

Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В.

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР Медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Депрессия — наиболее частая форма психической патологии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Депрессия и ССЗ могут утяжелять клинико-динамические характеристики друг друга. Большое клиническое, терапевтическое и прогностическое значение имеют своевременное выявление и адекватная психофармакотерапия депрессивных состояний у пациентов с ССЗ. Использование антидепрессантов способствует более благоприятному течению ССЗ.

Нежелательные явления, возникающие при назначении антидепрессантов пациентам с ССЗ, могут быть связаны с их неблагоприятным влиянием на печеночные изоферменты цитохрома CYP450, участвующие в метаболизме различных препаратов.

Результаты метаанализов, собственные исследования указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость у широкого круга больных агомелатина — антидепрессанта с инновационным механизмом действия.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; депрессия; агомелатин.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; medvedev_ve@pfur.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):131–140.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140

Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases

Medvedev V.E., Korovyakova E.A., Frolova V.I., Gushanskaya E.V.

Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Depression is the most common form of mental illness in patients with cardiovascular diseases (CVD). Depression and CVD can worsen the clinical and dynamic characteristics of each other.

The timely detection and adequate psychopharmacotherapy of depressive states in patients with CVD are of great clinical, therapeutic, and prognostic importance. Anti-depressant therapy promotes a more pronounced somatic stabilizing effect in patients with CVD.

Adverse events to the use of antidepressants in patients with CVD may be associated with their negative effect on the hepatic cytochrome CYP450 isoenzymes involved in the metabolism of various drugs.

The authors' own data of clinical psychopharmacotherapeutic studies and the results of meta-analyses indicate the high efficiency and good tolerability of agomelatine, an antidepressant with an innovative mechanism of action, in a wide range of patients.

Keywords: cardiovascular disease; depression; depression; agomelatine.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; medvedev_ve@pfur.ru

For reference: Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(1):131–140.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140

Депрессивные состояния являются наиболее частой формой психической патологии у пациентов обще медицинских амбулаторных и стационарных учреждений (5,9–24,9%), в том числе у страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1–4].

В кардиологической практике частота депрессии достигает 15–38% [5–8]. По данным отечественного исследования психических расстройств в территориальной поликлинике и многопрофильной больнице, депрессивные состояния выявляются у 29% больных кардиологического отделения [9]. Среди факторов риска развития депрессии при ССЗ ведущие позиции занимают клинико-динамические харак-

теристики соматического страдания или такие события, как острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, наличие других сопутствующих инвалидизирующих заболеваний, а также различные «кардиальные» типы личности — тип А, тип D [10–25].

Социальное и медицинское значение депрессии

Депрессия входит в тройку заболеваний-лидеров с максимальными показателями дезадаптации, выраженными в количестве скорректированных по дезадаптации лет (Disability Adjusted Life Years, DALYs) [26–28]. По данным

ВОЗ, при сохранении существующих демографических тенденций, к 2020 г. депрессия займет второе место по числу лет сокращения полноценной жизни в связи с инвалидностью, а к 2030 г. — первое¹ [29], обогнав ССЗ.

Депрессия и ССЗ могут утяжелять клинико-динамические характеристики друг друга [2, 3, 5, 8, 10, 12–15, 27–33]. Манифестация или обострение ССЗ нередко является причиной развития и видоизменения течения депрессии. Обострение или прогрессирование ССЗ (острое нарушение мозгового кровообращения и его осложнения, острый коронарный синдром — ОКС, гипертонический криз и т. д.) часто становятся психотравмирующим фактором, способствующим возникновению реактивной депрессии. При гипоксических состояниях, обусловленных нарушениями гемодинамики (или иной этиологии), наблюдаются соматогенные — сосудистые депрессии.

В ряде случаев следующие друг за другом обострения ССЗ (длительно не корригирующаяся декомпенсация рабочего артериального давления — АД, учащение и утяжеление гипертонических кризов, приступов стенокардии) могут быть спровоцированы наступлением очередной депрессивной фазы [34]. У таких пациентов становление депрессивного статуса коррелирует с соматическим состоянием: депрессия впервые развивается на фоне декомпенсации соматической болезни; повторные экзacerbации депрессии также происходят при обострениях соматического заболевания, их обратное развитие наблюдается при ремиссии соматического состояния либо при его стабилизации.

Депрессия сказывается на приверженности пациента лечебному и реабилитационному процессу. Больные, у которых ССЗ сочетается с депрессией, как правило, не соблюдают режим поддерживающей терапии, не выполняют диагностические и лечебные процедуры, нарушают диету, не контролируют физиологические показатели жизнедеятельности, курят и злоупотребляют алкоголем. Кроме того, депрессия усугубляет социальные последствия ССЗ: увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре, снижает работоспособность, повышает вероятность инвалидизации.

