

Ретроспективное архивное исследование по оценке безопасности применения современных антидепрессантов в кардиологической практике

С.В. ИВАНОВ^{1,2}, Б.А. ВОЛЕЛЬ^{1,2}, Е.А. СЫРКИНА¹, Е.С. ТЕРНОВАЯ¹, Д.В. ТРОШИНА¹, М.В. ГРУБОВА¹, И.А. ТОЛКАЧЕВА³, А.Н. РОЖКОВ¹, А.Н. СИМОНОВ²

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Подтверждение представленных в литературе данных по кардиологической безопасности антидепрессантов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ архивных данных 146 историй болезни. Выборка составила 96 пациентов кардиологического стационара, регулярно принимавших антидепрессант более 3 дней на фоне лечения основного сердечно-сосудистого заболевания. Проводилась оценка безопасности применения антидепрессантов по показателям изменения фоновых значений интервала Q—Tc на электрокардиограмме (ЭКГ), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), геморрагических осложнений. Выполнен анализ полученных данных за 3- и 6—8-дневный период.

Результаты. В выборке не обнаружено клинически значимых изменений интервала Q—Tc на ЭКГ на фоне регулярного приема антидепрессантов в пределах 8 дней. Анализ динамики АД и ЧСС на фоне приема антидепрессантов не выявил статистически значимых различий этих показателей до приема препарата и через 3 и 6—8 дней. В исследуемой выборке не отмечено ни одного случая возникновения геморрагических осложнений на фоне приема антидепрессантов.

Заключение. Результаты исследования подтверждают в целом высокий уровень кардиологической безопасности антидепрессантов новых поколений как минимум в течение 1-й недели терапии. Следует отметить низкий уровень суточных доз препаратов (относительно указанных в инструкциях), которые оказываются достаточными для большинства кардиологических пациентов с депрессивными расстройствами и являются дополнительным фактором минимизации нежелательных эффектов.

Ключевые слова: антидепрессанты, безопасность, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, депрессивное расстройство.

A retrospective historical study evaluating the safe use of current antidepressants in cardiology practice

S.V. IVANOV^{1,2}, B.A. VOLEL^{1,2}, E.A. SYRKINA¹, E.S. TERNOVAYA¹, D.V. TROSHINA¹, M.V. GRUBOVA¹, I.A. TOLKACHEVA³, A.N. ROZHKOVA¹, A.N. SIMONOV²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Mental Health Research Center, Moscow, Russia; ³Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To confirm the data available in the literature on the cardiac safety of antidepressants.

Subjects and methods. The archival data of 146 case histories were retrospectively analyzed. A study sample consisted of 96 cardiac inpatients regularly taking an antidepressant for more than 3 days during treatment for the underlying cardiovascular disease. The safe use of antidepressants was evaluated in terms of initial electrocardiogram (ECG) QTc interval changes, systolic and diastolic blood pressures (BP) (SBP and DBP), heart rate (HR), and hemorrhagic complications. The data obtained over periods of 3- and 6-8 days were analyzed.

Results. The sample showed no clinically significant ECG QTc interval changes when taking regularly antidepressants within 8 days. Analysis of the dynamics of BP and HR in patients receiving antidepressants revealed no statistically significant differences in these indicators before and 3 and 6-8 days after drug administration. No case of hemorrhagic complications was seen in the study group taking antidepressants.

Conclusion. The investigation generally confirms the high cardiac safety of new-generation antidepressants within at least the first week of therapy. Noteworthy are the low daily drug dosages (relatively specified in the instructions) that are sufficient for most cardiac patients with depressive disorders and an additional factor for minimizing adverse reactions.

Keywords: antidepressants, safety, hypertension, coronary heart disease, depressive disorder.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
ББ — β-блокаторы
ГЦА — гетероциклические антидепрессанты
ДАД — диастолическое АД
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИОЗСАС — ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина
САД — систолическое АД

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистая система
ТЦА — трициклические антидепрессанты
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
TdP — двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия

В соответствии с современными данными антидепрессанты (тимоаналептики) являются наиболее востребованным классом психотропных средств в кардиологии [1]. Столь значительные показатели потребности в антидепрессантах в популяции кардиологических пациентов объясняются прежде всего высокой распространенностью депрессивных и тревожных расстройств (основных клинических показаний к применению тимоаналептиков) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [1]. Кроме того, результаты систематических исследований предполагают возможность улучшения прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с депрессивными расстройствами при длительном (на протяжении многих месяцев)¹ регулярном применении антидепрессантов [2–5]².

Соответственно возникает необходимость выделения приоритетных характеристик препаратов для оптимизации выбора антидепрессанта в соответствии с принципами персонализированной медицины — эффективности и безопасности (в первую очередь кардиологической) каждого препарата.

Показатели эффективности антидепрессантов при депрессиях, сочетанных с ИБС, сопоставимы с таковым по уровню собственно тимоаналептического (антидепрессивного) эффекта [6]. В качестве дополнительных критериев эффективности могут рассматриваться анксиолитические свойства, а также способность улучшать прогноз ИБС.

