

## **ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В СОЧЕТАНИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АГОМЕЛАТИНА**

М. С. Черняева,  
О. М. Масленникова, доктор медицинских наук,  
Л. А. Егорова\*, доктор медицинских наук

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, с. 1А

### **РЕЗЮМЕ**

**Цель** – изучить динамику показателей системы гемостаза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР), на фоне терапии агомелатином.

**Материал и методы.** Обследовано 196 пациентов (средний возраст  $64,2 \pm 0,8$  года) в первые 24 часа после развития ОКС, не принимавших до госпитализации антиагреганты. Для выявления ТДР в первые 72 часа после перевода из реанимационной палаты был проведен опрос пациентов. Сформированы группы больных: первая – пациенты, перенесшие ОКС, без ТДР ( $n = 88$ ), вторая – пациенты, перенесшие ОКС, с ТДР, не получавшие агомелатин ( $n = 58$ ), и третья – пациенты, перенесшие ОКС, с ТДР, принимавшие агомелатин ( $n = 50$ ). В первые 24 часа после госпитализации пациентов и на 10-е сутки заболевания проведено исследование коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

**Результаты.** У пациентов, перенесших ОКС, на всех этапах обследования выявлены высокие уровни фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера, однако в группе пациентов с ТДР значения этих показателей существенно выше, чем у больных без ТДР. В группе пациентов, перенесших ОКС и ТДР, на фоне терапии агомелатином уровень Д-димера на 10-е сутки обследования приближается к показателям пациентов, перенесших ОКС без ТДР. В обеих группах больных, перенесших ОКС с сопутствующими ТДР, значения спонтанной агрегации в первые сутки госпитализации и на 10-е сутки значительно превышают не только показатели контроля, но и значения пациентов, перенесших ОКС без ТДР. Значения агрегации тромбоцитов (АТ), стимулированной аденозиндифосфатом в дозе 0,1 мкмоль, достаточно высоки у всех обследованных пациентов. У пациентов, перенесших ОКС и ТДР, принимавших агомелатин, на 10-е сутки лечения наступало значимое снижение АТ, стимулированной АДФ в дозе 0,1 мкмоль, адреналином и АДФ в дозе 5 мкмоль, в сравнении с первыми сутками госпитализации.

**Выводы.** На протяжении всех этапов обследования у больных, перенесших ОКС с сопутствующими ТДР, на фоне комбинированной антитромботической терапии без лечения агомелатином сохраняется высокая прокоагулянтная активность системы гемостаза. На фоне терапии агомелатином к моменту выписки из стационара отмечается отчетливое снижение агрегационной активности тромбоцитов в сравнении с первыми сутками госпитализации.

**Ключевые слова:** тревога, депрессия, гемостаз, острый коронарный синдром, вальдоксан, агомелатин.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [egorova-ossn@ya.ru](mailto:egorova-ossn@ya.ru)

Связь между депрессией и сердечно-сосудистыми осложнениями была выявлена более 15 лет назад, когда N. Frasure-Smith и соавт. обнаружили, что у пациентов с депрессией, перенесших инфаркт миокарда, увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых причин независимо от возраста и других факторов риска [19]. Одно из крупнейших международных исследований INTERHEART показало, что психосоциальные факторы, включая стресс, тревогу и депрессию, являются такими же важными предикторами риска развития инфаркта миокарда, как гипертоническая болезнь и абдоминальное ожирение [23].

Описано несколько потенциальных физиологических механизмов, связывающих депрессию и неблагоприятные исходы острого коронарного синдрома (ОКС): повышенный уровень катехоламинов, нарушение сердечного ритма, эндотелиальная дисфункция, воспаление и гиперагрегация тромбоцитов [15, 20], однако окончательно эти механизмы не определены [15, 21, 24]. Тем не менее известно, что многие патофизиологические механизмы данной взаимосвязи способствуют активации тромбоцитов и тромбообразования, которая ведет к ухудшению течения ишемической болезни сердца и увеличению смертности после

ОКС у больных с депрессией. Ранее нами выявлены особенности гемостаза у пациентов с ОКС в сочетании с тревогой и депрессией [3, 4, 10].