Депрессия рассматривается как независимый фактор риска ССЗ. Аффективные расстройства могут не только провоцировать ОКС или гипертонический криз, уменьшать высокочастотный компонент вариабельности ритма сердца за счет снижения тонуса парасимпатической нервной системы и усиливать эктопическую активность желудочков сердца, повышая риск развития фибрилляции предсердий (ФП), но и оказывать неблагоприятное действие на течение соматического страдания, обуславливая его тяжелое течение и повышенную смертность больных [27, 32].

Патофизиологические механизмы депрессии

В основе высокой распространенности депрессии у больных с ССЗ, очевидно, лежат многофакторные патофизиологические механизмы, которые до сих пор недостаточно изучены. При депрессии вследствие активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (гиперкортизолемиа) возникают нарушения функции эндотелия и дислипидемия, в результате чего прогрессирует атерогенез. Наблюдаются также гиперкоагуляция и повышение тром-

бообразования, усиление действия катехоламинов и, как следствие, повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [35–36].

При активизации симпатико-адреналовой системы при депрессии снижается вариабельность сердечного ритма, что приводит к увеличению риска угрожающих жизни аритмий и внезапной коронарной смерти; развивается артериальная гипертензия (АГ).

У ряда больных депрессией усиление тревоги способствует увеличению выработки норадреналина в ЦНС, который на периферии связывается с α - и β -рецепторами сосудистого русла и миокарда, что приводит к развитию побочных сердечно-сосудистых эффектов (повышение исходного уровня АД и ЧСС, ускорение проводимости и усиление сократимости миокарда). У пациентов с ССЗ это может способствовать возникновению или усугублению ишемии миокарда, стенокардии, АГ, различных нарушений ритма [35–36].

Дофамин, другой нейромедиатор депрессии, действует на уровне ЦНС и влияет на мотивацию поведения, чувство удовольствия и психомоторную активность. На периферии дофамин превращается в норадреналин за счет действия β -гидроксислазы, что приводит к развитию побочных эффектов, сходных с таковыми норадреналина [35–36].

Серотонин влияет на сон, психомоторную активность, настроение, чувство удовольствия и другие аспекты поведения. Подавление активности серотонинергической системы при депрессии приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению фибринолиза. Одновременно вследствие коронароспазма возникает ишемия миокарда. На периферии серотонин связывается с 5-гидрокситриптаминами рецепторами четырех типов: 5-НТ1, 5-НТ2, 5-НТ3 и 5-НТ4. В ответ на активизацию рецепторов каждого типа со стороны сердечно-сосудистой системы развивается определенный эффект. Эти эффекты не ограничиваются только возможным незначительным повышением АД. Серотонин способен вызывать вазоконстрикцию у больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла, усиливать агрегацию тромбоцитов [35–36].

Таким образом, очевидно, какое большое клиническое, терапевтическое и прогностическое значение имеют своевременное выявление и адекватная психофармакотерапия депрессивных состояний у пациентов с ССЗ. Но своевременное распознавание и правильная квалификация депрессивных расстройств приобретают смысл, только если больные получают эффективную терапию, соответствующую по интенсивности и длительности основным клиническим проявлениям психической патологии.

Лечение депрессии

Для лечения депрессии у пациентов с ССЗ традиционно используются методы психофармакотерапии и психотерапии. В серии исследований при дифференцированной оценке установлено, что эффективность антидепрессивной комбинированной психофармакотерапии с психотерапевтическим воздействием на уровне тенденции превосходит результативность только психофармакотерапии (табл. 1) [37].

¹Медицинская информационная сеть. 2.09.2009; www.medicinform.net/news/news15179.htm

Анализ катамнестических сведений у больных с ССЗ, получавших после перенесенной депрессии профилактическую комбинированную и психофармакотерапию, демонстрирует более выраженный эффект комплексного подхода. Установлено, что у пациентов с ССЗ регулярная психотерапия и адекватная (по эффективности и переносимости) психофармакотерапия в профилактических целях в течение 0,5–1,5 года статистически достоверно приводят к уменьшению частоты обострений ССЗ: приступов стенокардии, гипертонических кризов, пароксизмов аритмии, усиления хронической сердечной недостаточности. Такое лечение снижает обращаемость к кардиологам по поводу не обусловленной объективной (данные лабораторных, физикальных и инструментальных обследований) тяжестью заболевания соматоформной симптоматики (сенсопатии, кардиалгии, цефалгии, панические атаки, «предобморочные» состояния, синдром гипервентиляции, астения и т. п.; табл. 2) [37].

