

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Успенский Ю.П.^{1,2}, Фоминых Ю.А.¹, Пустовит Е.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

ETIOPATHOGENETIC BASIS FOR THE USE OF ANTIDEPRESSANTS IN A COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Uspenskiy Yu.P.^{1,2}, Fominikh Yu.A.¹, Pustovit E.V.²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Пустовит

Екатерина Викторовна

Pustovit Ekaterina V.

Katy_Pustovit@icloud.com

Успенский Юрий Павлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана

Фоминых Юлия Александровна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

Пустовит Екатерина Викторовна — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана

Резюме

В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый четвертый житель нашей планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 году от ожирения уже будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин. Клиницистами всего мира ожирение расценивается, как ведущая из потенциально устранимых причин смертности.

Как правило, метаболический синдром клинически дебютирует у людей наиболее активного в социальном плане возраста (35–40 лет). В этих условиях усугубляются коморбидные метаболическим личностные расстройства: снижение физической активности сочетается с прогрессирующими изменениями психологического статуса пациентов. Показатели распространенности коморбидных депрессий варьируют в широких пределах от 14,4 до 41,3 %, причем тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами метаболического синдрома. Сочетание метаболической патологии и тревожно депрессивного расстройства замыкает своеобразный «порочный круг».

В статье рассмотрены этиопатогенетические взаимосвязи метаболического синдрома с депрессивными расстройствами и актуальность применения фармакотерапии антидепрессантами в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, депрессия, антидепрессанты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 146–150

Summary

According to the World Health Organization (WHO) every fourth inhabitant of our planet already has excess body weight or suffers from obesity. According to forecasts of epidemiologists it is supposed that by 2025 40 % of men and 50 % of women will already suffer from obesity. Obesity is regarding clinicians of the whole world as conducting from potentially removable reasons of mortality.

As a rule, the metabolic syndrome clinically debuts at people of the most active age in the social plan (35–40 years). In these conditions personal disorders are aggravated comorbid metabolic: depression of physical activity is combined with the progressing changes of the psychological status of patients. Prevalence indicators the comorbid of depressions vary over a wide range from 14,4 to 41,3 %, and gravity of depressive implications correlates with many symptoms of a metabolic syndrome. The combination of metabolic pathology is also disturbing depressive disorder closes peculiar “vicious circle”.

The article considers ethiopathogenetic interrelations of metabolic syndrome with depressive disorders and the urgency of pharmacotherapy with antidepressants in the complex treatment of patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, depression, antidepressants.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 146–150

Отрицательное влияние избыточного веса на здоровье человека известно еще со времен Гиппократ, которому принадлежит высказывание: «Внезапная смерть более характерна для тучных людей, чем для худых». Тем не менее, современные представления о нормальной массе тела начали формироваться только с 30-х годов XX века. До этого периода так называемые болезни цивилизации не являлись существенной проблемой для медицины.

Метаболический синдром – понятие, введенное М. Hanefeld в 1991 году, объединило в себе ожирение (абдоминальное, висцеральное, андройдное), нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию и дислипидемию. В последующие годы концепцию метаболического синдрома продолжали интенсивно разрабатывать, пополняя объем понятия новыми составляющими [1].

Высокая распространенность метаболического синдрома приобретает характер эпидемии. По эпидемиологическим данным распространенность метаболического синдрома в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 30%. При этом частота метаболического синдрома увеличивается с возрастом: так, среди лиц от 20 до 29 лет он имеется у 6,7%, от 60 до 69 лет – у 43,5%, в 70 лет и старше – у 42% [2]. Как правило, метаболический синдром клинически дебютирует у людей наиболее активного в социальном плане возраста (35–40 лет).