В 2009 г. Европейским Союзом был одобрен к использованию новый антидепрессант – агомелатин. Препарат является лигандом мелатониновых рецепторов со свойством агониста к MT1/MT2-рецепторам (в первую очередь в супрахиазматическом ядре гипоталамуса). Фармакологические свойства агомелатина также обусловлены антагонизмом препарата с серотонинергическими 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторами, при этом он усиливает высвобождение дофамина и норадреналина и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [14, 17]. В неврологической, онкологической и психиатрической практике он зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для терапии тревожно-депрессивных расстройств с различной сопутствующей соматической патологией [1, 6, 7, 9, 11, 12]. Недавно опубликованные результаты мультицентрового исследования ПУЛЬС подтвердили высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость препарата в стандартных дозах при лечении легких и умеренных депрессивных расстройств в кардиологической практике в РФ. На фоне комбинированной терапии препаратами для лечения ССЗ основные гемодинамические показатели улучшаются или остаются стабильными [8].

В то же время безопасность применения агомелатина у пациентов, перенесших ОКС, в настоящее время точно не установлена. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей системы гемостаза у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами, на фоне терапии агомелатином.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 196 пациентов, перенесших ОКС (средний возраст –  $64,2 \pm 0,8$  года, 106 мужчин и 90 женщин). Диагноз ОКС, а в дальнейшем нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда (ОИМ) устанавливался согласно рекомендациям ВНОК [5]. Критерии исключения: сопутствующий сахарный диабет, возраст пациентов старше 75 лет, тяжелая сопутствующая патология (почечная недостаточность, последствия инсульта), сердечная недостаточность III стадии, кардиогенный шок при поступлении в стационар. Группу контроля составили 54 относительно здоровых добровольца (средний возраст –  $59,6 \pm 1,4$  года, 28 мужчин и 26 женщин). Все обследованные давали информированное согласие на участие в исследовании.

В первые 72 часа после перевода из реанимационной палаты пациенты были протестированы с помощью теста Спилбергера – Ханина, госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника Бека. При этом низкая тревожность по шкале Спилбергера – Ханина соответствовала оценке 45 баллов и менее, умеренно повышенная – 46–56 баллов, высокая – более 56 баллов [16, 22]. Для оценки уровня депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Для оценки степени тяжести депрессивного состояния больные заполняли опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), в котором 0–9 баллов соответствовали отсутствию депрессии; 10–15 баллов – легкой депрессии (субдепрессии), 16–19 баллов – умеренной; 20–29 баллов – выраженной (средней тяжести); 30 баллов и более – тяжелой [16, 22].

У 88 (45%) пациентов расстройств аффективного спектра не выявлено, у 108 (55%) человек диагностированы тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), 50 (46%) из них был назначен агомелатин (вальдоксан) в дозе 25 мг/сут. Таким образом были сформированы три группы пациентов: первая – больные, перенесшие ОКС без ТДР, вторая – больные, перенесшие ОКС с ТДР и не получавшие агомелатин, и третья – пациенты, перенесшие ОКС с ТДР и принимавшие агомелатин. Статистически значимых различий между группами по клинико-anamnestическим характеристикам не было (табл. 1).

Исследование системы гемостаза проводилось у всех пациентов в первые 24 часа после госпитализации в палату интенсивной терапии и на 10-е сутки (перед выпиской из стационара). На анализаторе STA-COMPACT (Швейцария) исследовались показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, уровень Д-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина III; на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Россия) – показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: агрегация тромбоцитов, спонтанная и индуцированная (индукторы – адезиндифосфат (АДФ) в дозах 0,1 и 5 мкмоль и адреналин в дозе 10 мкг/мл), определялась концентрация фактора Виллебранда [2].