Облигатно лечение депрессии у пациентов с ССЗ должно проводиться с привлечением патогенетической терапии антидепрессантами. В ряде случаев (атипичные, коморбидные с другими психопатологическими расстройствами, например с тревогой, затяжные, резистентные депрессии) возникает необходимость в комбинированной терапии антидепрессантом и психотропными препаратами других групп (анксиолитики, антипсихотики, ноотропы) [38–40].

Психотропная активность большинства тимоаналептиков связана с их способностью устранять лежащий в основе патогенеза депрессивных состояний дефицит норадреналина и/или серотонина, а также дофамина и мелатонина в структурах головного мозга.

Данные собственных психофармакотерапевтических исследований эффективности монотерапии некоторыми антидепрессантами у больных с ССЗ представлены в табл. 3 [5, 37].

Эти данные согласуются с результатами метаанализов последних лет, согласно которым мелатонинергический антидепрессант агомелатин, а также сертралин, венлафаксин, флуоксетин и эсциталопрам в сопоставимых терапевтических дозах достоверно превосходят другие тимолептики и плацебо при краткосрочном (6–8 нед) лечении любых пациентов с депрессией [41–47].

У пациентов с ССЗ *нежелательные явления* (НЯ), возникающие при назначении антидепрессантов, могут быть обусловлены их неблагоприятным влиянием на функции

Таблица 1. Эффективность антидепрессивной психофармакотерапии и ее комбинации с психотерапией (в %) у пациентов с ССЗ [37]

Эффективность	Психофармакотерапия (n=63)	Комбинированная терапия (n=58)	Всего
Респондеры	35,9–40,2	41–45,1	76,9–85,3
Пациенты с ремиссией	23,1–28	25,6–30,5	48,7–58,5

Примечание. Респондеры – пациенты с 50% уменьшением по психометрическим шкалам выраженности депрессивной симптоматики за время исследований.

Таблица 2. Влияние методов антидепрессивной терапии на динамику ССЗ (n=69) [37]

Показатель	Психофармакотерапия (n=42)	Комбинированная терапия (n=27)
Число обострений ССЗ в течение года:		
до начала терапии	7,1±4,4	7,8±3,7
в конце исследования	2,9±1,5*	2,1±1,1*
Число обращений к кардиологам в течение года:		
до начала терапии	14,1±5,3	13,9±4,9
в конце исследования	8,7±3,9*	5,2±2,6*

*p<0,01.

Таблица 3. Эффективность терапии депрессии некоторыми антидепрессантами у больных ССЗ [37]

Препарат	Положительный эффект, %	Длительность терапии, нед
Агомелатин	80	6
Венлафаксин	63,3	4
Милнаципран	66,7	6
Пароксетин	60	4
Сертралин	63,3	6
Циталопрам	63,3	6

систем и органов, возрастом, взаимодействием с соматотропными лекарственными формами.

По мере старения организма снижается активность цитохромов, определяющая метаболизм лекарств. Одновременно повышается чувствительность рецепторов, в первую очередь холинергических. Соответственно, у больных пожилого и старческого возраста (основной контингент страдающих ССЗ) может наблюдаться быстрое истощение действия одних психотропных средств и повышение активности других. Терапевтические мероприятия у этих больных требуют особенно тщательного контроля.

НЯ при взаимодействии антидепрессантов с другими препаратами (как психотропными, так и соматотропными), включая медикаментозные средства для лечения ССЗ) в большинстве случаев соответствуют хорошо известным и неоднократно описанным побочным эффектам психофармакотерапии (изменения АД, нарушения ритма сердца и др.; табл. 4) [5, 8, 48–49].

Таблица 4. Выраженность сердечно-сосудистых НЯ при использовании антидепрессантов [5, 8, 48–49]

Препарат (МНН)	Гипотония	АГ	Синусовая тахикардия	Наджелудочковая аритмия, ФП	Желудочковые аритмии, аритмия типа пирует	АВ-блокада	Удлинение интервала QT	Тромбоцитопатия
Агомелатин	–	–	–	–	–	–	–	–
Амитриптилин	+++	++	+++	+		+++	++	
Венлафаксин	+	+++	++			+		
Дулоксетин	+	+						
Имипрамин	++++	++	++	+		+++	++	
Кломипрамин	++	++	++	+		+++		
Мапротилин	++	–	–			++	++	
Миансерин	–						–	
Милнаципран	+							
Миртазапин	+	+	–		+	–	–	
Моклобемид	+		–					
Пароксетин	–	–	+			–	–	
Пирлиндол	–		–					
Сертралин	–	–	–			–	–	
Тразодон	+++	+	+			+	–	
Флувоксамин	–	–	–			–		+
Флуоксетин	–	+	–	+	+	–	+	+
Циталопрам	–	–	–			–	+++	
Эсциталопрам	–	–	–			–		

Примечание. АВ – атриовентрикулярная блокада; ++++ значительно выраженные НЯ; +++ умеренно выраженные; ++ слабо выраженные; + очень слабо выраженные; – отсутствуют.

