



УДК 616.12-008.311

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49

## ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ. ВЛИЯНИЕ АГОМЕЛАТИНА НА ВАРИАбельНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА

Т.Г. Нонка<sup>1</sup>, Е.В. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Н. Репин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, 5, Томск, Российская Федерация, 634009; <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», пер. Кооперативный, 5, Томск, Российская Федерация, 634009

### Основные положения

- У пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивным расстройством отмечается значительное снижение показателей variability ритма сердца. Своевременное выявление вегетативного дисбаланса у такой категории больных и лечение современным антидепрессантом агомелатином позволяют корректировать variability ритма сердца, тем самым снижая риск развития жизнеугрожающих аритмий.

#### Цель

Выявить особенности variability ритма сердца (ВРС) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с депрессивными расстройствами (ДР), изучить влияние антидепрессанта агомелатина на variability ритма сердца.

#### Материалы и методы

74 больных с ИБС (стенокардией напряжения II–III функционального класса) разделены на две группы: 45 больных ИБС с ДР (первая группа) и 29 больных ИБС без депрессивной симптоматики (вторая группа). 17 больных получали антидепрессант агомелатин (1-я подгруппа), 28 пациентов антидепрессанты не принимали (2-я подгруппа). Исследованы параметры ВРС с помощью аппарата SCHILLER MT-200 Holter-ECG (Швейцария) исходно и через 6 мес.

#### Результаты

У пациентов с депрессией в сравнении с пациентами без нее выявлено снижение показателей ВРС: pNN50 (3,9 [2,2; 5,4] против 5,7 [2,9; 12,6] %,  $p = 0,03$ ), SDANN (81 [63; 97] против 91 [79; 102] мс,  $p = 0,06$ ), SDNN index (46 [36; 56] против 55 [48; 66] мс,  $p = 0,002$ ), rMSSD (28 [21; 36] против 33 [29; 45] мс,  $p = 0,02$ ) и SDNN (97 [75; 121] против 110 [98; 127] мс,  $p = 0,02$ ). Исходно 1-я и 2-я подгруппы пациентов с ДР по всем параметрам ВРС не различались ( $p > 0,05$ ). На фоне терапии агомелатином через 6 мес. между 1-й и 2-й подгруппами выявлены значимые различия по параметрам rMSSD (36,5 [28,5; 51] против 26,5 [25; 32] мс,  $p = 0,02$ ) и SDANN (88 [72,5; 114,5] против 67,5 [58; 83] мс,  $p = 0,03$ ), SDNN при этом стремился к достоверному различию: 100 [87; 133,5] мс в 1-й подгруппе против 85,5 [75; 103] мс во 2-й подгруппе,  $p = 0,07$ .

#### Заключение

У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное снижение показателей ВРС, что свидетельствует о вегетативной дисфункции и ухудшает прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией. Лечение депрессивного расстройства современным антидепрессантом агомелатином у пациентов с ИБС можно использовать для коррекции сниженной variability ритма сердца и уменьшения риска развития жизнеугрожающих аритмий.

#### Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Депрессивные расстройства инфаркт миокарда • Variability ритма сердца • Антидепрессанты

Поступила в редакцию: 03.11.2020; поступила после доработки: 28.11.2020; принята к печати: 19.12.2020

Для корреспонденции: Татьяна Геннадьевна Нонка, [ntg@sibmail.com](mailto:ntg@sibmail.com); адрес: пер. Кооперативный, 5, Томск, Россия, 634009

Corresponding author: Tatyana G. Nonka, [ntg@sibmail.com](mailto:ntg@sibmail.com); address: 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009

## EFFECTS OF AGOMELATINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DEPRESSION

T.G. Nonka<sup>1</sup>, E.V. Lebedeva<sup>1,2</sup>, A.N. Repin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009; <sup>2</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5, Kooperativny St., Tomsk, Russian Federation, 634009

### Highlights

• Patients with coronary artery disease and depression suffer from lower heart rate variability. Timely diagnosis of autonomic dysfunction and treatment with agomelatine allow managing heart rate variability, thereby reducing the risk of life-threatening arrhythmias.