В группе контроля проведено тестирование для выявления тревожно-депрессивных расстройств и однократное исследование показателей системы гемостаза.

Выборку описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль,  $C_{25}$  и  $C_{75}$ ). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок

(сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Достоверность различий между показателями зависимых выборок (сравнение в каждой группе больных между 1-ми и 10-ми сутками обследования) оценивали по непараметрическому T-критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 182 (92,3%) пациентов имелась в анамнезе гипертоническая болезнь, у 112 (57,1%) – инфаркт миокарда, у 18 (9,2%) – постоянная форма фибрилляции предсердий, у 26 (13,3%) – пароксизмальная форма мерцательной аритмии. Длительность ИБС составила в среднем  $6,5 \pm 0,6$  года, длительность гипертонической болезни –  $10,3 \pm 0,8$  года. Признаки сердечной недостаточности до поступления в стационар выявлены у 90 (45,9%) человек. ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ при поступлении диагностирован у 88 (44,9%) пациентов, причем в связи с поздним обращением за медицинской помощью (в среднем  $8,4 \pm 0,7$  часа от начала заболевания) тромболитическая терапия не проводилась. Диагноз ОИМ верифицирован у 111 (56,6%) человек, при этом инфаркт миокарда с зубцом Q диагностирован у 62 (31,6%) пациентов, нестабильная стенокардия – у 85 (43,4%) (табл. 1).

При исследовании аффективной симптоматики у больных, перенесших ОКС, в первые 72 часа госпитализации низкий уровень тревоги по шкале HADS выявлен у 32 (16,3%), субклинический – у 76 (38,8%), клинически выраженный – у 88 (44,9%). По шкале Спилбергера – Ханина низкий уровень реактивной и личностной тревоги обнаружен у 13 (6,6%) человек, умеренный – у 38 (19,4%), высокий – у 145 (74,0%). По шкале HADS низкий уровень депрессии был определен у 19 (9,7%) обследованных, субклинический – у 76 (38,8%), клинически выраженный – у 101 (51,5%). По шкале BDI депрессия отсутствовала у 27 (13,8%) человек, субдепрессия выявлена у 52 (26,5%), умеренная депрессия – у 65 (33,2%) обследованных, депрессия средней тяжести – у 51 (26,0%), тяжелая депрессия – у 1 (0,5%).

В нашем исследовании с первых минут госпитализации низкомолекулярный гепарин (эноксапарин) в дозе 160 мг/сут получали 76 (86,4%) больных с ОКС без ТДР и 94 (87,0%) пациента с ОКС с сопутствующими аффективными нарушениями. Терапию нефракционированным гепарином в дозе 20 000 ед./сут получали 8 (9,1%) больных с ОКС без ТДР и 10 (9,3%) больных с нарушениями аф-

фективного спектра. Терапия антикоагулянтами продолжалась в среднем  $5,0 \pm 1,7$  сут, различий в процедуре антикоагулянтной терапии у больных с ТДР в зависимости от назначения или неназначения агомелатина не было.

При отсутствии противопоказаний нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (АСК) составила 250 мг, клопидогрела – 300 мг; препараты давались пациентам с ОКС с первых минут поступления в стационар. На протяжении всего наблюдения АСК в дозе 75 мг/сут получали 84 (95,5%) пациента без ТДР и 105 (97,2%) больных с аффективными расстройствами. Комбинацию АСК с клопидогрелом получали 80 (90,9%) пациентов без ТДР и 100 (92,6%) больных с ТДР. Различий в антиагрегантной терапии у больных ОКС в сочетании с ТДР в зависимости от назначения или неназначения агомелатина не было.