Таблица 5. Антидепрессанты и цитохромы, участвующие в их метаболизме [5]

Класс/препарат	Активные (и клинически незначимые) метаболиты	CYP2D6	CYP2C19	Является субстратом для CYP1A2	CYP2C9	CYP2B6
Полициклические антидепрессанты						
Амитриптилин	Нортиптилин 10-ОН-амитриптилин 10-ОН-нортиптилин	+ + +	+	+	+	
Кломипрамин	Дезметилкломипрамин 2- и 8-ОН-кломипрамин	+ +	+	+		
Имипрамин	Дезипрамин 2-ОН-имипрамин 2-ОН-дезипрамин	+ (+) +	+	+		
Мапротилин	N-дезетилмапротилин 3-ОН и 2-ОН-мапротилин	+		+		
Миансерин	N-дезетилмиансерин Миансерин N-оксид 8-ОН-миансерин	+ +	+	+		+
Миртазапин	N-дезетилмиртазапин 8-ОН-миртазапин 10-ОН-нортиптилин	+ +		+		
СИОЗС						
Циталопрам	Дезетилциталопрам Дидезетилциталопрам Циталопрам производное пропионовой кислоты	+ (+) 	+		+	
Эсциталопрам	S-дезетилциталопрам S-дидезетилциталопрам S-циталопрам производное пропионовой кислоты	+ (+) +		+		
Флуоксетин	Норфлуоксетин	+	+/-	-	+/-	+
Флувоксамин		+	+/-	+	+/-	-
Пароксетин		+	-	-	-	-
Сертралин	Норсертралин	+/-	+	-	+	+/-
СИОЗСН						
Милнаципран		+/-	-	-	-	-
Дулоксетин	Дезетилдулоксетин	+	-	+	-	-
Венафаксин	O-дезетилвенафаксин N-дезетилвенафаксин N,O-дидезетилвенафаксин	+	+	-	+	+

Класс/препарат	Активные (и клинически незначимые) метаболиты	CYP2D6	CYP2C19	Является субстратом для CYP1A2 CYP3A4	CYP2C9	CYP2B6
Моклобемид		ИМАО	+			
Другие антидепрессанты						
Агомелатин		-	+	-	+	-
Тразодон	m-CPP	+	+	+		
Бупропион						+
Вортиоксетин		+	-	+	+	
Примеры групп препаратов		↓ β-блокаторы протонной помпы, клопидогрель	↓ ингибиторы	↓ Теофиллин кальциевых каналов, статины, стероиды	↓ блокаторы	↓ НПВП, дозартан

Примечание. СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; +/– данные подтверждены, (+) при наличии дополнительных условий.

Потенциальные лекарственные взаимодействия определяются *печеночными изоферментами* — *цитохромами CYP450*, участвующими в метаболизме тимолептических средств. Сопоставление с изоферментами метаболизма препаратов сопутствующей терапии позволяет прогнозировать возможные последствия использования лекарственных сочетаний — в зависимости от индукции или подавления активности соответствующих «общих» изоферментов (табл. 5.) [5].

Собственные данные и результаты метаанализов указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость у широкого круга пациентов агомелатина², антидепрессанта с инновационным механизмом действия. Агомелатин является агонистом MT1- и MT2-мелатониновых и антагонистом 5-HT2c-серотониновых рецепторов. При этом агомелатин не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или мембранным переносчикам моноаминов.

В литературе широко представлены данные о положительных результатах использования мелатонинергического антидепрессанта агомелатина для кратковременной и продолжительной (0,5–2 года) терапии большого депрессивного эпизода у пациентов с ССЗ [44–61]. Результаты российской национальной обсервационной мультицентровой 12-недельной программы «ПУЛЬС» свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности и переносимости агомелатина в стандартных дозах (25 или 50 мг на ночь) при лечении депрессивных расстройств в кардиологической практике в России [61]. Уже через 3 нед терапии агомелатином выраженность депрессии, тревоги и ипохондрии статистически достоверно ($p < 0,00001$) снижается. За 12 нед лечения число пациентов с ремиссией достоверно увеличивается до 84,6%.

Переносимость терапии агомелатином оценивают как отличную 82% врачей и 74,9% пациентов. Преимущественно в первые 2 нед терапии могут отмечаться НЯ (головокружение, головная боль, дневная сонливость, сухость во рту). Однако, учитывая наличие у больных сердечно-сосудистой патологии, нельзя исключить влияния соматического заболевания на появление таких НЯ, как головная боль и головокружение.