В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения каждый четвертый житель нашей планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения. По данным, опубликованным в 2003 году, избыточную массу тела имело около 30% жителей нашей планеты, т.е. около 1,7 млрд человек. При этом частота ожирения неуклонно возрастает. За последние 10 лет ожирение повсеместно выросло в среднем на 75%, и дальнейшее увеличение числа тучных людей прогнозируется во всех регионах мира. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 году от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Отчетливо увеличивается частота ожирения не только среди взрослых, но и у детей и подростков, что впервые официально было заявлено клиницистами США, Великобритании, Франции и Голландии. Вместе с тем у трети взрослых ожирение начинается с детского периода, и эти случаи сопровождаются более выраженной прибавкой веса и частотой сопутствующих заболеваний, чем ожирение, дебютировавшее во взрослом возрасте [3]. Скорее всего, причиной тому являются различные пусковые механизмы патогенеза формирования избыточной массы тела и, как следствие, метаболического синдрома. На данный момент ВОЗ уже признала ожирение эпидемией XXI века.

В настоящее время Российской Федерации широко масштабные эпидемиологические работы не проводились. По данным Е.А. Бюел и соавт. (1985), в СССР избыточная масса тела встречалась у 15–20% жителей. По современным предварительным данным эпидемиологов, в России не менее 30% трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [2].

Клиницистами всего мира ожирение расценивается, как ведущая из потенциально устранимых

причин смертности: с ним косвенно связано более 53% всех смертных случаев. От заболеваний, связанных с ожирением, в мире ежегодно умирает 2,5 млн человек.

До настоящего времени нет единого мнения о первопрочине нарушений обмена веществ в патогенезе метаболического синдрома. Механизмы развития инсулинорезистентности, которой отдают ведущую роль в патогенезе метаболического синдрома, и абдоминального ожирения гетерогенны и обуславливаются взаимодействием комплекса факторов: генетического, полового, возрастного, гормональных и др.

Одним из основных этиологических воздействий, запускающих каскад приобретенных патологических метаболических процессов является эмоционально-личностный и психовегетативный факторы. Они же играют важную роль в формировании избыточной массы тела в зрелом возрасте у пациентов, не имеющих генетической предрасположенности к ожирению.

По мнению J. Holt и соавт., центральная серотонинергическая дисрегуляция, развивающаяся под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (хронический стресс), приводит к развитию состояния гиперреактивности или гиперсенсibilизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению активности симпатической нервной системы [4]. Это, в свою очередь, приводит к торможению секреции соматолиберина и гонадолиберина и, соответственно, к снижению секреции гормона роста и половых стероидов. Развивающийся гормональный дисбаланс способствует накоплению жира в висцеральных депо и развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. Так, на фоне гиперкортизолемии развивается резистентность к лептину, происходит активация НPY-системы, приводящая к повышению потребления пищи и, соответственно, к нарастанию общей жировой массы тела. А снижение секреции гормона роста и половых стероидов на фоне гиперкортизолемии и гиперинсулинемии усиливает отложение жира в абдоминальной области [5].

Таким образом, повышение активности симпатической нервной системы, развивающееся под воздействием хронического стресса, сопровождается повышением секреции норадреналина и инсулина, последний, в свою очередь оказывает стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. А катехоламины влияют на локализацию жира в абдоминальной области из-за повышенной чувствительности β_2 -, β_3 - и α_2 -адренорецепторов висцеральных адипоцитов к их воздействию и способствовать развитию атерогенных сдвигов в метаболизме липидов.

Серотонинергическая дисрегуляция играет решающее значение в формировании нарушений пищевого поведения, как последствия наследственной дисфункции церебральных систем. По данным J.J. Wurtman и R.J. Wurtman, прием легкоусвояемых углеводов в состоянии эмоционального дискомфорта способен привести к усилению активности серотонинергических систем головного мозга. Так, вслед за употреблением повышенных количеств высокоуглеводной легкоусвояемой

пищи в крови увеличивается уровень глюкозы, что ведет к гиперинсулинемии. В условиях последней гематоэнцефалический барьер становится более проницаем для триптофана, в связи с чем увеличивается его уровень в ЦНС, что ведет к усилению синтеза серотонина [5,6].