При исследовании показателей коагуляционного гемостаза у больных, перенесших ОКС, установлена гиперфибриногенемия, причем в обеих группах пациентов с ТДР уровень фибриногена в 1-е сутки госпитализации превышал показатели больных без аффективных нарушений (табл. 2). На протяжении всего исследования наблюдался высокий уровень РФМК, который в 1-е сутки госпитализации, как и в случае с фибриногеном, был повышен в обеих группах пациентов с сопутствующими ТДР в сравнении со значениями у больных без аффективных нарушений. Уровень антитромбина III у больных, перенесших ОКС, без ТДР не отличался от показателей группы контроля на всех этапах обследования, тогда как в обеих группах пациентов с аффективными нарушениями в 1-е сутки госпитализации его уровень был значимо ниже, чем в контрольной группе. К моменту выписки из стационара в обеих группах пациентов с ТДР уровень антитромбина III не отличался от значений группы контроля. Содержание Д-димера превышало показатели группы контроля у всех больных с ОКС, однако у пациентов с сопутствующими ТДР, не принимавших агомелатин, они были значительно выше, чем в группе без аффективных нарушений, как в 1-е сутки госпитализации, так и на 10-е сутки. В группе больных ОКС и ТДР на фоне терапии агомелатином уровень Д-димера на 10-е сутки обследования приближался к показателям пациентов с ОКС без ТДР (табл. 2).

При исследовании показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обращают на себя внимание высокие значения спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) в обеих группах больных с ОКС и ТДР в 1-е сутки госпитализации, сохраняющиеся повышенными к выписке пациентов на 10-е сутки (табл. 3). Кроме того, у всех пациен-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатели	Больные, перенесшие ОКС			p
	без ТДР (n = 88)	с ТДР		
		не принимавшие агомелатин (n = 58)	принимавшие агомелатин (n = 50)	
Мужчины, абс. (%)	41 (46,6)	26 (44,8)	22 (44,0)	0,567
Женщины, абс. (%)	47 (53,4)	32 (55,1)	28 (56,0)	0,723
Возраст, годы, Me [C25; C75]	61 [56; 70]	63 [51; 64]	62 [54; 69]	0,879
Общий холестерин, ммоль/л, Me [C25; C75]	4,86 [3,77; 5,24]	4,17 [3,45; 5,49]	4,7 [3,15; 5,98]	1,0
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л, Me [C25; C75]	0,98 [0,79; 1,23]	0,96 [0,84; 1,13]	0,97 [0,82; 1,11]	1,0
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л, Me [C25; C75]	3,37 [2,90; 3,92]	3,0 [2,14; 3,80]	3,1 [2,29; 3,77]	1,0
Число курящих больных, абс. (%)	62 (70,1)	43 (74,1)	36 (72,0)	0,672
Число больных с гипертонической болезнью, абс. (%)	82 (93,2)	52 (89,7)	47 (94,0)	0,596
Число больных с инфарктом миокарда в анамнезе, абс. (%)	50 (56,8)	34 (58,6)	28 (56,0)	0,849
Число больных с инсультом в анамнезе, абс. (%)	7 (7,9)	4 (6,9)	3 (6,0)	0,941
Число больных, которым ранее проведены ангиопластика и стентирование коронарных артерий, абс. (%)	13 (14,7)	9 (15,5)	8 (16,0)	0,735
Число больных, которым ранее проведено аортокоронар- ное шунтирование, абс. (%)	6 (6,8)	4 (6,9)	2 (4,0)	0,965
Число больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ, абс. (%)	40 (45,5)	26 (44,8)	22 (44,0)	1,0
Тропонин I, нг/мл, Me [C25; C75]	0,1 [0,0; 1,9]	0,1 [0,0; 2,2]	0,1 [0,0; 2,1]	0,769
Риск по шкале GRACE, баллы, Me [C25; C75]	120,6 [109,4; 139,3]	125,3 [108,9; 144,6]	122,7 [107,1; 142,3]	0,256
Число больных с нестабильной стенокардии, абс. (%)	38 (43,2)	26 (44,8)	21 (42,0)	0,397
Число больных с острым инфарктом миокарда, абс. (%)	50 (56,8)	32 (55,2)	29 (58,0)	0,475
Число больных с инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка, абс. (%)	33 (37,5)	23 (39,7)	19 (38,0)	0,981
Число больных с инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка, абс. (%)	17 (19,3)	9 (15,5)	8 (16,0)	0,563

Примечание: p – значимость различий между показателями больных с ТДР, принимавших и не принимавших агомелатин, и пациентов без ТДР.

