

Безопасность и эффективность терапии депрессии у пациентов с сердечной недостаточностью

Сердечная недостаточность (СН) широко распространена в США и Европе. Несмотря на значимые достижения в фармакотерапии и появление новых устройств лечения СН, заболеваемость и смертность, связанные с этой патологией, остаются высокими. Депрессия определяется у каждого пятого пациента с СН и значительно ухудшает исходы заболевания. Доказано, что в этой популяции больных депрессия независимо ассоциируется с низким качеством жизни, ограничением функциональных возможностей и повышенным риском смерти.

В небольших исследованиях было продемонстрировано уменьшение симптомов депрессии, улучшение качества жизни и снижение частоты сердечных сокращений у пациентов с СН, получающих антидепрессанты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) ингибируют функцию тромбоцитов, способствуют стабилизации эндотелия и обладают противовоспалительными свойствами. С учетом этих свойств была предложена гипотеза о том, что СИОЗС могут обладать кардиоваскулярными преимуществами, не связанными с их антидепрессантными эффектами. В ряде исследований у пациентов с острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией или стабильной ишемической болезнью сердца СИОЗС, в частности сертралин, уменьшали депрессию, не оказывая негативных кардиоваскулярных эффектов. Целью исследования SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) было изучить безопасность и эффективность сертралина у пациентов с депрессией и СН.

Методы

В рандомизированное двойное слепое исследование SADHART-CHF включили 469 пациентов с СН и клинической депрессией. Исследование проводилось в трех центрах США в 2003-2008 гг. Протокол был одобрен локальными экспертными комитетами, и все пациенты предоставили письменное согласие на участие.

Критериями включения были возраст 45 лет и старше, фракция выброса $\geq 45\%$ последние 6 мес, СН II-IV класса

по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и большое депрессивное расстройство по критериями DSM-IV. Критерии исключения: значительная когнитивная дисфункция, алкогольная или лекарственная зависимость в последний год, психозы, биполярное расстройство, тяжелое расстройство личности, активные суицидальные идеи, жизнеугрожающие сопутствующие заболевания (ожидаемая смертность 50% в пределах 1 года), текущее использование антипсихотических или антидепрессантных препаратов.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения сертралина или плацебо в течение 12 нед. Стартовая доза 50 мг/сут могла повышаться на 50 мг/сут (на основании оценки по опроснику депрессии Бека и по суждению лечащего врача) до максимальной 200 мг/сут. При появлении побочных эффектов суточная доза препарата могла быть снижена (минимальная доза составляла 50 мг/сут).

Все участники получали поддержку от медицинской сестры, построенную на установлении раппорта и доверия, соблюдение протокола исследования, переоценку статуса депрессии, мониторинг суицидальных идей и консультирование с лечащим врачом.

Оценку по рейтинговой шкале депрессии Гамильтона (HDRS) определяли исходно и затем каждые 2 нед на протяжении 12-недельного периода терапии.

Первичными конечными точками были изменение тяжести депрессии по шкале HDRS и кардиоваскулярный статус, определяемый следующим образом:

- ухудшение – смерть от любой причины; ≥ 1 кардиоваскулярное событие

(усугубление СН, острый инфаркт миокарда, предсердная или желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, синкопе, транзиторная ишемическая атака, инсульт, кардиоваскулярная катастрофа, осложнения кардиальных препаратов или процедур); окончательное прекращение двойного слепого приема исследуемого препарата вследствие кардиоваскулярных причин; окончательное прекращение двойного слепого приема исследуемого препарата из-за отказа от участия, отзыва информированного согласия или по административным причинам;

- улучшение – отсутствие критериев ухудшения плюс улучшение класса СН по NYHA или улучшение статуса СН по оценке лечащего врача;

- без изменений – состояние пациента не улучшилось и не ухудшилось.

Результаты и обсуждение

В целом в исследовании приняли участие 469 пациентов, из них 234 составили группу сертралина и 235 – группу плацебо. По исходным клинико-демографическим характеристикам группы не различались, за исключением пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу СН за последний год (134 vs 158 в группах сертралина и плацебо соответственно; $p=0,03$).

В таблице 1 представлены фатальные и нефатальные события, зарегистрированные на протяжении 12 нед терапии, в таблице 2 – нефатальные кардиоваскулярные события при долгосрочном наблюдении пациентов.

У всех участников исследования наблюдалось уменьшение депрессии по сравнению с исходным уровнем, однако между собой группы не различались. Отсутствие аддитивного антидепрессантного эффекта сертралина может иметь различные объяснения. Во-первых, в исследованиях антидепрессантов часто наблюдался эффект плацебо. В анализе, включившем 75 исследований антидепрессантов, частота ответа на плацебо составила 30% (последний определялся как $\geq 50\%$ снижение оценки HDRS в группе плацебо). В настоящем исследовании повышению частоты ответа на плацебо могла способствовать активная медсестринская поддержка на протяжении всего периода терапии. Также существует возможность того, что механизмы развития депрессии у больных с СН отличаются от таковых у пациентов без СН.

Во-вторых, депрессия у участников настоящего исследования могла быть недостаточно тяжелой для проявления эффекта сертралина. Недавно проведенный анализ показал, что антидепрессанты оказывают минимальный эффект у пациентов с оценкой HDRS < 23 . Исходная оценка HDRS в исследовании SADHART-CHF составила 19,9 и 18,4 в группах сертралина и плацебо соответственно.