В свою очередь депрессивные расстройства, сочетанные с артериальной гипертонией (АГ), также требуют подбора эффективной антидепрессивной терапии с учетом особенностей кардиологического заболевания.

Вторым ключевым фактором выбора антидепрессанта в кардиологии, несомненно, является безопасность для сердечно-сосудистой системы (ССС).

При выборе антидепрессанта для больных АГ клиницисты сталкиваются с определенными сложностями: крайне важно учитывать его совместимость с антигипертензивными препаратами (усиление антигипертензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотонии), а также возрастное снижение активности цитохромов, определяющих метаболизм лекарственных препаратов [14]

¹Кратковременная терапия не сопровождается столь положительными изменениями прогноза ИБС [7].

Сведения об авторах:

Иванов Станислав Викторович — д.м.н., проф. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. отд.-нием по изучению соматогенной психической патологии ФГБНУ НЦПЗ

Волевь Беатриса Альбертовна — д.м.н., проф. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, в.н.с. ФГБНУ НЦПЗ

Сыркина Елена Абрамовна — доц. каф. неотложной и профилактической кардиологии лечебного факультета

Терновая Екатерина — аспирант каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета

Грубова Марина Владимировна — асп. каф. неотложной и профилактической кардиологии лечебного факультета

Толкачева Ирина Алексеевна — клинический ординатор

Рожков Андрей Николаевич — клинический ординатор

Симонов Анатолий Никифорович — к.т.н., зав. лаб. доказательной медицины ФГБНУ НЦПЗ,

Учитывая, что используемые в современной практике препараты прошлого поколения, включающие трициклические антидепрессанты (ТЦА) и гетероциклический антидепрессант (ГЦА) мапротилин, вызывают неблагоприятные кардиотропные эффекты и негативно влияют на прогноз кардиологических заболеваний [4]; эти препараты в данной публикации рассматриваться не будут. Более подробную информацию по безопасности ТЦА и ГЦА можно найти в других источниках [1].

Безопасность применения современных антидепрессантов, в том числе СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и других, у кардиологических больных остается неоднозначной.

До недавнего времени на основании высоких показателей безопасности, установленных в предрегистрационных исследованиях, все антидепрессанты из группы СИОЗС считались абсолютно безопасными у пациентов с любой тяжестью поражения ССС. Однако по мере накопления опыта применения СИОЗС в клинической практике получены данные, свидетельствующие о неоднозначности подобной оценки: сообщения о случаях развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (TdP) на фоне терапии циталопрамом, флуоксетином и пароксетином в разных странах [15–17]. В результате масштабного анализа электрокардиограммы (ЭКГ) у нескольких тысяч пациентов установлено зависимое от дозы удлинение интервала Q—T (в пределах так называемых пограничных значений) на фоне применения многих антидепрессантов разных классов, в том числе препаратов новых поколений [18]. Выявлены признаки статистически значимых изменений интервала Q—Tc на ЭКГ при терапии циталопрамом и в меньшей степени эсциталопрамом [18]. Тем не менее, опираясь на клинически более информативный показатель частоты развития нежелательных реакций ССС, в первую очередь TdP, и учитывая казуистический характер подобных явлений относительно общего числа пациентов, получающих СИОЗС, можно констатировать минимальный риск развития аритмий при использовании любых СИОЗС (как минимум при их назначении в интервале стандартных терапевтических доз).

ИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин и милнаципран) во многом сопоставимы с СИОЗС по механизмам действия (серотонинергический компонент) и спектрам побочных эффектов. Некоторые проблемы с кардиологической безопасностью, связанные с дополнительным усилением норадренергической нейропередачи, возможны при использовании венлафаксина (более 150 мг/сут) — риск развития АГ [19]. Пока зафиксированы лишь единичные случаи увеличения интервала Q—Tc на ЭКГ и развития TdP при использовании венлафаксина [17, 20]. Другие два

²В ряду потенциальных механизмов такого действия рассматриваются положительные плейотропные эффекты антидепрессантов при ИБС, включая редукцию агрегантной активности тромбоцитов [8–10] и, верифицированную как минимум для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — СИОЗС (сертралин, пароксетин), коррекцию низкой вариабельности ритма сердца [11–13].

Контактная информация:

Трошина Дарья Викторовна — асп. каф. психиатрии и психосоматики лечебного факультета; e-mail: dtroshina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5046-6699>

препарата этого класса — дулоксетин и милнаципран обладают благоприятным профилем безопасности для ССС в терапевтических дозах [18, 21—23].

Получены сведения о благоприятном профиле безопасности для ССС миртазапина при его назначении пациентам, перенесшим инфаркт миокарда [3]. За период с 2004 по 2007 г. в системе безопасности AERS в FDA зарегистрировано 10 случаев спонтанных сообщений о развитии TdP при назначении миртазапина, разрешившихся без опасных последствий для жизни и здоровья пациентов [24].