Таблица 2. Показатели коагуляционного гемостаза у больных, перенесших острый коронарный синдром, Me [C25; C75]

Показатели	Группа контроля (n = 54)	Пациенты, перенесшие ОКС (n = 196)					
		без тревожно-депрессивных расстройств (n = 88)		с тревожно-депрессивными расстройствами			
				не принимавшие агомелатин (n = 58)		принимавшие агомелатин (n = 50)	
		1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки
Фибриноген, г/л	2,9 [2,6; 3,4]	3,5 [2,7; 4,6]*	4,3 [3,0; 5,1]*	4,2 [2,8; 5,4]**	4,8 [3,6; 5,4]*	4,5 [2,7; 5,6]**	4,3 [3,4; 5,2]*
РФМК, мг%	7,5 [5,5; 9,5]	15,0 [9,0; 24,0]*	17,0 [9,0; 24,0]*	21,0 [11,0; 24,0]**	20,0 [13,0; 27,5]*	22,5 [12,0; 24,5]**	18,0 [10,0; 24,0]*
Антитромбин III, %	97,0 [89,0; 103,0]	93,5 [81,0; 99,0]	100,0 [92,0; 115,0]	90,0 [84,0; 104,0]*	99,0 [82,0; 106,5]**	91,0 [82,0; 98,0]*	100,0 [88,0; 106,0]†
Д-димер, нг/мл	137,0 [86,0; 280,0]	220,0 [168,0; 220,0]*	269,0 [114,0; 436,0]*	324,5 [164,5; 635,5]**	450,0 [213,0; 583,0]**	320,0 [170,0; 625,0]**	300,0 [210,0; 525,3]†

Примечание: статистически значимые различия (p < 0,05): \* – по сравнению с показателями контрольной группы; \*\* – по сравнению с показателями пациентов той же группы в 1-е сутки; † – по сравнению с показателями пациентов без ТДР в те же сроки; ‡ – по сравнению с пациентами, не принимавшими агомелатин, в те же сроки.

тов с ОКС значения агрегации тромбоцитов (АТ), стимулированной АДФ в дозе 0,1 мкмоль, в 1-е сутки госпитализации были достаточно высоки и не отличались от уровня контрольной группы. Только у больных с ОКС и ТДР на фоне терапии антидепрессантом на 10-е сутки происходило статистически значимое снижение значений АТ, стимулированной АДФ в дозе 0,1 мкмоль. Уровни АТ, стимулированной АДФ в дозе 5 мкмоль и адреналином, в 1-е сутки госпитализации у всех больных с ОКС были более низкими в сравнении с контролем, но у пациентов с сопутствующими ТДР их значения были выше, чем в группе без аффективных нарушений. На 10-е сутки лечения только у больных с ТДР на фоне терапии агомелатином происходило снижение показателей АТ, стимулированной адреналином и АДФ в дозе 5 мкмоль, в сравнении с 1-ми сутками (табл. 3).

На всех этапах обследования у больных, перенесших ОКС, независимо от наличия или отсутствия ТДР уровень фактора Виллебранда был высоким. Однако только на фоне приема агомелатина на 10-е сутки наблюдения он статистически значимо снижался в сравнении с уровнем у больных, не получавших антидепрессант (табл. 3).

Исследование коагуляционного гемостаза показало, что у пациентов с ОКС в первые часы госпитализации имеет место гиперфибриногенемия, тромбинемия и активация внутрисосудистого свертывания с последующим фибринолизом, сохраняющиеся к выписке пациентов на 10-е сутки, причем у больных с ТДР вышеописанные измене-

ния выражены в значительно большей степени, чем у больных без ТДР. Кроме того, у пациентов с ТДР на первом этапе обследования наблюдается существенное снижение уровня собственного антикоагулянта – антитромбина III. Вместе с тем у больных с ОКС и ТДР на фоне терапии агомелатином в сравнении с пациентами без лечения отмечалось статистически значимое повышение уровня антитромбина III и снижение значений Д-димера на 10-е сутки (табл. 2).

