 65 % из них в течение года до включения в исследование принимали ту или иную психотропную терапию. Чаще всего это были средства растительного происхождения, транквилизаторы, и только 5 % больных (21 из 376) получали предшествующую терапию антидепрессантами. Полученные данные еще раз подтверждают результаты ранее проведенных отечественных исследований, свидетельствующих о крайне низком уровне диагностики и коррекции депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств в общемедицинской сети здравоохранения [7–9].

Говоря об этиологии выявленных депрессивных расстройств, имеются основания считать, что у многих больных депрессивное состояние носило психогенный характер, то есть было связано с пережитыми психотравмирующими событиями и стрессами большой мощности. Более 60 % больных в течение года до включения в программу пережили, по их словам, смерть

Таблица 2. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии

Жалобы	Группы больных	До лечения (% пациентов)	После лечения (% пациентов)	Достоверность различий между группами после лечения
Боли в области сердца	С Коаксиллом	79,89	57,67	0,0065
	Без Коаксила	80,75	71,12	
Сердцебиение	С Коаксиллом	64,55	43,39	0,018
	Без Коаксила	62,57	55,61	
Одышка	С Коаксиллом	69,31	42,33	<0,00001
	Без Коаксила	78,07	66,31	
Аритмия	С Коаксиллом	48,68	25,93	0,016
	Без Коаксила	51,34	37,43	
Отеки	С Коаксиллом	33,86	17,99	0,0066
	Без Коаксила	43,32	29,95	
Боли в спине	С Коаксиллом	61,38	46,56	0,26
	Без Коаксила	55,61	52,41	
Плохой сон	С Коаксиллом	79,37	28,04	<0,00001
	Без Коаксила	79,14	65,24	
Головные боли	С Коаксиллом	76,19	48,68	0,00016
	Без Коаксила	74,87	67,91	
Головокружение	С Коаксиллом	70,90	49,21	0,048
	Без Коаксила	65,24	59,36	
Снижение концентрации внимания	С Коаксиллом	62,43	30,16	0,0031
	Без Коаксила	49,20	44,92	
Повышенная утомляемость	С Коаксиллом	80,42	41,80	<0,00001
	Без Коаксила	84,49	68,98	
Изменение аппетита	С Коаксиллом	25,93	10,58	0,0062
	Без Коаксила	25,67	20,86	
Проблемы в половой сфере	С Коаксиллом	19,05	13,23	0,91
	Без Коаксила	18,18	12,83	

и тяжелые заболевания близких, серьезные финансовые проблемы и конфликты в семье, более 20% – природные или иные катастрофы, выход на пенсию, проблемы на работе. У 70,2% больных основной и 71% больных контрольной группы уровень испытываемого ими хронического психоэмоционального стресса был выше среднего (более 5 баллов по 10–балльной шкале). Вместе с тем важно отметить значительную роль соматического заболевания, как возможного «пускового механизма» развития депрессии. Так, в ходе опроса выяснилось, что 60% пациентов определенно связывали заметное ухудшение своего настроения с имеющимся у них соматическим заболеванием.

**Клиническая эффективность коаксила**

*Влияние на выраженность депрессии, тревоги и стресса*

Терапия коаксилом в течение 6 недель сопровождалась выраженным антидепрессивным эффектом: снижением суммарного балла по шкале депрессии HADS на 36% (с 13,1×2,75 до 8,43×3,64; -Δ4,76; p<0,0001). Как видно из рисунка 1, препарат оказывал также выраженный анксиолитический (противотревожный) эффект: суммарный балл по шкале тревоги HADS снизился на 35,6% (с 12,08×3,90 до 7,78×3,63; -Δ4,31; p<0,0001).

На фоне терапии коаксилом на 28% снизилась оценка степени переживаемого пациентами психоэмоционального стресса (6,65×1,94 и 4,77×1,85 баллов; -Δ1,88; p<0,05). При этом в основной группе число пациентов, отмечающих хронический стресс выше среднего уровня (более 5 баллов по 10–балльной шкале), уменьшилось с 70 до 30% (132 против 56; p<0,001). В контрольной группе по всем вышеперечисленным показателям отмечалась некоторая положительная динамика (HADS: шкала депрессии 13,15×2,65 и 11,79×3,31; шкала тревоги 11,50×3,66 и 10,12×3,95; уровень стресса 6,63×1,99 и 6,03×2,07 баллов; p<0,05), однако она была достоверно менее выраженной, чем в группе Коаксила (p<0,001). К концу лечебного периода не отмечалось клинически выраженной депрессии (<10 баллов по шкале депрессии HADS) у 63,5% больных в группе коаксила и лишь у 20,3% больных в контрольной группе (рис. 2).

