ZU_2013_04.qxd 07.03.2013 10:46 Page 35

Коррекция депрессивных симптомов у пациентов с кардиоваскулярным риском: фокус на эсциталопрам

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в целом считаются более безопасными по сравнению с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) при сопоставимой эффективности, однако и они не лишены побочных эффектов, в том числе со стороны сердца. Учитывая огромную распространенность кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) и еще большую – факторов риска их развития, при выборе препарата группы СИОЗС практически всегда приходится учитывать их кардиоваскулярную безопасность.

Эсциталопрам – современный представитель СИОЗС, S-изомер циталопрама. В недавно проведенном Кокрановском обзоре (Cipriani et al., 2012) были получены указания на то, что эсциталопрам по эффективности может превосходить ТЦА, другие СИОЗС и венлафаксин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина). Настоящий обзор посвящен кардиоваскулярной безопасности эсциталопрама – еще одному преимуществу этого препарата, выделяющему его из группы СИОЗС.

Депрессия и кардиоваскулярный риск

Связь между депрессией и КВЗ известна на протяжении веков, однако научные доказательства, подтверждающие это мудрое наблюдение, появились только 15 лет назад (Glassman, 2007). Результаты первых исследований, опубликованных в начале 1990-х гг., показали, что у госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) распространенность большой депрессии составляет 17-27% (Rudish, Nemeroff, 2003).

На сегодня доказано, что частое сочетание депрессии и КВЗ не является простой случайностью, однако механизмы, ответственные за эту взаимосвязь, выяснены не до конца. В качестве основных факторов, задействованных в патологическом дуэте, рассматриваются нарушения агрегации тромбоцитов, дисрегуляция автономной нервной системы и нездоровый образ жизни. Кроме того, существует вероятность того, что за предрасположенность к депрессии и КВЗ отвечают одни и те же гены (McCaffery et al., 2006).

Депрессия, будучи тяжелым самостоятельным заболеванием, не только резко ухудшает качество жизни человека, затрагивая все сферы его деятельности, но и значительно усугубляет течение множества кардиоваскулярных состояний. Например, депрессивное расстройство, развивающееся после инфаркта миокарда, повышает риск кардиальной смерти в 3 раза (Glassman et al., 2007). В то же время в масштабных рандомизированных контролированных исследованиях, таких как SADHART (Glassman et al., 2002) и CREATE (Lesperance et al., 2007), было продемонстрировано, что лечение пациентов с ИБС антидепрессантами группы СИОЗС сопровождается снижением риска смерти и повторных кардиальных событий. Тот факт, что депрессия доказанно снижает приверженность к лекарственной терапии и мерам вторичной профилактики (Glassman et al., 2007), служит еще одним аргументом к необходимости коррекции депрессивных состояний у пациентов кардиологического профиля, поскольку такие наиболее распространенные заболевания, как артериальная гипертензия и ИБС, требуют длительной, как правило, пожизненной терапии.

Почему эсциталопрам может быть препаратом выбора для коррекции депрессивных симптомов у пациентов с повышенным кардиоваскулярным риском?

Cipriani и соавт. (2009) провели метаанализ с целью изучить эффективность и приемлемость для пациентов 12 новых антидепрессантов. «Приемлемость» определялась как приверженность к приему назначенного препарата на протяжении 8 нед терапии. Среди 12 антидепрессантов эсциталопрам ассоциировался с самым высоким показателем приемлемости для пациентов.

В двух сравнительных исследованиях (Khan et al., 2007; Wade et al., 2007), проводившихся на протяжении 8 и 24 нед соответственно, частота досрочного прекращения терапии по причине побочных эффектов была значительно ниже для эсциталопрама (4,6%) по сравнению с дулоксетином (12,7%).

По мнению экспертов, высокая приверженность к терапии эсциталопрамом может объясняться несколькими факторами. Во-первых, этот препарат обладает высокой антидепрессивной эффективностью и хорошо переносится – в клинических исследованиях случаи отказа от лечения вследствие неэффективности либо непереносимости встречались исключительно редко (Kirino, 2012). Во-вторых, эсциталопрам, назначаемый в стартовой дозе 10 мг, уже на начальной стадии терапии обеспечивает ощутимый для пациента эффект (Wade et al., 2002; Wade et al., 2007).