При сочетании агомелатина с кардиотропными препаратами регистрируется достоверное уменьшение частоты и продолжительности стенокардитической боли: с 4,7+1,3 раза в сутки и 39,1+12,2 мин до 1,1+0,6 раза в сутки и 15,2+6,7 мин и функциональной боли: соматоформной — с 2,2+1,1 раза в сутки и 12,3+1,5 мин до 0,7+0,2 раза в сутки и 7,3+2,4 мин.

Результаты холтеровского мониторингирования свидетельствуют об отсутствии на фоне приема агомелатина достоверных различий в показателях суправентрикулярной и вентрикулярной эктопической активности, а также в динамике сегмента ST; не наблюдается изменения интервалов QT и QTc.

На фоне приема агомелатина не отмечено явлений ортостатической гипотензии. Зарегистрировано снижение среднего систолического АД в дневное время (с 8:00 до 23:00) с $145 \pm 2,1$ до $129 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а в ночное время (с 23:00 до 8:00) со $128 \pm 1,2$ до $119 \pm 2,5$ мм рт. ст.

²Вальдоксан.

($p < 0,05$). Аналогичные результаты получены и для диастолического АД: оно снижалось в дневное время с $89 \pm 1,4$ до $73 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а в ночное (с 23:00 до 8:00) с $76,7 \pm 2,1$ до $70,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Собственные данные авторов о переносимости монотерапии некоторыми современными антидепрессантами представлены в табл. 6 [37].

Заключение

Своевременное распознавание и правильная квалификация депрессивных расстройств у пациентов с ССЗ не потеряют своего значения лишь при действенной помощи больным — при проведении терапии, соответствующей современным требованиям не только по эффективности, но и по переносимости.

Препараты с различным механизмом действия характеризуются сходной выраженностью антидепрессивного эффекта. При выборе антидепрессанта у пациентов с ССЗ одним из главных критериев будут хорошая переносимость и минимальные лекарственные взаимодействия (в том числе посредством влияния на систему цитохромов).

Таблица 6. Частота НЯ и переносимость при использовании некоторых антидепрессантов у больных ССЗ [37]

Антидепрессант	Доля пациентов с НЯ, %	Доля пациентов, преждевременно завершивших монотерапию, %
Агомелатин	16,7	0
Милнаципран	23,3	13,3
Венлафаксин	36,7	13,3–23,3
Пароксетин	33,3	3,3
Сертралин	20	6,7
Циталопрам	26,7	10

По соотношению эффективности и переносимости агомелатин (в том числе в сочетании с психотерапией) может считаться препаратом первого выбора среди антидепрессантов для лечения депрессии (большое депрессивное расстройство), в том числе у пациентов с ССЗ. Это подтверждается результатами его применения в отечественной клинической практике при депрессиях с гетерогенной психопатологической симптоматикой (ангедония, астения, апатия, тревога и т. д.), а также данными национальных многоцентровых исследований и крупных метаанализов последних лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Артюхова МГ. Депрессия и тревога у кардиологических больных. Русский медицинский журнал. 2008;(12):1724–7. [Artyukhova MG. Depression and anxiety in cardiac patients. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;(12):1724–7. (In Russ.)].
- Васюк ЮА, Довженко ТВ, Школьник ЕЛ, Юшук ЕВ. Депрессия и хроническая сердечная недостаточность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Москва: Анахарсис; 2008. 288 с. [Vasyuk YuA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL, Yushchuk EV. *Depressiya i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' pri serdechno-sosudistyykh zabolevaniyakh* [Depression and chronic heart failure in cardiovascular diseases]. Moscow: Anakharsis; 2008. 288 p.]
- Васюк ЮА, Лебедев АВ, Довженко ТВ, Семглазова МВ. Аффективные расстройства и инфаркт миокарда: клинико-функциональные взаимосвязи и возможности антидепрессивной терапии. Кардиология. 2009;(1):25–9. [Vasyuk YuA, Lebedev AV, Dovzhenko TV, Semiglazova MV. Affective disorders and myocardial infarction: clinical and functional relationships and possibilities of antidepressant therapy. *Kardiologiya*. 2009;(1):25–9. (In Russ.)].
- Беленков ЮН, Оганов РГ, редакторы. Кардиология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. С. 1141–70. [Belenkov YuN, Oganov RG, editors. *Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. P. 1141–70.]
- Медведев ВЭ. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях (учебно-методическое пособие). Москва: Синапс; 2018. 92 с. [Medvedev VE. *Depressii pri serdechno-sosudistyykh zabolevaniyakh (uchebno-metodicheskoe posobie)* [Depression in cardiovascular diseases (training manual)]. Moscow: Sinaps; 2018. 92 p.]
- Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Предварительные результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;(1):48–55. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB. Depression and depressive spectrum disorders in general medical practice. Preliminary results of COMPASS program. *Kardiologiya*. 2004;(1):48–55. (In Russ.)].
- Медведев ВЭ. Психические расстройства и гипертоническая болезнь (обзор литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2007;(1):33–9. [Medvedev VE. Mental disorders and hypertension (literature review). *Psikhicheskie rasstroystva v obshchei meditsine*. 2007;(1):33–9. (In Russ.)].
- Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Дробизhev МЮ, Иванов СВ. Психокardiология. Москва: МИА; 2005. 784 с. [Smulevich AB, Syrkin AL, Drobizhev MYu, Ivanov SV. *Psikhokardiologiya* [Psychocardiology]. Moscow: MIA; 2005. 784 p.]
- Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова ГВ. Программа Координата (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2006;(4):38–43. [Chazov EI, Oganov RG, Pogossova GV. Coordinate program (Clinical and epidemiological program for the study of depression in cardiological practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease): results of the therapeutic part of the multicenter study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(4):38–43. (In Russ.)].
- Копылов ФЮ, Сыркин АЛ, Дробизhev МЮ и др. Клинические и психосоматические особенности течения гипертонической болезни в условиях хронического стресса. Клиническая медицина. 2008;(2):23–6. [Kopylov FYu, Syrkin AL, Drobizhev MYu, et al. Clinical and psychosomatic peculiarities of hypertensive disease under conditions of chronic stress. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;(2):23–6. (In Russ.)].
- Медведев ВЭ, Копылов ФЮ, Троснова АП и др. Психосоматические соотношения при кризовом течении гипертонической болез-