До поступления в стационар больные не принимали антиагреганты. В 1-е сутки госпитализации, несмотря на комбинированную антиагрегантную терапию, у всех пациентов с ОКС значительно повышались показатели САТ и агрегации тромбоцитов, стимулированной АДФ в дозе 0,1 мкмоль; это повышение сохранялось на 10-е сутки пребывания в стационаре (табл. 3). Только у больных с ОКС и ТДР на фоне приема агомелатина на 10-е сутки происходило отчетливое снижение агрегационной активности тромбоцитов в сравнении с первыми сутками госпитализации.

На всем протяжении наблюдения у больных, перенесших ОКС, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих нарушений аффективного спектра выявлялся высокий уровень маркера эндотелиального повреждения – фактора Виллебранда (табл. 3). Установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает тромбогенность сосудистой стенки, чему способствует повышение содержания фактора Виллебранда [13, 18]. Однако в группе пациен-

**Таблица 3.** Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных, перенесших острый коронарный синдром, Me [C25; C75]

Показатели	Группа контроля (n = 54)	Пациенты, перенесшие ОКС (n = 196)					
		без тревожно-депрессивных расстройств (n = 88)		с тревожно-депрессивными расстройствами			
				не принимавшие агомелатин (n = 58)		принимавшие агомелатин (n = 50)	
		1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки
САТ, усл. ед.	1,3 [1,2; 1,6]	1,5 [1,1; 2,0]	1,4 [1,2; 1,9]	1,8 [1,4; 2,2]* ‡	1,6 [1,2; 1,9]**	1,8 [1,5; 2,3]*	1,5 [1,2; 1,8]*
АТ с АДФ 0,1 мкмоль, усл. ед.	1,7 [1,5; 2,3]	2,0 [1,6; 2,8]	1,7 [1,4; 2,1]	2,1 [1,4; 2,4]	1,6 [1,3; 2,6]	2,2 [1,5; 2,6]	1,5 [1,2; 2,5]**
АТ с АДФ 5 мкмоль, %	38,3 [25,0; 48,7]	15,0 [11,0; 21,9]*	10,0 [6,6; 15,6]*	21,7 [13,5; 33,0]* ‡	12,9 [7,1; 22,8]* ‡	22,0 [11,7; 34,3]*	11,8 [8,0; 23,2]**
АТ с адреналином 10 мкг/мл, %	36,9 [21,2; 47,9]	17,8 [12,7; 27,7]*	8,1 [6,2; 11,1]*	19,7 [8,4; 34,6]* ‡	11,5 [6,2; 25,7]* ‡	20,3 [9,7; 38,1]*	10,1 [5,8; 22,4]**
Фактор Виллебранда, %	112,0 [98,0; 128,0]	138,5 [98,0; 155,5]*	140,0 [139,0; 159,0]*	142,5 [95,0; 167,0]*	151,0 [99,5; 158,0]*	144,8 [97,0; 165,4]*	136,0 [99,0; 148,0]* †

*Примечание:* статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): \* – по сравнению с показателями контрольной группы; \*\* – по сравнению с показателями пациентов той же группы в 1-е сутки; ‡ – по сравнению с показателями пациентов без ТДР в те же сроки; † – по сравнению с пациентами, не принимавшими агомелатин, в те же сроки.

тов, получавших лечение агомелатином, уровень фактора Виллебранда на 10-й день наблюдения был ниже, чем у пациентов, не получавших антидепрессант.

Для нормализации симптомов эмоциональной сферы, а также сохранения стабильного эффекта, по рекомендации ВОЗ, терапия любым антидепрессантом должна продолжаться не менее 3–6 месяцев.