<b>Aim</b>	To determine heart rate variability (HRV) in depressed patients with chronic coronary artery disease (CAD) and to assess the effects of agomelatine on HRV.
<b>Methods</b>	74 patients with CAD (class 3-4 angina pectoris) were recruited in a study. Patients (n = 45) with CAD and depression were assigned to Group 1, whereas CAD patients (n = 29) without any signs of depression were assigned to Group 2. 17 patients received agomelatine (Subgroup 1) and 28 patients did not take any antidepressants (Subgroup 2). HRV was measured using SCHILLER MT-200 Holter-ECG apparatus at baseline and after 6 months.
<b>Results</b>	Patients with depression demonstrated a significant decrease in HRV compared to non-depressed patients (pNN50% (3.9 [2.2; 5.4] vs 5.7 [2.9; 12.6], p = 0.03), SDANN (81 [63; 97] ms vs 91 [79; 102] ms, p = 0.06), SDNNindx (46 [36; 56] ms vs 55 [48; 66] ms, p = 0.002), rMSSD (28 [21; 36] ms vs 33 [29; 45] ms, p = 0.02), SDNN (97 [75; 121] ms vs 110 [98; 127] ms, p = 0.02). Subgroups 1 and 2 did not differ in HRV (p>0.05). After 6 months, significant differences in the following parameters were found in those patients who received agomelatine therapy and those who did not: rMSSD (36.5 [28.5; 51] ms vs 26.5 [25; 32] ms, p = 0.02), SDANN (88 [72,5; 114,5] ms vs 67,5 [58; 83] ms, p = 0.03), SDNN strives to a significant difference – 100 [87; 133.5] ms vs 85.5 [75; 103] ms, p = 0.07.
<b>Conclusion</b>	HRV significantly decreased in depressed patients with CAD suggesting autonomic dysfunction and worsening their prognosis. Agomelatine therapy in patients with CAD is effective in treating heart rate variability and reducing the risk of developing life-threatening arrhythmias.
<b>Keywords</b>	Coronary artery disease • Depression • Myocardial infarction • Heart rate variability • Antidepressants

Received: 03.11.2020; received in revised form: 28.11.2020; accepted: 19.12.2020

### Список сокращений

ВРС	– вариабельность ритма сердца	rMSSD	– корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами
ДР	– депрессивное расстройство	SDANN	– стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	SDNN	– стандартное отклонение интервала RR
ХМ ЭКГ	– суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру	SDNN	– среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам
pNN50%	– процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс	index	

### Введение

Сочетание двух распространенных патологий, ишемической болезни сердца (ИБС) и депрессивных расстройств (ДР), – актуальная в настоящее

время проблема [1–4]. Депрессия широко распространена во всем мире: от заболевания страдают более 300 млн человек [5]. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. ИБС и ДР станут ведущими причинами

инвалидизации и нетрудоспособности в цивилизованных странах мира [6]. Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне колеблется от 2,5 до 10% [1, 7]. Доказана тесная коморбидная связь ИБС и ДР: депрессия служит фактором риска развития ИБС, ухудшает клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также является предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории больных [2–4].

Существует прямая зависимость между риском смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выраженностью депрессивной симптоматики [4, 8–10]. Ухудшение клинической картины ИБС на фоне ДР проявляется утяжелением класса стенокардии, значительным снижением толерантности к физической нагрузке и качества жизни [3, 4, 11]. В то же время только 30% пациентов предъявляют психиатрические жалобы, что ведет к гиподиагностике и несвоевременному назначению соответствующей терапии антидепрессантами [12, 13]. В связи с тем что больные вовремя не получают адекватную помощь по поводу аффективных расстройств, они чаще обращаются за амбулаторно-поликлинической помощью и чаще госпитализируются [9].

Патогенез ДР основан на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой дисфункции, дисфункции иммунной, тиреоидной систем организма, нарушении активности серотониновых, мелатониновых и дофаминовых рецепторов. Высвобождение глюкокортикоидов и катехоламинов приводит к активации симпатико-адреналовой системы, что влияет на прогноз ИБС, повышая риск развития угрожающих для жизни нарушений сердечного ритма [2–4, 10, 15–17].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики и коррекции аффективных расстройств. При лечении депрессии у кардиологических больных практически не используют трициклические антидепрессанты ввиду их кардиотоксичности и негативного влияния на ритм сердца [15–18]. В настоящее время доказано благоприятное влияние терапии современными антидепрессантами на клиническое течение ИБС [3, 4, 11, 15–19]. В 2000-е гг. на фармацевтическом рынке появилась группа новых антидепрессантов – агонисты мелатонинергических рецепторов МТ1, МТ2 (агомелатин), продемонстрировавших высокие эффективность и переносимость у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [16, 17, 20].

