

УДК 616.12-005.4-005.8-004-089:616.12-008.318:615.214.32

Фуштей И.М., Филимонова И.В., Сидь Е.В.
Запорожская медицинская академия последиplomного образования
МЗ Украины, Запорожье, Украина

Fushtey I., Filimonova I., Sid E.
Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine,
Zaporizhzhya, Ukraine

Изменение показателей вариабельности сердечного ритма под влиянием флувоксамина у пациентов с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризации

Change of heart rate variability under the influence of
fluvoxamine in patients with ischemic heart disease and
myocardial infarction after myocardial revascularization

Резюме

Цель исследования. Определить и оценить изменения показателей вариабельности сердечного ритма у больных ИБС после коронарных реваскуляризаций при наличии депрессивного состояния после проведенного лечения.

Материал и методы. Обследование проведено у 95 мужчин с ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом после оперативного вмешательства – реваскуляризации, (у 65 больных ИБС было проведено стентирование (средний возраст $(56,7 \pm 0,7)$ года) и 30 пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) (в среднем возрасте $(57,1 \pm 1,2)$ года).

Результаты и обсуждение. По полученным нами результатам вариабельности сердечного ритма выявлены выраженные положительные изменения показателей, характеризующие общую BCP (SDNN), мощность регуляторных систем организма (TP, VLF) и показатель вегетативной нервной системы (LF/HF), которые были обнаружены у больных ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) после реваскуляризации в сочетании с депрессивным расстройством, получавших комбинированную терапию с включением антидепрессанта – флувоксамин (депривокс).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, вариабельность сердечного ритма, реваскуляризация, антидепрессанты.

Abstract

Objective of study: to identify and assess the changes of heart rate variability in patients with coronary heart disease after coronary revascularization in the presence of a depressive state after treatment.

Material and methods: there were examined 95 men with coronary heart disease and myocardial infarction after revascularization (65 patients with coronary artery disease underwent stenting (average age $(56,7 \pm 0,7)$ years) and 30 patients underwent the coronary artery bypass grafting (CABG) (average age $(57,1 \pm 1,2)$ years).

Results. According to our results of heart rate variability, there were revealed the positive changes of indicators characterizing the general HRV (SDNN), the power of regulatory systems (TP, VLF), and the index of the autonomic nervous system (LF / HF), which was found in patients with coronary artery disease and post-infarction cardiosclerosis (PICS) after revascularization together with the depressive disorder, which was treated with combination therapy with antidepressant fluvoxamine (deprivoks).

Keywords: coronary heart disease, depressive disorders, heart rate variability, revascularization, antidepressants.

Врачи имеют повышенный интерес к проблеме ИБС, актуальность проблемы достаточно обоснована и не подлежит сомнению. Сердечно-сосудистые заболевания занимают в настоящее время первое место в структуре общей смертности, что свидетельствует о росте распространенности этой патологии и является неблагоприятным показателем состояния популяционного здоровья. Смертность от них составляет около 65,8%, при этом вклад ишемической болезни сердца (ИБС) – 71,1–82% [1, 2]. Несмотря на прогресс в хирургическом и терапевтическом лечении больных ИБС, независимыми предикторами смерти могут стать депрессивное и тревожное расстройства, которые часто связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также возникают перед и после шунтирования коронарной артерии. Поэтому пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие тревожного и депрессивного состояния и соответственно лечиться, если это необходимо [3]. Распространенность депрессии среди пациентов кардиологического профиля предоперационного периода колеблется в пределах 27–47% [4,5]. Ее наличие влияет на возникновение психологических проблем в послеоперационном периоде и также влияет на процесс заживления. В настоящее время установлено, что симптомы расстройств депрессивного спектра проявляются у 10–65% пациентов, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [6]. При отсутствии специального скрининга депрессия при ОИМ часто остается нераспознанной, а клинически выраженная депрессия диагностируется менее чем в 15%, отдельные же депрессивные симптомы – менее чем в 25% случаев [7, 8]. Доказано, что у пациентов, перенесших ОИМ и последующую реваскуляризацию миокарда, может быть дисбаланс в деятельности звеньев вегетативной нервной системы, что также может негативно влиять на прогноз у данной категории пациентов. Расчет показателей variability сердечного ритма – это неинвазивная технология, позволяющая оценить баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. В ряде исследований показано, что у пациентов с ИБС снижение varia-