Данные по миансерину ограничены. Опубликованы единичные наблюдения развития опасных аритмий (блокада сердца и фибрилляция желудочков) в отсутствие других клинически значимых токсических эффектов [25—27].

Известные кардиоваскулярные побочные эффекты тразодона ограничиваются редкими случаями ортостатической гипотонии при его применении в максимальных терапевтических дозах [28].

К числу безопасных для применения в кардиологической практике антидепрессантов следует отнести отечественный ОИМАО-А пирлиндол, не вызывающий ухудшения сократимости миокарда [29, 30] и даже способный уменьшать частоту ангинозных приступов у больных [31].

Накопленные данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высоком уровне безопасности для ССС мелатонинергического антидепрессанта агомелатина [32—35].

Современные антидепрессанты отличаются от ТЦА более высокой безопасностью при их использовании в дозах, значительно превосходящих максимальные терапевтические [36—41].

Одним из аспектов безопасности применения антидепрессантов в кардиологии являются их лекарственные взаимодействия, связанные с потенцированием кардиотоксических эффектов. Подобные взаимодействия могут реализоваться в 3 вариантах: 1) фармакодинамическое потенцирование нарушений проводимости, ритма, регуляции артериального давления, свертываемости крови и других в тех случаях, когда и антидепрессант и другой препарат (или препараты), дающие подобные эффекты, сочетаются в схеме лечения; 2) повышение кардиотоксических эффектов соматотропных средств из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием антидепрессантов; 3) повышение кардиотоксических эффектов антидепрессантов из-за повышения их концентрации вследствие замедления их метаболизма под влиянием других лекарственных препаратов (предположительно менее актуально для антидепрессантов новых поколений в связи с высоким уровнем безопасности при передозировке).

Так, при одновременном приеме пароксетина или флуоксетина с дигоксином происходит замещение сердечного гликозида в участках связывания с сывороточными белками, что приводит к увеличению свободной фракции дигоксина и повышению риска его неблагоприятных эффектов [42, 43]. Сочетанное применение тех же СИОЗС может приводить к ухудшению предсердно-желудочковой проводимости с развитием (нарастанием) атриовентрику-

лярной блокады [42, 43]. Для других СИОЗС такое взаимодействие нехарактерно. Агомелатин, милнаципран и пирлиндол не подвергаются биотрансформации в печени и соответственно не вступают в лекарственные взаимодействия на уровне печеночного метаболизма [1].

Риск аномальных кровотечений повышается при использовании серотонинергических антидепрессантов, действующих как ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), включая все СИОЗС, ИОЗСН, тразодон и вортикосетин¹. Серотонин, секретируемый из тромбоцитов периферической крови, стимулирует сужение сосудов и тромбообразование. Поскольку синтез серотонина в тромбоцитах не происходит, блокада обратного захвата серотонина под действием указанных антидепрессантов приводит к постепенному истощению его запасов и соответственно снижению эффективности гемостаза [44]. Возможна различная локализация кровотечений, но значительно чаще вовлекаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта (отношение шансов 1,5—1,6). Объяснением этого может служить дополнительное свойство ИОЗС повышать кислотность среды желудка [44]. Данные по риску интракраниальных геморрагий противоречивы. В ряде крупных исследований не получено подтверждения связи между приемом ИОЗС и внутрисерепными кровоизлияниями, включая пациентов с инсультом в анамнезе [45, 46].

Предполагается, что уровень риска зависит от потенциности препарата в роли блокатора переносчика серотонина: максимальный для пароксетина, флуоксетина и сертралина [47, 48].

Риск кровотечения многократно возрастает в присутствии других факторов, наиболее важные из которых сопутствующее применение средств подавления гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты, НПВС)², патология системы свертывания крови, хроническое заболевание печени, пептическая язва, пожилой возраст [49, 50].

Риск кровотечения, связанный с истощением серотонина в тромбоцитах, реализуется спустя некоторое время (месяц и более) после инициации ИОЗС. Эффект повышения кислотности желудочного сока может проявиться уже на 1-й недели применения ИОЗС, но при условии предшествующего повреждения слизистой оболочки желудка. Повышенный риск геморрагий сохраняется на протяжении всего периода приема ИОЗС и полностью редуцируется (несколько дней) после отмены препарата [50, 51].

С целью подтверждения представленных в литературе данных по кардиологической безопасности антидепрессантов проведено ретроспективное архивное исследование.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ по архивным данным историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике кардиологии УКБ№1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России в период с декабря 2012 г. по декабрь 2015 г. и принимавших во время лечения антидепрессант.

¹Аналогичные показатели риска кровотечений сообщаются для ТЦА кломипрамина, который обладает выраженными свойствами ИОЗС.

²Из остальных антидепрессантов с непрямыми антикоагулянтами взаимодействует миансерин (СИОЗНАН), способный усиливать эффекты варфарина [51, 52].