## ВЫВОДЫ

В большинстве случаев у больных ОКС имеет место высокая протромботическая активность свертывающей системы крови, наличие ТДР оказывает негативное влияние на показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза. По нашим данным, коагуляционная активность свертывающей системы крови более выражена у больных с ОКС и сопутствующими ТДР в сравнении с пациентами без нарушений аффективного спектра. Несмотря на проводимую

антиагрегантную терапию, у больных ОКС с сопутствующими ТДР наблюдался высокий уровень активации тромбоцитов не только в 1-е сутки госпитализации, но и в динамике заболевания – на 10-е сутки.

Применение агомелатина в сочетании со стандартной антиагрегантной терапией у пациентов с ОКС и ТДР не оказывало отрицательного действия на показатели системы гемостаза, а агрегационная активность тромбоцитов у них снижалась в сравнении с уровнем в 1-е сутки госпитализации, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, пациенты, перенесшие ОКС, с ТДР на фоне раннего начала терапии агомелатином положительно реагируют на антитромботическую терапию.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова, А. С. Результаты обсервационной программы «Джаз»: эффективность препарата агомелатин (вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства / А. С. Аведисова, К. В. Захарова, М. П. Марачев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. – № 6. – С. 14–22.
2. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 296 с.
3. Гендерные аспекты тревожно-депрессивных расстройств и системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом / Н. Ю. Шимохина [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 24–30.
4. Депрессия как фактор риска тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом / М. С. Пилюгина [и др.] // Врач. – 2014. – № 12. – С. 60–63.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Национальные клинические рекомендации. – 2-е изд. – М.: Силиция-Полиграф, 2009. – С. 416–500.
6. Злоказова, М. В. Опыт применения вальдоксана при лечении умеренных и тяжелых депрессивных расстройств непсихотического уровня у амбулаторных пациентов / М. В. Злоказова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 4. – С. 39–41.
7. Медведев, В. Э. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. Э. Медведев, А. В. Епифанов // Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2010. – № 3. – С. 31–36.
8. Медведев, В. Э. Лечение большого депрессивного расстройства легкой и средней степени тяжести вальдоксаном (агомелатин) в кардиологической практике: результаты обсервационной национальной мультицентровой программы ПУЛЬС / В. Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – № 4. – С. 4–9.
9. Самушия, М. А. Вальдоксан (агомелатин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы / М. А. Самушия, Л. К. Мясникова // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 3. – С. 21–25.
10. Состояние систем гемостаза и иммунитета у больных острым коронарным синдромом в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами / Н. Ю. Шимохина [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 8. – С. 12–20.
11. Стаценко, М. Е. Эффективность применения вальдоксана в восстановительный период инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами / М. Е. Стаценко, Н. Н. Шилина, С. В. Туркина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 8–13.
12. Цыганков, Б. Д. Вальдоксан (агомелатин) в терапии тяжелых и умеренных депрессий непсихотического уровня (результаты обсервационного исследования) / Б. Д. Цыганков, А. В. Ялтонская, С. В. Филиппских // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. – 2011. – № 1.
13. Acute coronary syndrome / B. Leeper [et al.] // Crit. Care Nurs. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 547–557.
14. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials / M. Koesters [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 203, № 3. – P. 179–187.