Наиболее значимая причина кардиоваскулярной безопасности эсциталопрама, по-видимому, заключается в структуре его молекулы. Для циталопрама – рацемической смеси S- и R-изомеров – на сегодня получено больше всего среди СИОЗС доказательств относительно его способности удлинять корригированный интервал QT (QTc), даже в терапевтических дозах (Waring, 2012). В то же время эсциталопрам, будучи «чистым» S-энантиомером циталопрама, в терапевтических дозах оказывает незначительное влияние на QTc, а в случае передозировки если и вызывает пролонгацию QTc (2-14% случаев), то без тяжелых кардиальных последствий (Howland, 2012). В экспериментальных исследованиях было установлено, что за эффект удлинения QTc отвечает метаболит – рацемический дидеметилциталопрам (ДДМЦ), а для S-ДДМЦ это эффект не установлен.

В клиническом исследовании, проводившемся в Японии, изучали влияние эсциталопрама на QTc. При приеме препарата в суточной дозе 10 мг различия между группами эсциталопрама и плацебо по этому показателю отсутствовали. У пациентов, получавших терапию в дозе 20 мг/сут, показатель QTc увеличивался, однако ни одного клинического эффекта, потенциально связанного с пролонгацией QT, зафиксировано не было (Pharmaceutical Food Station Examination Management Section, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; 2011).

Высокую безопасность эсциталопрама иллюстрирует ретроспективный анализ 28 пациентов, подвергавшихся сверхтерапевтическим дозировкам препарата (до 300 мг за прием). Побочные эффекты наблюдались только у одного больного, который обратился в клинику с жалобой на повышенную сонливость; исход этого случая был благоприятным (LoVecchio et al., 2006).

При решении вопроса о том, какой антидепрессант группы СИОЗС назначить пациенту с повышенным кардиоваскулярным риском, весомым аргументом в пользу эсциталопрама является его доказанная долгосрочная безопасность для сердца. В рандомизированном плацебо контролированном исследовании DECARD (Hanash J.A. et al., 2012) у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром, прием эсциталопрама в дозе 10 мг/сут не оказывал негативного влияния ни на одну конечную точку, характеризующую кардиоваскулярную безопасность, в том числе частоту желудочковой аритмии и эпизодов депрессии сегмента ST, продолжительность QTc, систолические и диастолические Эхо-КГ-параметры. Кроме того, по частоте досрочного выхода из исследования группы эсциталопрама и плацебо не различались. Стоит отметить, что кардиальные побочные эффекты других представителей СИОЗС изучались в исследованиях, продолжавшихся не более 6 мес.

Как безопасно применять эсциталопрам у пациентов кардиологического профиля?

При лечении антидепрессантами группы СИОЗС риск кардиальных побочных эффектов, таких как пролонгация QT, зависит не только от используемого препарата, но и от индивидуальных особенностей пациента и ряда внешних факторов. Анализ литературы, проведенный Reilly и соавт. (2000) и Astrom-Lilja и соавт. (2008), свидетельствует о том, что основными факторами риска являются возраст старше 65 лет; женский пол, гипертрофия миокарда (например, при артериальной гипертензии), врожденный синдром удлиненного QT, брахикардия (сама по себе приводит к удлинению QT), нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия) и высокая концентрация препарата в крови, причем клинически значимые последствия пролонгации QT наблюдаются только при сочетании нескольких факторов риска.

В отличие от других антидепрессантов причинная связь между приемом эсциталопрама и удлинением интервала QT не установлена. Тем не менее при назначении эсциталопрама, как и любого другого лекарственного средства, необходимо учитывать индивидуальный профиль риска пациента, а также ряд факторов, обусловленных фармакокинетикой препарата. Так, у большинства пациентов лечение эсциталопрамом начинают с суточной дозы 10 мг, однако у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и у больных с печеночной недостаточностью стартовая доза должна составлять 5 мг/сут. Осторожность следует соблюдать при назначении эсциталопрама на фоне приема препаратов, которые вызывают пролонгацию интервала QT, снижают порог судорожной готовности, проявляют серотонинергическое действие или метаболизируются при участии ферментов CYP2D6/CYP2C19. Наконец, у больных с множественными факторами риска следует рассмотреть возможность проведения ЭКГ и определения электролитов плазмы до начала лечения и в его динамике.

Депрессия и КВЗ являются самой распространенной психической и соматической патологией соответственно, и в реальной клинической практике многие пациенты имеют оба этих состояния. Поэтому важно, чтобы препарат для лечения депрессии не оказывал негативного влияния на течение КВЗ, и наоборот. Антидепрессант нового поколения из группы СИОЗС эсциталопрам эффективно устраняет симптомы депрессии и при этом не только не повышает кардиоваскулярный риск, но даже может улучшать выживаемость пациентов с тяжелой кардиологической патологией. Адекватная коррекция депрессивных симптомов у больных с хроническими соматическими заболеваниями позволяет длительно поддерживать высокую приверженность к лекарственной терапии и сохранять высокое качество жизни.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил ***Алексей Терещенко***