Таким образом, программа «КООРДИНАТА» вновь продемонстрировала необходимость и возможность назначения современных антидепрессантов в кардиологической и терапевтической практике. Высокая эффективность коаксила в отношении тревожной и депрессивной симптоматики, а также стрессопротективный эффект препарата были установлены и в ряде других исследований [6–8, 11]. Сегодня изучены и механизмы стрессопротективного эффекта коаксила. В частности, показано, что коаксил моделирует нейроэндокринную реакцию в условиях экспериментального стресса: регулярное введение препарата лабораторным животным в течение 2 недель снижает выработку кортикотропин-релизинг-фактора в гипоталамусе, что приводит к восстановлению объема гиппокампа, сниженному в условиях стресса [12].

*Влияние на соматические жалобы*

Присоединение коаксила к соматотропной терапии сопровождалось существенным улучшением клинического состояния больных, более значительным в основной группе по сравнению с контрольной. Если исходно две группы не отличались

по характеру и количеству предъявляемых жалоб (табл. 2), то к концу лечебного периода достоверно меньшее число пациентов основной группы жаловались на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, нарушенный сон, изменения аппетита.

Более того, в ходе лечения коаксилом редуцировались не только типично депрессивные симптомы, но и жалобы на боли в области сердца, сердцебиения, одышку, аритмии, головные боли, головокружения. Эти симптомы нередко являются соматовегетативными эквивалентами или «масками» депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, имитирующими или утяжеляющими клиническую картину ССЗ. На практике эти симптомы, как правило, однозначно трактуются кардиологами и терапевтами как симптомы ССЗ и служат основанием для усиления антиангинальной и другой соматотропной терапии, а также многочисленных дорогостоящих обследований.

Как следует из таблицы 1, основная и контрольная группа исходно не отличались по уровню систолического и ДАД. Присоединение коаксила к соматотропной терапии обеспечило достоверно лучший контроль САД. Так, к концу лечебного периода уровень САД в основной группе был достоверно ниже по сравнению с контрольной (140,6×15,3 мм рт. ст. против 146,0×16,7 мм рт. ст.; p<0,01). В отношении ДАД также отмечалась тенденция более эффективного контроля в основной группе, близкая к статистически значимой (84,9×8,1 мм рт. ст. против 86,5×7,6 мм рт. ст.; p=0,053). Кроме того, в основной группе к концу лечебного периода достоверно большее число больных достигло целевого уровня АД – ниже 140/90 мм рт. ст. (43,9% против 29,9%; p<0,005). В ряде работ, проведенных ранее, также показано, что добавление коаксила к рекомендованной больным АГ антигипертензивной терапии повышало эффективность последней [6, 13]. Такой эффект коаксила связан, очевидно, со способностью препарата понижать гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14].

По данным Шкалы общего клинического впечатления, «выраженное» или «существенное» улучшение состояния отметили 57% больных основной и 31% контрольной группы (p<0,01). Кроме того, в контрольной группе оказалось в 4 раза больше пациентов (11% против 47%; p<0,0001), не отметивших никаких изменений в своем состоянии («состояние без перемен»).

Врачи также оценивали состояние пациентов по Шкале общего клинического впечатления и, по их мнению, назначение коаксила дало значительный позитивный эффект. Улучшение клинического состояния они отметили у 91% больных основной и только у 44% больных контрольной группы (p<0,0001), «состояние без изменений» у 8,5% и 48,3% больных соответственно (p<0,0001). Если в контрольной группе «ухудшение состояния» отмечалось в 7,7% случаев, то в основной только в 0,5% (рис.3).

Таким образом, у пациентов с ССЗ и сопутствующей депрессией назначение только соматотропной терапии в большинстве случаев не приводит к ожидаемому улучшению состояния. Добавление к соматотропной терапии антидепрессантов позволяет значительно повысить общую эффективность лечения, включая редуциацию типичных «кардиологических» жалоб пациентов.