Таким образом, потребление высокоуглеводной пищи является своеобразным механизмом, позволяющим стимулировать активность серотонинергических систем мозга. Серотонин является нейромедиатором мозга, который участвует в формировании насыщения и эмоционального комфорта. После того как была выяснена роль серотонина в формировании сытости и эмоционального комфорта, препараты – агонисты серотонина, стали использоваться для коррекции пищевого поведения больных с избыточной массой тела и ожирением.

Следует помнить, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в значительной степени страдают показатели качества жизни из-за сопутствующих психоэмоциональных, стрессовых факторов, что способствует формированию аффективных расстройств отягчающих течение сопутствующих ожирению соматических недугов, в том числе метаболических нарушений. В этих условиях усугубляются коморбидные метаболические личностные расстройства: снижение физической активности сочетается с прогрессирующими изменениями психологического статуса пациентов, блокируются актуальные потребности и планы, доминирует тревожная оценка перспективы, увеличивается угроза эволюции стрессорных воздействий от кратковременных, выполняющих роль триггерных факторов до хронических, затяжных, которые, в свою очередь, способствуют развитию стойкой фиксации нарушений психосоматических и соматопсихических взаимоотношений [7].

Если соотнести данные эпидемиологических исследований, становится ясно, что ожирение, метаболический синдром и аффективные расстройства тесно связаны и неизбежно пересекаются, осложняя течение друг друга. Эмоционально-личностные нарушения у больных ожирением разнообразны и чаще представлены тревожно-депрессивными, депрессивными и ипохондрическими синдромами [8]. Коморбидность депрессии и тревоги по данным А.Ф. Шацберга достигает 62 % случаев. По данным исследования Т.Г. Вознесенской и соавт. до 44 % больных ожирением испытывают вегетативные симптомы симпатоадреналового характера, и они свойственны больным с выраженными тревожными расстройствами [9]. Важно подчеркнуть, что тревожно-депрессивное расстройство начинается в молодом возрасте, причем у трети пациентов заболевание протекает в хронической форме, а еще у трети больных подобные нарушения носят рецидивирующий характер.

Показатели распространенности коморбидных депрессий варьируют в широких пределах от 14,4 до 41,3 %, причем тяжесть депрессивных проявлений коррелирует со многими симптомами метаболического синдрома. Тому, что в большинстве случаев в общесоматической клинике депрессии одновременно не диагностируется и не лечится, в немалой степени способствует то обстоятельство,

что у больных общетерапевтического профиля, как правило, наблюдаются маскированные депрессии, которые также обозначаются как «скрытые», «ларвированные», «алексетимические». У таких пациентов классические депрессивные проявления (собственно гипотимия – пониженное настроение, психомоторные расстройства, идеи виновности, греха, ущерба и др.) мало выражены, а в ряде случаев не определяются вовсе. Чаще всего «масками» депрессии являются различные нарушения сна (трудности засыпания, еще чаще – раннее пробуждение с затрудненным, требующим волевого усилия, мучительным подъемом), различные типы нарушений пищевого поведения, психовегетативные синдромы, хронические болевые синдромы. У больных с избыточной массой тела в основе повышенного аппетита может лежать скрытая депрессия, и тогда еда становится единственным источником положительных эмоций. У пациентов формируются такие формы пищевого поведения, как синдром ночной еды, эмоциогенное пищевое поведение, компульсивное пищевое поведение.

Диагностика как типично, так и атипично протекающих депрессивных состояний сложна для врача не психиатра. Она должна всегда осуществляться на основе строгих диагностических критериев, установленных МКБ-10.

В клинической практике принято использовать десять диагностических критериев депрессии:

- пониженное настроение,
- утрата интересов или чувства удовольствия,
- нарушение сна,
- чувство вины или низкая самооценка,
- утомляемость или снижение активности,
- трудности при сосредоточении,
- возбуждение или заторможенность движений и речи,
- расстройство аппетита (в том числе его повышение),
- суицидальные мысли,
- снижение либидо.