Все пациенты находились в клинике кардиологии по поводу верифицированного кардиологического заболевания, подвергались стандартным инструментальным и лабораторным исследованиям (электрокардиография в динамике, эхокардиография, коронарография и пр.), а также получали надлежащую кардиотропную терапию. Антидепрессанты назначались психиатром по поводу психического расстройства, диагностированного в соответствии с критериями МКБ-10.

В исследование включали пациентов старше 45 лет с регулярным приемом антидепрессанта не менее 3 дней и наличием данных в истории болезни о динамике минимум одного из предусмотренных для анализа показателей безопасности (см. ниже). Исключали пациентов с первичным назначением кордарона и дигоксина в течение ≤ 2 мес до назначения антидепрессанта и изменениями в схеме гипотензивной терапии в течение ≤ 2 мес до назначения антидепрессанта.

Безопасность оценивали по следующим показателям: изменения фоновых значений интервала $Q-T_c$, систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), геморрагические осложнения.

Проводили анализ полученных данных за 3- и 6–8-дневный период. Срок 6–8 дней приема антидепрессанта выбран в качестве максимального с учетом проводившегося в стационаре гипотензивного лечения и началом антиаритмической терапии и терапии β -блокаторами (ББ). При назначении препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, эффект проявляется, как правило, через 7 дней. Такие антиаритмические и контролируемые ритм препараты, как амиодарон и дигоксин, накапливаются и соответственно их влияние на электрофизиологические свойства миокарда также проявляется после проведения насыщающего курса (минимум 7 дней).

Статистический анализ. Полученные данные обобщены в виде средних арифметических значений, стандартных отклонений и дисперсий, характеризующих разброс данных относительно среднего, медианы, которая как и среднее арифметическое характеризует центральную тенденцию, величин эксцесса и асимметричности, характеризующих форму распределения выборки, максимальных и минимальных значений выборки.

Двухвыборочный критерий t для зависимых выборок. Для проверки гипотез об отсутствии различий в действии антидепрессантов на изучаемые показатели (АД, интервал $Q-T$ на ЭКГ) использовали парный критерий t Стьюдента для повторных измерений.

Полученные значения критерия t сравнивали с его критическим значением $t_{кр}$, которое определяли из таблиц распределения Стьюдента по заданному уровню значимости (принятому в данной работе 0,05) и числу степеней свободы $n-1$, где n — объем выборки. Если $|t| > t_{кр}$ (что соответствует $p < 0,05$), то гипотезу об отсутствии различия отклоняли, если же $|t| < t_{кр}$ (соответственно $p \geq 0,05$), то подтверждали.

Результаты

В рамках исследования выполнен анализ медицинской документации 146 пациентов клиники кардиологии, получавших антидепрессанты. В выборку исследования включили 96 пациентов, соответствующих критериям отбора: 76 женщин и 20 мужчин, средний возраст $62,8 \pm 12,8$ года. Основные клинические характеристики выборки представлены в **табл. 1**.

Среди ССЗ, по поводу которых пациенты проходили стационарное лечение, самым частым является гипертоническая болезнь (67,7%). Кроме того, имеются такие заболевания, как ИБС (18,5%), нейроциркуляторная дистония (5,2%), нарушения ритма сердца (4,2%) и гипертрофическая кардиомиопатия (3,1%). Все пациенты получали надлежащую кардиотропную терапию (**табл. 2**).

Следует отметить, что комбинированная антигипертензивная терапия имеет ряд преимуществ: усиление ан-

Таблица 1. Диагнозы и фармакологическая терапия ССЗ (n=96)

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Основной кардиологический диагноз:		
гипертоническая болезнь	65	67,7
ИБС	19	19,8
нейроциркуляторная дистония	5	5,2
нарушения ритма сердца	4	4,2
гипертрофическая кардиомиопатия	3	3,1
Кардиотропные препараты:		
гипотензивные	87	90,6
антиагреганты/антикоагулянты	36	37,5
антиаритмические	16	16,7

Таблица 2. Суточные дозы (минимальные, максимальные и средние) кардиотропных препаратов

Лекарственные препараты	Суточная доза, мг	
	min—max	средняя
Антигипертензивные:		
ББ		
бисопролол	2,5—5	5
метопролол	25—100	50
небиволол	2,5—10	5
Блокаторы кальциевых каналов		
амлодипин	5—10	5
фелодипин	5—20	10
дилтиазем	180—360	270
Антагонисты рецепторов ангиотензина II:		
лозартан	25—100	50
Ингибиторы АПФ:		
периндоприл	2,5—10	5
эналаприл	5—20	10
фозиноприл	10	10
Диуретики:		
фуросемид	20—40	30
спиронолактон	25—50	25
гидрохлоротиазид	12,5	12,5
Гипотензивные центрального действия:		
моксонидин	0,2—0,4	0,3
Комбинированные гипотензивные:		
амлодипин + периндоприл	10/5—10/10	10/5
периндоприл + индапамид	5/1,25—5/1,5	5/1,5
Антиаритмические:		
амиодарон	200—800	400
метопролол	100—200	150
лаптаконитина гидробромид	25—100	50
Антиагреганты:		
ацетилсалициловая кислота	100	100
клопидогрел	75	75
Антикоагулянты:		
дабигатрана этексилат	2,5—10	5
варфарин	2,5—7,5	5