бельности сердечного ритма прогностически неблагоприятно и ассоциируется с повышением смертности и частоты возникновения желудочковой тахикардии [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить изменения показателей variability сердечного ритма у больных ИБС после коронарных реваскуляризаций при наличии депрессивного состояния после проведенного лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Результаты исследования базируются на комплексном обследовании 95 больных ИБС мужчин после оперативного вмешательства – реваскуляризации (у 65 больных ИБС было проведено стентирование (средний возраст $(56,7 \pm 0,7)$ года) и 30 пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) (в среднем возрасте $(57,1 \pm 1,2)$ года).

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет;
- 2) больные ИБС с постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризации в сочетании с депрессивными расстройствами;
- 3) артериальная гипертензия 2–3 степени;
- 4) ИБС, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – стенокардия напряжения II–III ФК или атеросклероз коронарных артерий (50–85%), или выявлена безболевого ишемия миокарда;
- 5) длительность заболевания более 6 месяцев;
- 6) нарушение психоэмоционального состояния у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом после реваскуляризации в виде депрессивных расстройств;
- 7) оперированные (аортокоронарное шунтирование и стентирование) не более чем 6 месяцев назад.

Критерии исключения из исследования:

- 1) острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда без реваскуляризации;
- 2) НК I–II класса по NYHA (IIб–III по Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х.);
- 3) бронхиальная астма;
- 4) кардиомиопатии, миокардиты;
- 5) декомпенсированные пороки сердца;
- 6) нарушение функции щитовидной железы;
- 7) острые воспалительные или хронические воспалительные заболевания;
- 8) алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств;
- 9) инфекционные заболевания;
- 10) онкозаболевания.

В зависимости от наличия депрессивного расстройства пациенты были поделены на группы: 56 больных ИБС после реваскуляризации с депрессивным расстройством, из которых 30 пациентов принимали антидепрессант (депривокс), – составили первую подгруппу и 26 пациентов, которые не изъявили желания принимать депривокс, – составили вторую подгруппу, и 39 пациентов без депрессии. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту: $((56,7 \pm 0,7)$ года – пациенты после

Американская ассоциация сердца рекомендует рутинное обследование пациентов на наличие депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца.

стентирования; $(57,1 \pm 1,2)$ года – пациенты после АКШ); и социальному статусу.

Все пациенты прошли общеклиническую, инструментальную и лабораторную диагностику с целью верификации диагноза и выявления сопутствующей патологии. Объективный осмотр, инструментальные и лабораторные методы диагностики проводили согласно приказа № 436 МЗ Украины от 03.07.2006 г. Верификацию диагноза ИБС проводили согласно приказа МЗ Украины [10].

Американская ассоциация сердца рекомендует рутинное обследование пациентов на наличие депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. Определение тревожно-депрессивных расстройств проводили по шкалам HADS и Бека. Наличие депрессивного состояния было выявлено у 56 пациентов, 39 пациентов были без депрессии [11]. Суточное мониторирование ЭКГ было проведено с помощью трехканальных регистраторов «Кардиосенс-К» (Украина). Тренд электрокардиограммы экспортировали в компьютерную программу «Кардиолэб-BCP» с последующим анализом кардиоритмограммы по общепризнанной методике [12].

Полученные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25, 75]). Результаты исследования обработаны методами параметрической или непараметрической статистики в зависимости от характера распределения выборки, с помощью специализированных компьютерных прикладных программ ApacheOpenOffice (version 4.1) и PSPP (version 0.7.9). С помощью Delta check method проводили оценку динамики показателей под влиянием терапии.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от комбинации основной терапии с антидепрессантом (флувоксамином) пациенты с депрессивным расстройством были поделены на подгруппы: 30 пациентов, которые принимали депривокс, и 26 пациентов, которые отказались от приема флувоксамина. До начала лечения показатели variability сердечного ритма были сопоставимы между двумя подгруппами пациентов. Следует отметить существенные изменения как в первой, так и во второй подгруппах пациентов почти по всем показателям BCP, кроме RMSSD и HF. Динамика показателей variability сердечного ритма под влиянием терапии представлена в таблице 1.