В-третьих, средние дозы сертралина, достигнутые в исследовании, могли быть недостаточными для получения эффекта. Кроме того, при острой декомпенсации состояния фармакокинетика многих препаратов изменяется. Возможно, пациентам, недавно перенесшим эпизод острого ухудшения СН, следовало назначать сертралин в более высокой дозе, чтобы

компенсировать сниженную абсорбцию как результат значительной перегрузки объемом или сниженного сердечного выброса (и, соответственно, сниженной перфузии гастроинтестинального тракта). Данные о том, насколько фармакокинетика сертралина изменяется при СН, на сегодня отсутствуют; этот вопрос заслуживает изучения в будущих исследованиях.

Результаты исследования SADHART-CHF подтвердили, что пациенты с депрессией и СН относятся к группе высокого риска неблагоприятных событий, – смертность на протяжении 12 нед терапии составила 7%. Для сравнения: в общей популяции пациентов с СН II-III класса по NYHA летальность варьирует от 8,1 до 8,8% в год. В то же время смертность у пациентов, включенных в SADHART-CHF, сопоставима с показателем смертности у участников исследования OPTIMIZE-HF, госпитализированных по поводу усугубления СН. Повышенная краткосрочная летальность может быть обусловлена наличием депрессии, что подчеркивает необходимость поиска более эффективных методов лечения депрессии у пациентов с СН.

Сертралин не влиял на кратко- и долгосрочные кардиоваскулярные события и выживаемость по сравнению с плацебо – процент пациентов, кардиоваскулярный статус которых ухудшился, улучшился или не изменился, был одинаковым в обеих группах. Сопоставимой была и частота фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Таким образом, дополнительные свойства СИОЗС не трансформировались в кардиоваскулярную пользу, по крайней мере, в данном непродолжительном исследовании.

Результаты исследования SADHART-CHF следует интерпретировать с учетом ряда ограничений. Активная медсестринская поддержка могла усилить ответ на плацебо и улучшить оценки депрессии, уменьшив таким образом вероятность выявить разницу между группами. Кроме того, небольшой продолжительности терапии могло быть недостаточно для того, чтобы полностью продемонстрировать потенциальные эффекты сертралина на кардиоваскулярные исходы.

Выводы

Депрессия у пациентов с СН ассоциируется со значительной смертностью. Сертралин не ухудшает кардиоваскулярные исходы в этой популяции и может рассматриваться в качестве рациональной терапевтической стратегии у пациентов, которые продолжают испытывать симптомы депрессии, несмотря на нефармакологические меры, и которые имеют показания для назначения данного препарата. Многие пациенты с депрессией и СН и ИБС являются кандидатами на лечение депрессии на основании только наличия ИБС. Для определения оптимального сочетания фармакологической и нефармакологической терапии депрессии у пациентов с СН необходимы дальнейшие исследования.

O'Connor C.M., Jiang W., Kuchibhatla M. et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010 Aug 24; 56 (9): 692-699.

Подготовил Алексей Терещенко



Таблица 1. Фатальные и нефатальные события, зарегистрированные на протяжении 12 нед терапии

Событие	Сертралин (n=234)	Плацебо (n=235)	p
Общая смертность	18 (7,7)	15 (6,8)	0,58
Кардиоваскулярная смерть	16 (6,8)	10 (4,3)	0,59
Нефатальное кардиоваскулярное событие	47 (20,1)	55 (23,0)	0,39
Острый инфаркт миокарда	1 (0,4)	0	0,31
Аритмия	4 (1,7)	6 (2,6)	0,53
Кардиальное синкопе	0	1 (0,4)	0,32
Цереброваскулярная катастрофа	2 (0,8)	1 (0,4)	0,56
Обострение СН	19 (8,1)	30 (12,8)	0,1
Нестабильная стенокардия	7 (3,0)	5 (2,1)	0,55
Другое кардиоваскулярное событие	14 (6,0)	12 (5,1)	0,68
Смерть от любых причин или нефатальное кардиоваскулярное событие	65 (29,4)	70 (29,8)	0,63
Смерть или госпитализация вследствие СН	37 (15,8)	45 (19,2)	0,34

Таблица 2. Нефатальные кардиоваскулярные события при долгосрочном наблюдении пациентов

Событие	Сертралин (n=234)	Плацебо (n=235)	p
Острый инфаркт миокарда	10 (4,3)	8 (3,4)	0,63
Аритмия	17 (7,3)	20 (8,5)	0,61
Кардиальное синкопе	6 (2,6)	6 (2,6)	0,99
Цереброваскулярная катастрофа	10 (4,3)	4 (1,7)	0,1
Обострение СН	64 (27,4)	68 (28,9)	0,7
Нестабильная стенокардия	23 (9,8)	19 (8,1)	0,51
Другое кардиоваскулярное событие*	50 (21,4)	59 (25,1)	0,34

* Раневая инфекция, заболевание периферических сосудов, острая СН, установленный дренирующий катетер, неотложная ситуация вследствие артериальной гипертензии, пресинкопе, артериальная гипотензия, тромбоз глубоких вен, надпочечная азотемия, тромбоз стента, загрудинная боль при нестабильной стенокардии.