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 3. Диагнозы психических расстройств

Психическое расстройство (МКБ-10)	Число пациентов	
	абс.	%
Связанное со стрессом		
Расстройство адаптации (F43.2)	3	3,1
Аффективное		
Депрессивный эпизод (F32)	41	42,7
Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)	20	20,8
Дистимия (F34.1)	8	8,4
Тревожно-фобическое расстройство (F40.0)	24	25
Всего	96	100

тигипертензивного эффекта за счет действия разных препаратов на различные патогенетические звенья АГ; уменьшение частоты побочных эффектов; повышение эффективности защиты органов-мишеней и, следовательно, снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений; увеличение частоты достижения целевых уровней артериального давления (АД) при длительном лечении. В настоящем исследовании большинство пациентов получали комбинации гипотензивных препаратов в фиксированных дозах, а также комбинированные препараты, в частности периндоприла аргинин + амлодипин (престанс) в средней дозировке 10 мг/5 мг/сут. На фоне приема гипотензивных комбинированных препаратов традиционно отмечается удовлетворительная степень соблюдения пациентами схемы назначенной терапии и достижение целевых уровней АД с постоянной и адекватной его нормализацией в последующем. В настоящем исследовании включение в комплексную терапию АГ престанса и других препаратов данной группы не сопровождалось эпизодами ортостатической гипотонии, требующей отмены принимаемых препаратов.

Среди психической патологии, определявшей показания к назначению антидепрессантов, преобладали депрессии (71,9%), реже встречалось тревожно-фобическое расстройство (25%), в единичных случаях — расстройство адаптации (3,1%) (табл. 3). У 63,5 из 71,9% пациентов с депрессией выявлялся депрессивный эпизод, преимущественно единичный (42,7%), в остальных случаях повторный (20,8%); в 8,4% наблюдений диагностирована неглубокая хроническая депрессия в форме дистимии (табл. 4).

Интервал Q—Tc. В целом по выборке статистически значимых изменений интервала Q—Tc на фоне регуляр-

Таблица 4. Антидепрессанты, применявшиеся у пациентов выборки исследования

Антидепрессанты класс/международное непатентованное название (МНН)	Число пациентов		Суточная доза, мг	
	длительность приема ≥ 3 дней	длительность приема ≥ 6 дней	min—max	средняя
СИОЗС:				
пароксетин	32	24	5—20	12,5
сертралин	2	2	25—50	37,5
флувоксамин	16	13	25—50	37,5
эсциталопрам	29	25	5—10	6,25
ИОЗСАС:				
тразодон	1	1	50—150	100
NaССa:				
миртазапин	2	1	7,5—15	7,5
АМАСР:				
агомелатин	12	11	25—50	25
НИОЗСиН:				
пипофезин	2	1	50—100	50

Примечание. NaССa — норадренергические/специфические серотонинергические антидепрессанты; АМАСР — агонисты мелатонинергических (M1 и M2) рецепторов и антагонисты серотонинергических 5-HT_{2C} рецепторов; НИОЗСиН — неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

ного приема антидепрессантов в пределах 8 дней не обнаружено: для Q—Tc на 3—4-й день и Q—Tc на 6—8-й день терапии $p=0,476$ и $p=0,70$ соответственно (табл. 5).

При оценке интервала Q—Tc для каждого из антидепрессантов в отдельности статистически значимые различия получены только для пароксетина и флувоксамина: $p=0,0289$ и $p=0,014$ соответственно (табл. 6).

Однако следует отметить следующее. Во-первых, статистически значимые изменения QTc при использовании пароксетина и флувоксамина выявляются только через 3 дня приема и нивелируются к 6—8-му дню терапии. Во-вторых, абсолютные изменения QTc минимальны и ограничиваются 0,02 мс, что не имеет клинической значимости. Соответственно, эти два представителя СИОЗС в совокупности со всеми другими включенными в анализ антидепрессантами могут рассматриваться как безопасные в контексте их влияния на интервал QTc.

АД и ЧСС. Анализ динамики АД и ЧСС на фоне приема антидепрессантов не выявил статистически значимых различий этих показателей до приема препарата через 3 и 6—8 дней (табл. 7).