15. Celano, C. M. Depression and cardiac disease: a review / C. M. Celano, J. C. Huffman // *Cardiol. Rev.* – 2011. – Vol. 19, № 3. – P. 130–142.
16. Julian, L. J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A) / L. J. Julian // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63, № 11. – P. S467–472.
17. Kasper, S. The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients / S. Kasper, G. Hajak // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 814–821.
18. Kumar, A. Thrombosis, physical activity, and acute coronary syndromes / A. Kumar, S. Kar, W. P. Fay // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 599–605.
19. Long-term survival differences among low-anxious, high-anxious and repressive copers enrolled in the Montreal heart attack readjustment trial / N. Frasure-Smith [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2002. – Vol. 64, № 4. – P. 571–579.
20. Park, K. E. Pathophysiologic mechanisms linking impaired cardio-vascular health and neurologic dysfunction: the year in review / K. E. Park, C. J. Pepine // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77, № 3. – P. S40–45.
21. Sanner, J. E. The Role of Platelet Serotonin and Depression in the Acute Coronary Syndrome Population / J. E. Sanner, L. Frazier, M. Udtha // *J. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 86, № 1. – P. 5–13.
22. Smarr, K. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) / K. L. Smarr, A. L. Keefner // *Arthritis Care Res. (Hoboken)* // 2011. – Vol. 63, № 11. – P. S454–466.
23. The INTERHEART study: intersection between behavioral and general medicine / D. S. Sheps, N. Frasure-Smith, K. E. Freedland, R. M. Carney // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66, № 6. – P. 797–798.
24. Wittstein, I. S. Depression, anxiety, and platelet reactivity in patients with coronary heart disease / I. S. Wittstein // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 13. – P. 1548–1550.

#### HEMOSTASIS SYSTEM INDICES IN PATIENTS WHO HAD ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH ANXIETY DEPRESSIVE DISORDERS ON THE BACKGROUND OF AGOMELATINE ADMINISTRATION

M. S. Chernyaeva, O. M. Maslennikova, L. A. Egorova

##### ABSTRACT

**Objective** – to study the dynamics of hemostasis system in patients who had acute coronary syndrome in combination with anxiety depressive disorders on the background of agomelatine therapy.

**Material and methods.** 196 patients (average age  $64,2 \pm 0,8$  years) within first 24 hours after acute coronary syndrome manifestation who did not take antiaggregation agents before hospitalization. Patients filled in questionnaires within first 24 hours after transference from critical care unit in order to reveal anxiety depressive disorders. Several groups of patients were formed as follows: first group – patients with acute coronary syndrome without anxiety depressive syndrome ( $n = 88$ ), second group – patients with acute coronary syndrome with anxiety depressive syndrome who were not administered agomelatine ( $n = 58$ ) and third group – patients with acute coronary syndrome with anxiety depressive syndrome who were administered agomelatine ( $n = 50$ ). Coagulation and vascular thrombocyte hemostasis were studied within first 24 hours after the hospitalization of the patients and on the 10<sup>th</sup> day from the disease onset.

**Results.** High levels of fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes, D-dimer were revealed at all stages of the examination in patients who had acute coronary syndrome but the meanings of these parameters were significantly higher in the group of patients with anxiety depressive disorders than in patients without them. In the group of patients who had acute coronary syndrome with anxiety depressive disorders on the background of agomelatine therapy D-dimer level on the 10<sup>th</sup> day of the examination came nearer to the parameters of the patients who had acute coronary syndrome without anxiety depressive disorders. In the both groups of patients who had acute coronary syndrome with concomitant anxiety depressive syndrome the indices of spontaneous aggregation on the first day of hospitalization and on the 10<sup>th</sup> day significantly prevailed both control parameters and indices in the group of patients who had acute coronary syndrome without anxiety depressive disorders. The indices of thrombocyte aggregation which was stimulated by adenosine diphosphate in the dose of 0,1 mcM were rather high in all examined patients. Patients with had acute coronary syndrome and anxiety depressive disorders who took agomelatine demonstrated significant decrease of thrombocyte aggregation and it was stimulated by adenosine diphosphate in the dose of 0.1 mcM, adrenaline and adenosine diphosphate in the dose of 5 mcM in comparison with first days of hospitalization.

**Conclusions.** At all stages of the examination in patients with acute coronary syndrome with concomitant anxiety depressive disorders on the background of combined antithrombotic therapy without agomelatine high procoagulative activity of hemostasis system was maintained. Marked decrease of thrombocyte aggregation activity was revealed on the background of agomelatine therapy till the moment of the discharge from the hospital in comparison with first days of hospitalization.

**Key words:** anxiety, depression, hemostasis, acute coronary syndrome, valdoksan, agomelatine.