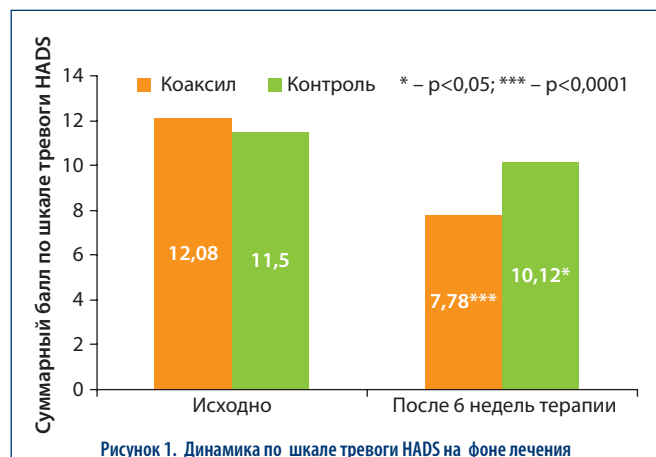


Рисунок 1. Динамика по шкале тревоги HADS на фоне лечения

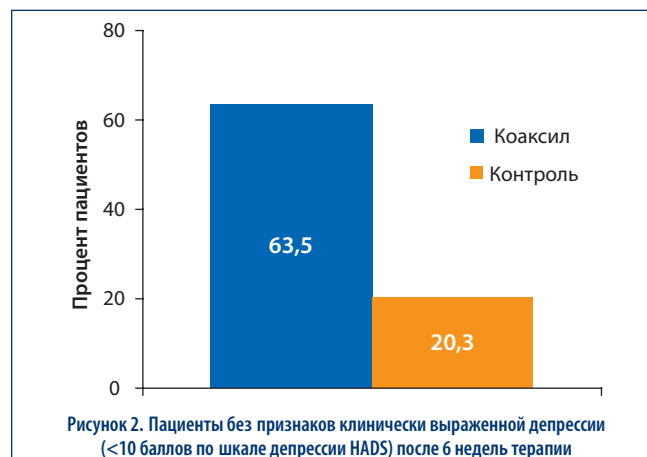


Рисунок 2. Пациенты без признаков клинически выраженной депрессии (<10 баллов по шкале депрессии HADS) после 6 недель терапии

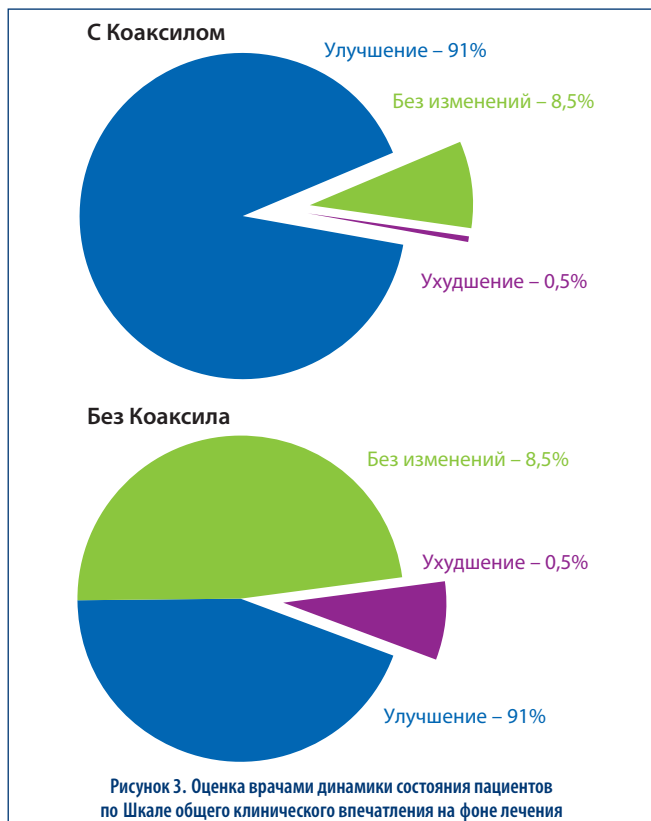


Рисунок 3. Оценка врачами динамики состояния пациентов по Шкале общего клинического впечатления на фоне лечения

#### Переносимость терапии

Учитывая, что все больные, включенные в исследование, получали ту или иную антигипертензивную, антиагрегантную, антиангинальную терапию, оценка переносимости сочетанного применения соматотропной терапии и коаксила представлялась принципиально важной. Данные исследования свидетельствуют, что присоединение коаксила к соматотропной терапии не только не ухудшает, но и положительно отражается на оценке пациентами переносимости лечения в целом. Переносимость терапии оценили как «отличную» и «хорошую» 71,4% больных основной и только 45,6% больных контрольной группы ( $p < 0,001$ ), как «удовлетворительную» 27 и 49,7% ( $p < 0,001$ ) и как «неудовлетворительную» 1,6 и 4,7% ( $p = 0,12$ ) соответственно (рис.4).