Ряд работ посвящен изучению влияния антидепрессантов на клиническое течение ИБС, в частности вегетативную дисфункцию у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами [20–25]. Однако влияние агомелатина на вариабельность ритма сердца (ВРС) мало изучено, в основном у больных острым коронарным синдромом (в ранний период острого инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии) [25]. Исследования влияния аго-

мелатина на вегетативную дисфункцию у больных хронической ИБС в сочетании с ДР недостаточно, так как именно дисбаланс в симпатико-адреналовой системе может предрасполагать к развитию желудочковых аритмий и сыграть существенную роль в прогнозе больного с коморбидной патологией.

**Цель исследования** – выявление особенностей ВРС у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессией, а также возможности коррекции вегетативной дисфункции у данной категории больных.

## Материал и методы

В кардиологическом отделении НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2015 по 2017 г. обследованы и включены в исследование 74 больных ИБС и стенокардией II–III функционального класса, перенесших инфаркт миокарда более 6 мес. назад. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с «Правилами надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice, GCP). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В первую группу вошли 45 больных ИБС с ДР, во вторую – 29 больных ИБС без ДР. Средний возраст пациентов первой и второй групп составил  $57,7 \pm 6,8$  и  $57,5 \pm 7,4$  года соответственно. Во время обследования основной патологии (ИБС) дополнительно проводили тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и Шкале депрессии Бека (BDI). У больных с депрессивным расстройством в сравнении с больными без расстройств психики отмечен достоверно более высокий уровень депрессии: по шкале HADS 9 [8; 11] баллов в первой группе в сравнении с 4 [3; 6] баллами во второй ( $p = 0,000001$ ), по шкале BDI – 20,5 [18; 25] и 15 [13; 16,5] баллов соответственно ( $p = 0,000002$ ). В дальнейшем диагноз «депрессивное расстройство» устанавливал психиатр. Последующее наблюдение больных также проводили совместно с врачом-психиатром. При подтверждении диагноза «депрессивное расстройство» всем больным назначали антидепрессант из группы агонистов мелатонинергических рецепторов МТ1, МТ2 – агомелатин (Вальдоксан®, Servier, Франция), однако 28 пациентов отказались от терапии антидепрессантами по разным причинам. Подбор дозы осуществлял психиатр индивидуально для каждого пациента (25–50 мг в сутки). Таким образом, 17 больных (1-я подгруппа) получали агомелатин в течение 6 мес., 28 больных (2-я подгруппа) не принимали антидепрессанты. С помощью суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру (ХМ ЭКГ) с использованием системы регистрации SCHILLER MT-200 Holter-ECG (Швейцария) исходно и через 6 мес. наблюдения оценивали следующие показатели ВРС: процент

последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50, %); стандартное отклонение интервала RR (SDNN, мс); корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (rMSSD, мс); стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (SDANN, мс); среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (SDNN index, мс). ВРС определялась только при синусовом ритме. Нормальными показателями ВРС считали временные параметры для здоровых лиц: SDNN – 141±38 мс, pNN50 – 9±7%, SDANN – 127±35 мс, rMSSD – 27±12 мс, SDNN index – 54±15 мс [26].

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процен-

тили), качественные – в виде абсолютных значений (n) и доли в процентах (%). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, t-критерия. Для сравнения двух зависимых выборок по какому-либо признаку использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Анализ таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона применяли для проверки достоверности различий качественных переменных (при малых частотах – с поправкой Йетса на непрерывность). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В первой группе средний возраст пациентов составил 57,7±6,8 года, 41 (91%) мужчина и 4 (9%) женщин; во второй – 57,5±7,4 года, 26 (90%) мужчин и 3 (10%) женщины (без существенных различий между группами). Больные были сопоставимы по клинико-anamnestическим данным ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов  
**Table 1.** Clinical and demographic data of the study groups