Таблица 5. Фоновые значения интервала Q—Tc на ЭКГ и их изменения (парный критерий t Стьюдента для разности средних значений) на 3—4-й и 6—8-й дни терапии антидепрессантами во всей выборке

Параметр	Q—Tc			p для Q—Tc-фон против Q—Tc	
	фон	3—4-й день	6—8-й день	3—4-й день	6—8-й день
Минимум	0,37	0,38	0,38	0,476	0,70
Максимум	0,5	0,49	0,495		
Среднее	0,44	0,44	0,44		
Медиана	0,44	0,44	0,44		
Стандартное отклонение	0,03	0,026	0,029		

Таблица 6. Динамика фоновых значений интервала Q—Tc на ЭКГ (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений) на 3—4-й и 6—8-й дни для каждого антидепрессанта

Антидепрессант (МНН)	Q—Tc			Q—Tc-фон vs Q—Tc 3—4-й день		Q—Tc-фон против Q—Tc 6—8-й день	
	фон	3—4-й день	6—8-й день	абс.	<i>p</i>	абс.	<i>p</i>
Агомелатин	0,44	0,43	Нд	0,01	—	Нд	—
	0,48	0,44	0,46	0,04			
	0,44	0,45	0,44	—0,01			
	0,43	Нд	0,38	Нд			
	0,37	Нд	0,495	Нд			
	0,44	Нд	0,44	Нд			
	0,38	0,38	Нд	0			
	0,37	0,42	Нд	—0,05			
	0,44	0,43	0,43	0,01			
	0,42	0,43	Нд	—0,01			
Пароксетин	0,4	0,43	Нд	—0,03	0,0289	Нд	0,2961
	0,4	0,44	0,45	—0,04			
	0,47	0,46	0,46	0,01			
	0,46	0,46	0,47	0			
	0,42	0,47	0,45	—0,05			
	0,43	0,48	Нд	—0,05			
	0,44	0,42	Нд	0,02			
	0,44	0,42	0,44	0,02			
	0,4	0,42	0,44	—0,02			
	0,42	0,43	0,4	—0,01			
Флувоксамин	0,43	0,44	0,44	—0,01	0,014	—0,04	0,391
	0,42	0,44	0,44	—0,02			
	0,4	0,39	0,4	0,01			
	0,45	0,41	0,44	0,04			
	0,39	0,41	0,42	—0,02			
	0,4	0,41	0,42	—0,01			
	0,44	0,42	0,41	0,02			
	0,46	0,44	0,43	0,02			
	0,49	0,45	0,45	0,04			
	0,44	0,45	0,45	—0,01			
Эсциталопрам	0,47	0,47	0,46	0	0,326	0,01	0,326
	0,47	0,47	0,46	0			
	0,495	0,48	0,47	0,015			
	0,45	0,49	0,48	—0,04			
	0,45	0,49	0,48	—0,04			
	0,5	0,48	Нд	0,02			
	0,4	0,41	0,42	—0,02			
	0,44	0,42	0,41	0,02			
	0,46	0,44	0,43	0,02			
	0,49	0,45	0,45	0,04			

Примечание. Нд — нет данных.

Анализ динамики АД и ЧСС для каждого антидепрессанта в отдельности выявил статистически значимое уменьшение среднего САД с 132,50 до 124,58 мм рт.ст. ($p=0,04$) на фоне приема агомелатина (табл. 8). В отсутствие признаков нежелательной гипотонии такой результат может быть интерпретирован в качестве потенциального кардиопротективного действия агомелатина у больных АГ. Однако, учитывая ограниченный объем наблюдений, а также что ранее о подобных эффектах препарата не сообщалось, эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Геморрагические осложнения. В исследуемой выборке не отмечено ни одного случая возникновения геморрагических осложнений на фоне приема антидепрессантов. С учетом сведений о возможности отсроченных геморрагических осложнений при терапии СИОЗС и другими

блокаторами переносчика серотонина полученные данные могут рассматриваться только в контексте краткосрочной (1 нед) оценки безопасности.

Обсуждение

Таким образом, границы безопасности антидепрессантов при патологии сердца нуждаются в дальнейшем уточнении. Проведенное нами исследование подтверждает в целом высокий уровень кардиологической безопасности антидепрессантов новых поколений как минимум в течение 1-й недели терапии. Следует отметить низкий уровень суточных доз препаратов (относительно указанных в инструкциях), который оказывается достаточным для большинства кардиологических пациентов с депрессивными расстройствами и является дополнительным

Таблица 7. Динамика фоновых значений ЧСС, САД и ДАД в выборке (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений)

Параметр	САД, мм рт.ст.			ДАД, мм рт.ст.			ЧСС, уд/мин		
	фон	6–8-й день	<i>p</i>	фон	6–8-й день	<i>p</i>	фон	6–8-й день	<i>p</i>
Среднее	128,80	126,43	0,087	78,13	78,85	0,581	68,09	67,24	0,192
Медиана	130,00	125,00		80,00	80,00		68,00	66,00	
Стандартное отклонение	15,20	11,14		8,86	11,20		8,15	5,69	
Дисперсия выборки	230,92	124,14		78,55	125,52		66,46	32,42	
Эксцесс	0,58	3,04		1,73	57,88		6,11	0,14	
Асимметричность	0,55	0,79		0,82	6,70		1,63	0,56	
Минимум	90	95		60	65		55	55	
Максимум	170	170		110	175		110	85	

Таблица 8. Динамика фоновых значений ЧСС, САД и ДАД для каждого антидепрессанта (парный критерий *t* Стьюдента для разности средних значений)