Интерпретация: SDNN, мс – стандартное отклонение средней продолжительности сердечного цикла; RMSSD, мс – корень квадратный среднеквадратических отклонений последовательных RR-интервалов; TP, мс – общая мощность спектра BCP; VLF мс 2 – мощность очень низкочастотного домена спектра BCP; LF мс – мощность низкочастотного домена спектра BCP, связывают преимущественно с симпатическим звеном регуляции; HF мс 2 – мощность высокочастотного домена спектра BCP, связывают преимущественно с парасимпатическим звеном регуляции; LF/HF – отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов; IC – индекс централизации (преобладание активности центрального контура регуляции над автономным) [13].

Как видно (табл. 1), была обнаружена достоверная ($p < 0,05$) разница показателя SDNN, характеризующего общую BCP между под-

Таблица 1

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма
под влиянием терапии (Ме [25;75], n=56)

Показатель, единицы измерения	Подгруппы терапии	До лечения	Через 12 недель	Δ %
SDNN, мс	С флувоксамином (n=30)	39,0 [34,0;42,0]	41,5 [37,0;45,0] *	7,6 [5,0;12,5]
	Без флувоксамина (n=26)	46,0 [36,0;43,0]	37,5 [35,0;41,0] *	-5,2 [-7,5;-2,4]
	р-уровень	0,14	0,05	0,0001
RMSSD, мс	С флувоксамином (n=30)	18,0 [13,0;25,0]	22,5 [19,0;28,0]	19,4 [-24,0;72,7]
	Без флувоксамина (n=26)	15,0 [11,0;20,0]	16,0 [13,0;21,0]	19,6 [-15,4;46,7]
	р-уровень	0,19	0,007	0,42
TP, мс ²	С флувоксамином (n=30)	1425,0 [992,0;1696,0]	1618,5 [1365,0;2006,0] *	20,8 [8,4;31,4]
	Без флувоксамина (n=26)	1593,5 [1268,0;1762,0]	1392,0 [1221,0;1680,0] *	-7,2 [-12,9;-2,5]
	р-уровень	0,10	0,11	0,0001
VLF, мс ²	С флувоксамином (n=30)	751,0 [476,0;1078,0]	942,0 [857,0;1236,0] *	25,3 [-5,0;113,0]
	Без флувоксамина (n=26)	983,5 [849,0;1177,0]	648,0 [581,0;1156,0] *	-23,8 [-43,0;5,7]
	р-уровень	0,08	0,02	0,006
LF, мс ²	С флувоксамином (n=30)	310,5 [237,0;480,0]	313,0 [174,0;486,0]	-11,1 [-47,2;30,0]
	Без флувоксамина (n=26)	223,5 [123,0;496,0]	384,0 [221,0;542,0] *	59,7 [-18,0;114,8]
	р-уровень	0,24	0,26	0,12
HF, мс ²	С флувоксамином (n=30)	65,5 [40,0;172,0]	128,5 [71,0;240,0]	85,0 [-33,1;271,4]
	Без флувоксамина (n=26)	90,0 [33,0;155,0]	71,5 [40,0;118,0]	-1,3 [-54,5;80,9]
	р-уровень	0,66	0,02	0,36
LF/HF	С флувоксамином (n=30)	3,8 [2,5;5,9]	1,9 [1,5;2,2] *	-48,8 [-63,5;-26,2]
	Без флувоксамина (n=26)	3,1 [2,2;5,3]	4,6 [3,6;5,8]	44,4 [-9,9;74,0]
	р-уровень	0,34	0,0001	0,0001
IC	С флувоксамином (n=30)	16,2 [7,4;31,9]	8,4 [6,3;13,8] *	-35,2 [-63,4;12,7]
	Без флувоксамина (n=26)	15,9 [12,0;39,2]	17,6 [8,7;25,5]	-24,8 [-53,6;59,4]
	р-уровень	0,35	0,03	0,42

*Достоверность различий между подгруппами наблюдения.