Из них основными являются только два: пониженное настроение и утрата интересов или чувства удовольствия. Если они длятся не менее 2 недель и сочетаются не менее чем с двумя дополнительными симптомами, этого достаточно для верификации депрессии.

В классификации подчеркивается, что важной жалобой больного с депрессией может быть тревога. Сочетание метаболической патологии и тревожно-депрессивного расстройства замыкает своеобразный «порочный круг». Как показывают данные современных источников литературы, в общетерапевтической практике чаще наблюдаются легкие формы атипично протекающих депрессий. Таким образом, психовегетативные расстройства принимают значительное участие в формировании метаболических нарушений [7,10].

Поскольку висцеральное ожирение является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома инсулинорезистентности, центральное место в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение

массы абдоминально-висцерального жира (сбалансированное питание в сочетании с увеличением физической активности и при необходимости с фармакотерапией) и связанных с ним факторов риска [11].

Согласно рекомендациям АТРИП снижение массы на 10 % от исходной способствует снижению уровня артериального давления, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, уменьшению инсулинорезистентности. Основу лечения составляет сбалансированное рациональное питание, гипокалорийное в период снижения массы тела. Нельзя не отметить, что модификация образа жизни становится еще одним стрессовым фактором для пациентов [12].

Таким образом, назначение препаратов из группы антидепрессантов в целях нивелирования тревожно-депрессивных состояний у больных с метаболическим синдромом имеет патогенетическую и этиологическую обоснованность. В настоящее время в нашем медицинском арсенале находятся следующие группы антидепрессантов – селективные стимуляторы обратного захвата серотонина (ССОЗ), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина (АИОЗС) [13].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралин, флуоксетин, пароксетин и др. являются антидепрессантами первого ряда у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями. Препараты этой группы тормозят обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона и не оказывают существенного влияния на другие нейромедиаторы. Обратный захват – это естественный процесс, сберегающий в организме нейромедиатор, в значительной степени регулирующий количество свободного нейромедиатора в синаптической щели, что обеспечивает непрерывность процесса его выброса и передачи нервного импульса через синаптическую щель. Уровень нейромедиатора в синаптической щели повышается и воздействует на все типы постсинаптических серотониновых рецепторов. Воздействие на рецептор 1-го типа (5-НТ₁) ответственно за развитие собственно тимоаналетического и анксиолитического эффекта. В то же время связывание с серотониновыми рецепторами 2-го типа (5-НТ₂) усиливает некоторые активирующие свойства препарата, что может привести к усилению тревоги, бессоннице, сексуальным дисфункциям. [14,15] Наконец, воздействие на серотониновые рецепторы 3-го типа (5-НТ₃) ответственно за развитие диспептических жалоб, прежде всего тошноты.

Эти побочные эффекты отсутствуют у хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике препарата Тразодон (Триттико), относящегося к менее распространенной группе антидепрессантов – антагонисты/ингибиторы обратного

захвата серотонина (АИОЗС). Он отличается от традиционных антидепрессантов как по структуре (является производным триазолопиридина), так и по фармакологическим свойствам. Тразодон относится к группе антидепрессантов ингибиторов повторного усвоения серотонина и обладает высокой степенью антагонизма к рецепторам 5-НТ_{2А}. Антидепрессивное действие Тразодона обусловлено стимуляцией рецепторов 5-НТ_{1А}, которая еще больше усиливается блокадой рецепторов 5-НТ_{2А} и отсутствием повторного усвоения серотонина. Подобный механизм действия отличает Тразодон от СИОЗС, которые стимулируют все рецепторы серотонина, что связано с появлением негативных реакций. Седативный эффект Тразодона достигается достаточно быстро и может быть особенно полезным, как средство психологической поддержки больным в начале лечения. Кроме того, Тразодон, оказывая блокирующее действие на рецепторы 5-НТ₂, снижает симптомы бессонницы и улучшает качество сна (уменьшает число ночных пробуждений и увеличивает общее время сна). Помимо антидепрессивного и анксиолитического действия, Триттико ингибирует симпатический выброс, индуцированный стрессом, что является одним из патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. В целом эффективность и безопасность Тразодона оптимизируется в начале курса лечения с вечерних приемов препарата и еженедельного увеличения его дневных доз в дальнейшем. Первоначальную дозу – 50 мг (в первые 3 дня лечения) нужно принимать за один раз, вечером или на ночь. Для достижения анксиолитического эффекта, начиная с 4-го дня, возможно увеличение дозы до 100 мг. Для получения антидепрессивного эффекта в течение следующей недели (с 7-го по 14-й день терапии) целесообразно увеличение дозы до 150 мг. Доза Триттико от 75 до 150 мг принимается однократно один раз в день – вечером или на ночь. В зависимости от состояния пациента возможно увеличение дозировки препарата до 300 мг. Однако необходимость применения более высоких доз у пациентов общетерапевтического профиля маловероятна [16].