Антидепрессант (МНН)	САД, мм рт.ст.			ДАД, мм рт.ст.			ЧСС, уд/мин		
	фон	6–8-й день	<i>p</i>	фон	6–8-й день	<i>p</i>	фон	6–8-й день	<i>p</i>
Агомелатин	132,50	124,58	0,04	76,25	78,75	0,11	65,50	64,42	0,54
Пароксетин	130,94	126,25	0,07	80,31	77,81	0,13	69,91	67,91	0,20
Флувоксамин	128,61	128,33	0,93	78,61	79,17	0,79	67,17	67,17	1,00
Эсциталопрам	126,33	125,50	0,76	77,00	80,67	0,31	67,03	65,97	0,18

фактором минимизации нежелательных эффектов. Однако относительно малые объемы групп каждого препарата, краткие сроки оценки и отсутствие данных по целому ряду других антидепрессантов препятствуют вынесению окончательного заключения по выбору антидепрессантов в кардиологии. Пока мы не располагаем достаточным объемом достоверной информации, позволяющей сформулировать исчерпывающие критерии выбора антидепрессанта в каждой клинической ситуации. Проблема такого выбора дополнительно осложняется тем, что риск развития и тяжесть неблагоприятных реакций ССС определяются не только рассмотренными свойствами самих антидепрессантов, но и особенностями заболевания сердца. Вероятность кардиотоксических эффектов антидепрессантов наиболее высока у пациентов с частыми ангинозными приступами (прогрессирующая стенокардия или стабильная стенокардия напряжения III–IV функциональных классов), острой или хронической сердечной недостаточностью, а также некоторыми нарушениями ритма и проводимости сердца. Кроме того, более частое возникновение побочных эффектов можно ожидать в остром периоде инфаркта миокарда, а также у пациентов с лабильным АД (чередование гипертонических кризов и эпизодов выраженной гипотонии) [1].

Более того, обсуждалось непосредственное влияние антидепрессантов в терапевтических дозах на проводимость и другие функции ССС. Однако решение проблемы выбора антидепрессанта дополнительно осложняется тем, что конечный нежелательный клинический эффект — желудочковые аритмии с вероятностью летального исхода может быть также связан с косвенными факторами, наиболее важным из которых являются лекарственные взаи-

модействия. Соответственно необходимо учитывать риск потенцирования эффекта пролонгации интервала $Q-T$ при сочетанном применении антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и др.) с препаратами, способными увеличивать интервал $Q-Tc$.

Депрессия у больных АГ связана с тяжестью заболевания и зачастую становится независимым фактором риска его прогрессирования: нестабильное течение, развитие осложнений. Добавление антидепрессанта к базовой гипотензивной терапии у больных АГ и сочетанным депрессивным расстройством приводит к редукции симптомов депрессии, улучшению суточного профиля АД, тем самым уменьшая вероятность недостаточного снижения АД в ночное время. В свою очередь адекватное снижение АД в ночное время приводит к повышению качества жизни пациентов с АГ.