- ни. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(1):10-3. [Medvedev VE, Kopylov FYu, Trosnova AP, et al. Psychosomatic correlations in crisis of hypertension disease. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(1):10-3. (In Russ.)].
12. Медведев ВЭ, Мартынов СЕ, Зверев КВ и др. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинко-динамические характеристики). Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;(4):34-41. [Medvedev VE, Martynov SE, Zverev KV, et al. Psychosomatic diseases in cardiology (typology, clinical and dynamic characteristics). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;(4):34-41. (In Russ.)].
13. Петрова НН, Кутузова АЭ. Психосоматические аспекты хронической сердечной недостаточности. Психические расстройства в общей медицине. 2011;(2):23-8. [Petrova NN, Kutuzova AE. Psychosomatic aspects of chronic heart failure. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2011;(2):23-8. (In Russ.)].
14. Сыркин АЛ, Медведев ВЭ, Копылов ФЮ, Висуров СА. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни. Врач. 2007;(4):10-2. [Syrkin AL, Medvedev VE, Kopylov FYu, Visurov SA. Influence of pathocharacterological disorders on the course of hypertension. *Vrach*. 2007;(4):10-2. (In Russ.)].
15. Сыркин АЛ, Копылов ФЮ, Попова ЕА и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(4):10-4. [Syrkin AL, Kopylov FYu, Popova EA, et al. Mental disorders at different stages of atrial fibrillation. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(4):10-4. (In Russ.)].
16. Aquarius AE. Type-D Personality and Ankle Brachial Index as Predictors of Impaired Quality of Life and Depressive Symptoms in Peripheral Arterial Disease. *Arch Surg*. 2007 Jul;142(7):662-7.
17. Karlsson MR, Edström-Plüß C, Held C, et al. Effects of expanded cardiac rehabilitation on psychosocial status in coronary artery disease with focus on type D characteristics. *J Behav Med*. 2007 Jun;30(3):253-61. Epub 2007 Apr 7.
18. Kupper N, Denollet J, de Geus EJ, et al. Heritability of Type-D Personality. *Psychosom Med*. 2007 Sep-Oct;69(7):675-81. Epub 2007 Aug 31.
19. Liu H, Saijo Y, Zhang X, et al. Impact of Type A Behavior on Brachial-Ankle Pulse wave velocity in Japanese. *Tohoku J Exp Med*. 2006 May;209(1):15-21.
20. Pedersen SS, Spindler H, Johansen JB, Mortensen PT. Clustering of Poor Device Acceptance and Type D Personality is Associated with Increased Distress in Danish Cardioverter-Defibrillator Patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jan;32(1):29-36. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02173.x.
21. Schiffer AA, Denollet J, Widdershoven JW, et al. Failure to consult for symptoms of heart failure in patients with a type-D personality. *Heart*. 2007 Jul;93(7):814-8. Epub 2007 Mar 7.
22. Service HM, Hintsanen M, Hintsa T, et al. Does neuregulin-1 play a role in Type A behavior? The cardiovascular risk in young Finns study. *Behav Brain Funct*. 2008 Sep 17;4:40. doi: 10.1186/1744-9081-4-40.
23. Sogaard AJ, Dalgard OS, Holme I, et al. Associations between type A behaviour pattern and psychological distress 28 years of follow-up of the Oslo Study 1972/1973. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008 Mar;43(3):216-23. Epub 2007 Dec 14.
24. Spindler H, Pedersen SS, Serruys PW, et al. Type-D personality predicts chronic anxiety following percutaneous intervention in the drug-eluting stent era. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):173-179. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.009