Учитывая, что в клинической практике врач – интернист сталкивается у пациентов с метаболическим синдромом с коморбидными депрессии тревожными расстройствами, сочетание антидепрессивного и анксиолитического эффектов Тразодона выгодно отличает его от других антидепрессантов. Тразодон не вызывает негативных реакций, свойственных многим СИОЗС, в виде возбуждения, повышения тревожности, эректильной дисфункции и повышения аппетита, как следствие увеличения массы тела. Все выше изложенное делает применение Тразодона у пациентов с метаболическим синдромом патогенетически обоснованным, высокоэффективным и безопасным.

Литература

1. *Адашева Т. В.* Метаболический синдром – основы патогенетической терапии // *Лечащий врач.* 2003. № 10. С. 5–7.
2. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А.* Ожирение. // М.: Медицинское информационное агентство; 2006. 452 с.
3. *Новикова В. П., Гурова М. М.* Желудочно – кишечный тракт и ожирение у детей // *СпецЛит;* 2016. 302 с.
4. *Holm J., Rosmond R.* Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 doabetes mellitus // *Diab Med* 1999. № 16. С. 73–83.
5. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabets.* 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
6. *Altman J.* Weight in the balance // *Neuroendocr.* 2002. Vol. 76. P. 131.
7. *Булнина Е. М., Вознесенская Т. Г., Коростылева И. С.* Лечение первичного ожирения ДДГ в сочетании с психотерапией // *Невропатология и психиатрия.* 2001. № 12. С. 37–42.
8. *Вознесенская Т. Г., Вахмистров А. В.* Клинико – психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // *Невропатология и психиатрия.* 2001. № 12. С. 19–24.
9. *Вознесенская Т. Г., Сафонова В. А., Платонова Н. М.* Нарушения пищевого поведения и коморбидные симптомы при ожирении и методы их коррекции // *Невропатология и психиатрия.* 2000. № 12. С. 49–52.
10. *Оздоева Л. Д.* Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно – депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2003 № 2. Т. 1. С. 59–64.
11. *Плохая А. А., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В.* Антропометрические и гормонально – метаболические показатели при абдоминальном ожирении // *Проблемы эндокринологии.* 2003. № 49. Т. 4. С. 18–22.
12. *Симаненков В. И., Успенский Ю. П.* Психосоматические аспекты депрессии в общетерапевтической практике // *Клиническое питание.* 2005. № 4. С. 27–30.
13. *Смулевич А. Б.* Депрессии в общей медицине // М.: Медицинское информационное агентство; 2001. 256 с.
14. *Вейн А. М., Хехт К.* Сон человека: Физиология и патология // М.: Медицина. 1989. 269 с.
15. *Соловьева С. Л., Успенский Ю. П., Балуква Е. В.* Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты) // СПб.: ИнформМед. 2008. 204 с.
16. *Симаненков В. И., Успенский Ю. П.* От теории психосоматической медицина – к терапевтической практике // *Медлайн – экспресс.* 2006. № 4. С. 3–7.