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	45 (100)	29 (100)	–
Артериальная гипертензия, мес. / Arterial hypertension, months (Me [25%; 75%])	101 [24; 168]	90 [36; 132]	p = 0,7
Курение / Smoking, n (%)	10 (22)	15 (52)	p = 0,07
Ожирение / Obesity, n (%)	9 (20)	11 (38)	p = 0,2
Передний инфаркт миокарда / Anterior myocardial infarction, n (%)	24 (53)	18 (62)	p = 0,7
Задний инфаркт миокарда / Posterior myocardial infarction, n (%)	21 (47)	16 (55)	p = 0,7
Длительность ИБС, мес. / Duration of CHD, months (Me [25%; 75%])	60 [23; 96]	30,0 [12; 84]	p = 0,2
Давность инфаркта миокарда, мес. / Old myocardial infarction, months (Me [25%; 75%])	23,5 [9; 96]	24 [7; 72]	p = 0,6
Стентирование коронарных артерий в анамнезе / Prior coronary artery stenting, n (%)	22 (49)	17 (58)	p = 0,4
ФК стенокардии / Angina, class, n (%)			
II	37 (82)	24 (83)	p = 1,0
III	8 (18)	5 (17)	p = 1,0
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L (Me [25%; 75%])	5,4 [4,4; 6,4]	5,3 [4,6; 6,3]	p = 1,0
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L (Me [25%; 75%])	2 [1,4; 2,4]	1,6 [1,4; 2,0]	p = 0,1
Фракция выброса, В-режим / Ejection fraction, B-mode, % (M±SD)	59,7±10,8	61,2±7,7	p = 0,5
КДР/КСР, мм / EDD/ESD, mm (M±SD) / (Me [25%; 75%])	49,2±6,6 / 32 [30; 37]	49,4±4,4 / 32,7 [29; 37]	p = 0,6 / p = 0,9
КДО/КСО, мл / EDV/ESV, ml (Me [25%; 75%])	106 [97; 137] / 42 [33; 58]	116 [100; 135] / 44 [35; 56]	p = 0,6 / p = 0,9
Среднее САД, мм рт. ст. / Mean SBP, mmHg (M±SD)	122,2±12	120,5±8,43	p = 0,6
Среднее ДАД, мм рт. ст. / Mean DBP, mmHg (Me [25%; 75%])	76 [70; 83]	75 [73; 78]	p = 0,6
Среднесуточная ЧСС, уд/мин / Mean daily heart rate, bpm (Me [25%; 75%])	68 [61; 74]	64 [61; 67]	p = 0,2

**Примечание:** ДАД – диастолическое давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; САД – систолическое давление; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений.  
**Note:** CAD – coronary heart disease; DBP – diastolic blood pressure; EDD – end-diastolic dimesion; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; SBP – systolic blood pressure; bpm – beats per minute.

У всех больных достигнуты целевые значения артериального давления и пульса. Пациенты получали стандартную терапию ИБС без значимых различий между первой и второй группами:  $\beta$ -адреноблокаторы – 40 (89%) и 27 (93%) больных,  $p = 0,9$ ; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 34 (76%) и 26 (89%),  $p = 0,6$ ; дезагреганты – 45 (100%) и 29 (100%),  $p = 1,0$ ; статины – 45 (100%) и 29 (100%),  $p = 1,0$ ; антагонисты кальция – 9 (20%) и 7 (24%),  $p = 0,7$ ; нитраты – 0 (0%) и 1 (3,4%),  $p = 0,2$ ; диуретики – 14 (31%) и 5 (17%) пациентов,  $p = 0,3$ .

При обследовании у всех пациентов с ИБС выявлено уменьшение  $pNN50$ ,  $SDNN$  и  $SDANN$  в сравнении со здоровыми лицами. При этом ДР негативно влияло на большинство показателей ВРС (табл. 2),  $SDANN$  стремилось к достоверному уменьшению.

Пациенты на протяжении 6 мес. принимали подобранную базовую терапию ИБС и агомелатин. Прием антидепрессанта у всех больных не сопровождался серьезными побочными эффектами, отсутствовали и обострения ИБС. На фоне терапии агомелатином значительно снизился уровень депрессии по шкале HADS с 10,5 [8; 12] до 7 [6; 9] баллов ( $p = 0,03$ ), по шкале BDI – с 20 [19; 22] до 17 [15,5; 20,5] баллов ( $p = 0,02$ ). У пациентов без

лечения агомелатином уровень депрессии остался высоким: по шкале HADS – 8 [7; 9] баллов, по шкале BDI – 19,5 [17; 24] балла.