25. Van Gestel YR, Pedersen SS, Van de Sande M, et al. Type-D personality and depressive symptoms predict anxiety 12 months post-percutaneous coronary intervention. *J Affect Disord*. 2007 Nov;103(1-3):197-203. Epub 2007 Mar 7. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.030
26. Суслина ЗА, Фонакин АВ. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 204 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV. *Prakticheskaya kardioneurologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 204 p.]
27. Dickens C, McGowan L, Percival C, et al. Depression is a risk factor for mortality after myocardial infarction: fact or artifact? *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 8;49(18):1834-40. Epub 2007 Apr 20.
28. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. Epub 2007 Aug 28.
29. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. ВОЗ; 2010. [The world health report: health systems financing: the path to universal coverage. WHO; 2010]
30. Lange HW, Herrmann-Lingen C. Depressive symptoms predict recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *J Psychosom Res*. 2007 Nov;63(5):509-513. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.07.010
31. Pedersen SS, Denollet J, Van Gestel YR, et al. Clustering of psychosocial risk factors enhances the risk of depressive symptoms 12-months post-PCI. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Apr;15(2):203-9. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f19d2f.
32. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(12):997-1012. doi: 10.2165/11318880-000000000-00000.
33. Wilhelmsen L, Welin L, Svärdsudd K, et al. Secular changes in cardiovascular risk factors and attack rate of myocardial infarction among men aged 50 in Gothenburg, Sweden. Accurate prediction using risk models. *J Intern Med*. 2008 Jun;263(6):636-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01931.x. Epub 2008 Feb 20.
34. Смулевич АБ, Медведев ВЭ, Фролова ВИ. Ритмы депрессии при эндогенных и соматических (дермато- и кардиологических) заболеваниях. Психические расстройства в общей медицине. 2008;(1):22-5. [Smulevich AB, Medvedev VE, Frolova VI. Rhythms of depression in endogenous and somatic (dermato- and cardiological) diseases. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2008;(1):22-5. (In Russ.)].
35. Chen S, Duan Q, Tang K, et al. Serotonin and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a possible therapeutic role for SSRIs? *Cardiovasc J Afr*. 2010 Jul-Aug;21(4):225-228. doi: 10.5830/cvja-2010-023
36. Lavallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2003 Jan-Feb;65(1):36-45. doi: 10.1097/01.psy.0000033128.44101.c1
37. Медведев ВЭ, Чобану ИК, Фролова ВИ и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины. 2013;(5):61-6. [Medvedev VE, Chobanu IK, Frolova VI, et al. Efficiency of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular diseases. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;(5):61-6. (In Russ.)].
38. Довженко ТВ, Тарасова КВ, Краснов ВН. Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современная терапия психических расстройств. 2007;(4):4-8. [Dovzhenko TV, Tarasova KV, Krasnov VN. The effectiveness of treatment of affective disorders in patients with various cardiovascular diseases. 2007;(4):4-8. (In Russ.)].
39. Семглазова МВ, Довженко ТВ, Краснов ВН, Лебедев АВ. Клинико-динамические особенности расстройств аффективного спектра и эффективность комплексной терапии (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и тиазептин) у па-