Заключение

По результатам проведенного исследования, прием препарата престанс не сопровождался выраженными неблагоприятными эффектами (ортостатическая гипотония). Таким образом, сочетанное применение препарата престанс и антидепрессантов (рассмотренных классов в соответствующих суточных дозировках) является безопасным и эффективным в комплексной антигипертензивной терапии. Широкий спектр дозировок сделал престанс удобным препаратом с практической точки зрения, а возможность однократного приема препарата повышала степень соблюдения пациентами схемы назначенной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смудевич А.Б. *Депрессии при психических и соматических заболеваниях*. М.: МИА, 2015: 640. [Smulevich AB. *Depression in psychiatric and medical practices*. М.: MIA, 2015: 640 (In Russ.)].
2. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:1894-1898. <https://doi.org/10.1161/hc4101.097519>
3. Van den Brink RHS, Van Melle JP, Honig A, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the myocardial infarction and depression-intervention trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002;144:219-225. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123580>
4. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Anti-depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288(6):701-709. <https://doi.org/10.1001/jama.288.6.701>
5. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. ENRICHD Investigators. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(7):792-798. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.7.792>
6. Jiang W, Krishnan KRR. Treatment of Depression in the Medically Ill. In: Ciraulo DA, Shader RI (eds.). *Pharmacotherapy of Depression*, Second Edition. LLC: Springer Science+Business Media, 2011:399-415.
7. Kimmel, SE, Schelleman, H, Berlin, JA, Oslin, DW, Weinstein, RB, Kinman, JL, Lewis, JD. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(3):514-517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04008.x>
8. Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:137-140.
9. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine — preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):875-882. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.875>
10. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003;108:939-944. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085163.21752.0A>
11. Rechlin T. The effects of psychopharmacological therapy on heart rate variation. *Nervenarzt*. 1995;66:678-685. (In. Ger.)
12. Yeragani V.K., Pesce V., Jayaraman A., et al. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry*. 2002;52:418-429. <https://doi.org/10.1159/000066390>
13. Yeragani VK, Roose S, Mallavarapu M, et al. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on measures of nonlinearity and chaos of heart rate. *Neuropsychobiology*. 2002;46:125-135. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01394-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01394-X)
14. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Shores-Wilson. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*. 2006;163(1):28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
15. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18:512-518. <https://doi.org/10.1002/pds.1746>
16. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17:587-592. <https://doi.org/10.1002/pds.1607>
17. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43:279-281.
18. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013;346:f288.
19. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:129-133. <https://doi.org/10.1002/hup.834>
20. Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, et al. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol*. 2006;109(1):116-117. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.065>
21. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf*. 2007;30(5):437-455. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00007>
22. Olié JP, Gourion D, Montagne A, et al. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;35(6):71-79. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.10.011>
23. Kamijima K, Hashimoto S, Nagayoshi E, Koyama T. Double-blind, comparative study of milnacipran and paroxetine in Japanese patients with major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:555-565. <https://doi.org/10.2147/NDT.S42915>
24. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;5(3):479-498. <http://doi.org/10.1517/14656566.3.5.479>
25. Hla KK, Boyd O. Mianserin and complete heart block. *Hum Toxicol*. 1987;6(5):401-402.
26. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Scholer A. Recurrent ventricular fibrillation in mianserin intoxication. *BMJ*. 1991;302(6773):415-416.
27. Newman B, Crome P. The clinical toxicology of mianserin hydrochloride. *Vet Hum Toxicol*. 1979;21(Suppl):60-62.
28. Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033-1049. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5>
29. Райский В.А. *Психотропные средства в клинике внутренних болезней*. М.: Медицина; 1988:288. [Rajskij VA. *Psihotropnye sredstva v klinike vnutrennih boleznej*. М.: Medicine; 1988:288. (In Russ.)].
30. Fiedler VB, Buchheim S, Nitz RE, Scholtholt J. Haemodynamic effects of pirlindole, a new tetracyclic antidepressant agent. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(2):244-250.
31. Зайцев В.П., Кольцова Т.И. Применение трициклических антидепрессантов при ишемической болезни сердца. *Клин мед*. 1980;6:30-35. [Zajcev VP, Kolcova TI. Primenenie triciklicheskih antidepressantov pri ishemicheskoj bolezni serdca. *Klin med*. 1980;6:30-35 (In. Russ.)].

32. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010;24(6):479-499. <https://doi.org/10.2165/11534420-000000000-00000>
33. Donazzolo Y, Latreille M, Caillaud M-A, Mocaer E, Seguin L. Evaluation of the Effects of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Agomelatine on the QT/QTc Interval: A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Positive-controlled, Crossover Thorough QT/QTc Study Conducted in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64:440-451. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000136>
34. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2010;3:46-50. [Medvedev VE, Epifanov AV. Innovation method of depression treatment in patients with coronary artery disease. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni VM Bekhtereva*. 2010;3:46-50. (In Russ.)].
35. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения Вальдоксана в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(6):8-13. [Statsenko ME, Shilina NN, Turkina SV. The efficiency of Valdoxan use in the rehabilitation period after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus and anxiety-depressive disorders. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2012;14(6):8-13. (In Russ.)].
36. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-285. <http://dx.doi.org/10.1081/CLT-120037428>
37. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:192-197. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02849.x>
38. Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:71-73. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650701275322>
39. Van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med*. 2009;54(3):404-408. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.016>
40. Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry*. 2010;196(5):354-358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070219>
41. Howland RH. A critical evaluation of the cardiac toxicity of citalopram: part 1. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2011;49(11):13-16. <https://doi.org/10.3928/02793695-20111102-04>
42. Preskorn SH, Flockhart D. Guide to Psychiatric Drug Interactions. *Primary Psychiatry*. 2004;11(2):39-60.
43. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. *Вузовская книга*. 2000:208. [Malin DI. *Side effect of psychotropic drugs. Higher school books*. 2000:208. (In Russ.)]
44. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, et al. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565-1575. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05786blu>
45. Ramasubbu R. Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1642-1653.
46. Kharofa J, Sekar P, Haverbusch M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3049-51. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.491472>
47. van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., Williams J.I. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001;22:323(7314):655-658. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7314.655>
48. Castro VM, Gallagher PJ, Clements CC, et al. Incident user cohort study of risk for gastrointestinal bleed and stroke in individuals with major depressive disorder treated with antidepressants. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000544. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000544>
49. Мосолов С.Н. *Справочное руководство по психотропным и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России*. М, 2002:173. [Mosolov SN. *Spravochnoe rukovodstvo po psihotropnym i protivoepilepticheskim preparatam razreshennym k primeneniyu v Rossii*. М, 2002:173. (In Russ.)].
50. Andrade Ch, Sharma E. Serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding. In: Mago R. (ed.) Adverse effects of psychotropic treatments. *Psychiatric Clinic of North America*. 2016;39;3:413-426. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.010>
51. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2003;163(1):59-64. <http://doi.org/10.1001/archinte.163.1.59>
52. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. 2010. HealthComm UK Limited. 2011:552.

Поступила 02.10.17