Лишь в 2 случаях потребовалась отмена коаксила, в 6 случаях корректировка дозировки. Для сравнения: в контрольной группе отмена соматической терапии имела место значительно чаще (у 10 больных), корректировка дозы у 4. К концу лечебного периода 78,3% больных основной группы выразили желание продолжить прием коаксила, что можно расценить, как еще одно подтверждение эффективности и хорошей переносимости препарата.

#### Заключение

Программа КООРДИНАТА убедительно продемонстрировала, что терапия пациентов ССЗ с сопутствующей депрессией без применения антидепрессантов является недостаточно эффективной и не может быть признана рациональной. В то же время результаты терапевтической части исследования КООРДИНАТА свидетельствуют о высокой курательности коморбидных депрессивных состояний у больных АГ и ИБС

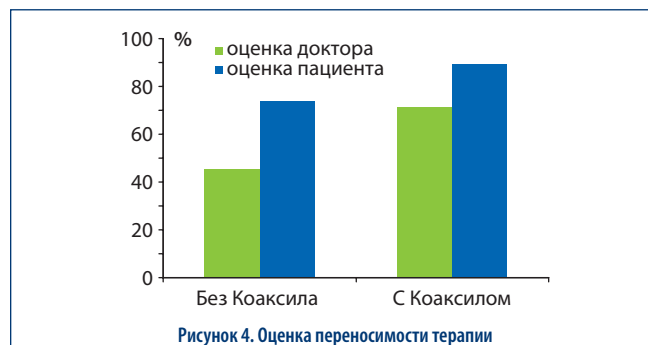


Рисунок 4. Оценка переносимости терапии

в общемедицинской практике при применении современного антидепрессанта коаксила. Благодаря широкому спектру клинической эффективности препарата, то есть эффективности как в отношении симптомов депрессии, так и тревоги, препарат может использоваться у пациентов с депрессивными, тревожными и смешанными состояниями.

Установленное в настоящем исследовании снижение уровня хронического психоэмоционального стресса на фоне терапии коаксиллом представляется важной характеристикой препарата. С учетом провоцирующей роли стресса в развитии осложненных сердечно-сосудистых и других психосоматических заболеваний, стрессопротективный эффект коаксила делает перспективным его применение у соответствующих категорий больных с различными проявлениями психологической дезадаптации.

Назначение коаксила больным АГ и/или ИБС с сопутствующими депрессивными расстройствами, помимо коррекции психологического статуса, обеспечивает улучшение общего клинического состояния, а также улучшение контроля САД.

В исследовании установлена хорошая переносимость коаксила, в том числе с учетом совместимости с препаратами, рекомендуемыми для лечения АГ и ИБС.

Описанная клиническая эффективность коаксила достигается при соблюдении правильной тактики назначения препарата в фиксированной суточной дозе (37,5 мг/1 таб 3 раза в сут, для лиц старше 70 лет – 25 мг/1 таб 2 раза в сут), в большинстве случаев не требующей индивидуальной коррекции.

Завершение проспективного этапа исследования КООРДИНАТА в 2008 году позволит получить новые и очень важные данные относительно характера и, возможно, механизмов влияния депрессии на течение и прогноз наиболее распространенных ССЗ – АГ и ИБС.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lambert L. Mind-body medicine explored at APA meeting. JAMA. 2002;288 (4):435–439.
- Оздоева Л. Д., Погосова Г. В., Неберидзе Д. В. Распространенность тревожно-депрессивных расстройств в неорганизованной популяции г. Москвы. II Всероссийская конференция «Профилактическая кардиология», Саратов 2002, 47.
- Anda R, Williamson D, Jones D et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. Epidemiology. 1993;4 (4):285–294.
- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Circulation. 2000;102 (15):1773–1779.
- Погосова Г. В. Депрессия – новый ФР ИБС и предиктор коронарной смерти. Кардиология 2002;42 (4):86–91.
- Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 256 с.
- Краснов В. М. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике. РМЖ 2002; 25 (144):1187–1191.
- Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004;44 (1):48–54.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67 (6):361–370.
- Андрюшенко А. В., Дробнижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журн неврол и психиатр. 2003;5:11–17.
- Ромасенко Л. В., Маколкин В. И. Психосоматические расстройства в клинике внутренних болезней. – М., 2003.
- Czeh B. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001.
- Задюченко В. С., Цыганков Б. Д. и др. Психические расстройства у больных АГ и их терапевтическая коррекция в условиях общесоматического стационара. Consilium Medicum, приложение 2002, 16–18.
- Delbende C, Tranchand Bunel D, Tarozzo G et al. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Eur J Pharmacol. 1994;251 (2-3):245–251.