- циентов после перенесенного острого инфаркта миокарда. Психическое здоровье. 2008;(6):33-9. [Semiglazova MV, Dovzhenko TV, Krasnov VN, Lebedev AV. Clinical and dynamic features of affective spectrum disorders and efficacy of complex therapy (antiplatelets, beta-blockers, ACE inhibitors and tianeptine) in patients after acute myocardial infarction. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2008;(6):33-9. (In Russ.)].
40. Цыганков БД, Чазова ИЕ, Полякова ЕО. Дифференцированная терапия депрессивных расстройств у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007;(1):52-7. [Tsygankov BD, Chazova IE, Polyakova EO. Differentiated therapy of depressive disorders in patients with hypertension and metabolic disorders. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2007;(1):52-7. (In Russ.)].
41. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):109-17. [Medvedev VE. Efficacy and tolerability of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018;118(11):109-17. (In Russ.)].
42. Фролова ВИ. Обзор данных сетевого метаанализа эффективности антидепрессантов нового поколения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(6):21-5. [Frolova VI. Data review of network meta-analysis on the effectiveness of new generation antidepressants. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;18(6):21-5. (In Russ.)].
43. Фролова ВИ. Сравнительная эффективность современных антидепрессантов: данные сетевых метаанализов. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(6):9-13. [Frolova VI. Comparative effectiveness of modern antidepressants: data of network meta-analyses. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(6):9-13. (In Russ.)].
44. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
45. Demyttenaere K, Corrruble E, Hale A, et al. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):163-70. doi: 10.1017/S1092852913000060. Epub 2013 Mar 11.
46. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.
47. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. doi: 10.1136/bmj.g1888.
48. Головачева ТВ, Скворцов ВВ, Скворцов КЮ. К вопросу о безопасности применения антидепрессантов в кардиологической практике (обзор зарубежной литературы). Психические расстройства в общей медицине. 2008;(4):51-65. [Golovacheva TV, Skvortsov VV, Skvortsov KYu. On the safety of antidepressants in cardiological practice (review of foreign literature). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2008;(4):51-65. (In Russ.)].
49. Czarny MJ, Arthurs E, Coffie DF, et al. Prevalence of antidepressant prescription or use in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(11):e27671. doi: 10.1371/journal.pone.0027671. Epub 2011 Nov 22.
50. Медведев ВЭ. Применение Вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(5-1):37-40. [Medvedev VE. Valdoxan (agomelatine) in combined therapy of moderate and severe non-psychotic depressions. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(5-1):37-40. (In Russ.)].
51. Медведев ВЭ. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Психиатрия и психофармакотерапия. 2010;(3):19-23. [Medvedev VE. Prospects for the use of melatonergic drugs in the treatment of depression in patients with cardiovascular disease. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2010;(3):19-23. (In Russ.)].
52. Медведев ВЭ, Епифанов АВ. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2010;(3):31-6. [Medvedev VE, Epifanov AV. Innovative method of treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2010;(3):31-6. (In Russ.)].
53. Медведев ВЭ, Епифанов АВ. Терапия депрессий у пациентов с гипертонической болезнью в условиях общемедицинского стационара. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;(5):14-8. [Medvedev VE, Epifanov AV. Therapy of depression in patients with hypertension in a general medical hospital. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;(5):14-8. (In Russ.)].
54. Медведев ВЭ, Епифанов АВ, Зверев КВ. Профилактическая и купирующая терапия психопатологических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(4):42-8. [Medvedev VE, Epifanov AV, Zverev KV. Preventive and relieving therapy of psychopathological disorders in patients with acute coronary syndrome. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(4):42-8. (In Russ.)].
55. Медведев ВЭ, Ретюнский КЮ, Овчинников АА и др. Различия в оценке тяжести депрессии врачами и пациентами в процессе комбинированной терапии агомелатином (мультицентровое исследование «ЭМОЦИЯ»). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(11):26-34. [Medvedev VE, Retyunskii KYu, Ovchinnikov AA, et al. Differences in the assessment of the severity of depression by doctors and patients in the course of combined therapy with agomelatin (multicenter study "EMOTION"). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016;(11):26-34. (In Russ.)].
56. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдоксана при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;(2):77-80. [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYu, Frolova VI, et al. Experience with valdoxan in depression, occurring with cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2018;(2):77-80. (In Russ.)].
57. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Епифанов АВ. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(9):30-7. [Medvedev VE, Frolova VI, Epifanov AV. New possibilities of pharmacotherapy in cardiovascular patients with mental disorders. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(9):30-7. (In Russ.)].
58. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Исраелян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (Вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYu, Medvedev VE. Agomelatine (Valdoxan) in treatment of endogenous depression.

sion in day patient department. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; (10):43-6. (In Russ.)].

59. Medvedev VE. Use of valdoxan (Agomelatin) in the combined treatment of moderate and severe nonpsychotic depression *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43(7):878-82. doi: 10.1007/s11055-013-9822-0

60. Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disorders: results of the National Multicenter Observational Study PULSE. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Apr 21; 13:1141-1151. doi: 10.2147/NDT.S129793. eCollection 2017.

61. Medvedev VE, Retyunskii KY,

Ovchinnikov AA, et al. Differences in Assessment of the Severity of Depression by Doctors and Patients during Combined Therapy with Agomelatine (the EMOTION multicenter trial). *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;48(3):367-76. doi: 10.1007/s11055-018-0572-x

Поступила 11.02.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.