группой флувоксамина и без флувоксамина. В первой подгруппе показатель достоверно вырос с 39,0 [34,0; 42,0] до 41,5 [37,0; 45,0], в процентах соответственно Δ% = +7,6 [5,0; 12,5]%, а во второй группе (без

Впервые опубликованные данные о связи ССЗ и депрессивных расстройств появились в 1937 г. В. Malzberg установил, что у пациентов с депрессивными расстройствами уровень летальности в 6 раз выше [14].

флувоксамина) этот показатель, наоборот, достоверно снизился с 46,0 [36,0; 43,0] к (37,5 [35,0; 41,0]) в процентах соответственно $\Delta\% = (-5,2 [-7,5; -2,4])\%$. После лечения в первой подгруппе SDNN стал достоверно выше по сравнению со второй подгруппой ($p < 0,05$). Существенных изменений показателя RMSSD у пациентов обеих подгрупп не было. Показатель BCP – VLF имел в обеих подгруппах достоверную разницу ($p < 0,05$). Если в подгруппе флувоксамина он достоверно увеличился: $\Delta\% = 25,3 [5,0; 113,0]\%$, то в группе без флувоксамина этот показатель, наоборот, имел достоверное снижение: $\Delta\% = -23,8 [-43,0; 5,7]\%$ ($p < 0,05$). Достоверно вырос показатель среднего значения спектрального компонента LF в подгруппе получавших терапию без флувоксамина, $\Delta\% = 59,7 [-18,0; 114,8]\%$, в подгруппе пациентов, принимавших флувоксамин, наблюдается снижение компонента LF, но достоверной разницы в группе флувоксамина не было ($p > 0,05$). Между подгруппами пациентов после лечения достоверных различий показателя симпатической нервной системы – LF не обнаружено ($p > 0,05$). Оценивая компонент вегетативной парасимпатической нервной системы HF, достоверных изменений в обеих подгруппах больных не выявлено ($p > 0,05$). Соотношение LF/HF в первой подгруппе достоверно снизилось после лечения комбинированной терапией в сочетании с антидепрессантом: $\Delta\% = -48,8 [-63,5; -26,2]\%$ ($p < 0,05$). В подгруппе без флувоксамина соотношение LF/HF, наоборот, имело тенденцию к росту: $\Delta\% = 44-4 [-9,9; 74,0]\%$, но достоверных различий между показателями до и после лечения во второй подгруппе не было ($p > 0,05$). Сравнивая показатель LF/HF в первой и второй подгруппах, выявлено достоверное увеличение соотношения в группе без флувоксамина после проведенной терапии ($p < 0,05$). Оценивая показатель BCP – IC, достоверной разницы между подгруппами по данному показателю после проведенной терапии выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, более выраженные положительные изменения показателей, характеризующих общую BCP (SDNN), мощность регуляторных систем организма (показатель TP, VLF) и показатель вегетативной нервной системы LF/HF были обнаружены у больных ИБС ПИКС после реваскуляризации в сочетании с депрессивным расстройством, получавших комбинированную терапию с включением антидепрессанта (флувоксамин). Менее выраженный положительный эффект терапии без флувоксамина, возможно, связан с негативным влиянием тревожных и депрессивных расстройств на течение ишемической болезни сердца.

Впервые опубликованные данные о связи ССЗ и депрессивных расстройств появились в 1937 г. В. Malzberg установил, что у пациентов с депрессивными расстройствами уровень летальности в 6 раз выше [14]. Данные зарубежных исследований подтверждают, что у больных ишемической болезнью сердца депрессивные расстройства способствуют развитию нарушений со стороны вегетативной нервной системы, приводят к дисбалансу соотношения симпатической и парасимпатической нервной системы. Этот факт имеет важное прогностическое значение, так как известно, что снижение variability сердечного ритма может служить предиктором коронарной смерти [15, 16].

■ ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС ПИКС после реваскуляризации миокарда имел место дисбаланс variability сердечного ритма, а именно показателей, характеризующих общую ВСР (SDNN), мощность регуляторных систем организма (показатель TP, VLF) и показатель вегетативной нервной системы LF/HF.
2. Больным ИБС ПИКС после коронарных реваскуляризаций необходимо проводить оценку психоэмоционального состояния с целью профилактики возникновения неблагоприятных сердечных событий (повторные инфаркты, витальные нарушения ритма, усиление проявлений сердечной недостаточности).
3. Пациентам с выявленными депрессивными расстройствами необходимо проводить коррекцию психоэмоциональных нарушений.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gandzyuk V.A. (2014) Analiz zabolevaemosti ishemicheskoy bolezni u serdca v Ukraine. [Analysis of the incidence of coronary heart disease in Ukraine] *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*, no. 3, pp. 45–52.
2. Belovol A.N., Boboronnikova L.R., Il'chenko I.A. (2014) Patogeneticheskie aspekty razvitiya serdechno-sosudistoj nedostatochnosti v zavisimosti ot pola i vozrasta. Chto my znaem ob e'tom segodnya? [Pathogenic aspects of cardiovascular disease depending on sex and age. What do we know about it today?] *Ukrainskij terapevticheskij zhurnal*, no. 3–4, pp. 7–15
3. Winchester B.R., Watkins S.C., Brahm N.C., Harrison D.L., Miller M.J. (2013) Mental Health Treatment Associated with Community-Based Depression Screening: Considerations for Planning Multidisciplinary Collaborative Care. *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 47, pp. 797–804. doi: 10.1345/aph.1R730.
4. Spezzaferri R., Modica M., Racca V., Ripamonti V., Tavanelli M., Brambilla G., Ferratini M. (2009) Psychological disorders after coronary artery bypass surgery: a one-year prospective study. *Monaldi Arch Chest Dis*. vol. 72, pp. 200–205. DOI:<http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2009.318>.
5. Roohafza H., Sadeghi M., Khani A., Andalib E., Alikhasi H., Rafiei M. (2015) Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coronary intervention and their spouses. *International Journal of Nursing Practice*, vol. 21, pp. 214–220.
6. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. (2001) Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician*, vol. 64, pp. 641–8.
7. Pogossova G.V., Zhidko N.I., Miheeva T.G., Bajchorov I.H. (2003) Klinicheskaya e'ffektivnost' i bezopasnost' citaloprama u bol'nyh s depressiej posle perenesennogo infarkta miokarda. [Clinical effectiveness and safety of citalopram in patients with depression after myocardial infarction.] *Kardiologiya*, no 1, pp. 24–9.
8. Sokolov E.I., Bardenshtejn L.N. (2001) Primenenie sertralina pri terapii depressii posle perenesennogo infarkta miokarda. [The use of sertraline in the treatment of depression after myocardial infarction.] *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*, no 3, pp. 101–2.
9. Pan A., Keum N., Okereke O.I., Sun Q., Kivimaki M., Rubin R., Hu F.B. (2012) Bidirectional association between depression and metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*, vol. 35, pp. 1171–1180.

10. Vasyuk Yu. A., Lebedev A.V. (2007) Depressiya, trevoga i infarct miokarda: vse tol'ko nachinaetsya. [Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part II] Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii, no 3, pp. 41–51.
11. Dangore-Khasbage S., Khairkar P.H., Degwekar S.S., Bhowate R.R., Bhake A.S., Singh A., Lohe V.K. (2012) Prevalence of oral mucosal disorders in institutionalized and non-institutionalized psychiatric patients: a study from AVBR Hospital in central India. Journal of Oral Science, vol. 54, no. 1, pp. 85–91.
12. Malik M. (1996) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation, vol. 93, pp. 1043–1065.doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
13. Yabluchanskij N.I., Martynenko A.V. (2010) Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshh' prakticheskomu vrachu. [Heart rate variability to help a practitioner.] Dlya nastoyashhih vrachej. Har'kov:HSE(in Ukrainian) pp. 131.
14. Malzberg B. (1937) Mortality among patients with involution melancholia. Am. J. Psychiatry, vol. 93, pp. 1231–1238.
15. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., Myers M.M., Gorman J.M. (1999) Cardiac Autonomic Control Buffers Blood Pressure Variability Responses to Challenge: A Psychophysiologic Model of Coronary Artery Disease. Psychosomatic Medicine, vol. 61, pp. 58 – 68.
16. Malhotra S., Tesar G.E., Kathleen F. (2000) The relationship between depression and cardiovascular disorders. Current Psychiatry Reports, vol. 2, Issue 3, pp. 241–246.

Поступила / Received: 07.09.2016
Контакты / Contacts: Sidev@mail.ru