Через 6 мес. при сравнении параметров ВРС пациенты первой и второй групп были сопоставимы по  $SDNN$ ,  $rMSSD$ ,  $SDANN$  (табл. 3).

Улучшение параметров ВРС у больных ИБС с ДР произошло за счет достоверного повышения  $SDANN$ ,  $rMSSD$  и тенденции к увеличению  $SDNN$  у больных первой подгруппы на фоне терапии агомелатином. Сравнение параметров ВРС в первой и второй подгруппах представлено в табл. 4.

## Обсуждение

На сегодняшний день в литературе представлено достаточно работ, подтверждающих значимость депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф (результаты исследований MONICA, Cardiovascular Health Study, INTERHEART, ENRICH, SADHART и др.). Данные исследований свидетельствуют о необходимости своевременного назначения антидепрессантов с благоприятным профилем безопасности и проведения психотерапевтических бесед. Во время хронического стресса, наблюдающегося при аффективных расстройствах, запускается каскад нервных

**Таблица 2.** Вариабельность ритма сердца исходно у больных с депрессией и без таковой  
**Table 2.** Heart rate variability in depressed and non-depressed patients at baseline

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
$pNN50$ , % (Me [25%; 75%])	3,9 [2,2; 5,4]	5,7 [2,9; 12,6]	$p = 0,03$
$SDNN$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	97 [75; 121]	110 [98; 127]	$p = 0,02$
$SDANN$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	81 [63; 97]	91 [79; 102]	$p = 0,06$
$rMSSD$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	28 [21; 36]	33 [29; 45]	$p = 0,02$
$SDNN$ index, мс / ms (Me [25%; 75%])	46 [36; 56]	55 [48; 66]	$p = 0,002$

**Примечание:**  $pNN50$  – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс;  $rMSSD$  – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами;  $SDANN$  – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты;  $SDNN$  – стандартное отклонение интервала RR;  $SDNN$  index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.

**Note:**  $pNN50$  – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50ms;  $rMSSD$  – Root mean square of successive RR interval differences;  $SDANN$  – Standard deviation of the average NN intervals for each 5min segment of a 24h HRV recording;  $SDNN$  – Standard deviation of NN intervals;  $SDNN$  index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24h HRV recording

**Таблица 3.** Вариабельность ритма сердца у больных с депрессией и без таковой через 6 мес. наблюдения  
**Table 3.** Heart rate variability in depressed and non-depressed patients after 6 months

Показатель / Parameter	С депрессией / Depressed patients, n = 45	Без депрессии / Non-depressed patients, n = 29	p
$pNN50$ , % (Me [25%; 75%])	3,8 [2,7; 6,2]	6,3 [3,7; 10,7]	$p = 0,04$
$SDNN$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	98 [84; 112]	106 [98; 124]	$p = 0,1$
$SDANN$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	78 [67; 96]	83 [68; 104]	$p = 0,6$
$rMSSD$ , мс / ms (Me [25%; 75%])	31 [25; 39]	34 [28; 39]	$p = 0,5$
$SDNN$ index, мс / ms (Me [25%; 75%])	44 [37; 58]	57 [47; 64]	$p = 0,003$

**Примечание:**  $pNN50$  – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс;  $rMSSD$  – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами;  $SDANN$  – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты;  $SDNN$  – стандартное отклонение интервала RR;  $SDNN$  index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.

**Note:**  $pNN50$  – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50ms;  $rMSSD$  – Root mean square of successive RR interval differences;  $SDANN$  – Standard deviation of the average NN intervals for each 5min segment of a 24h HRV recording;  $SDNN$  – Standard deviation of NN intervals;  $SDNN$  index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24h HRV recording

и гормональных реакций, что приводит к дисбалансу вегетативной нервной системы. Чрезмерное симпатическое влияние на сердце способствует нарушениям ритма сердца, что в значительной степени ухудшает прогноз больных ИБС [2–4, 10, 15–17].

В связи с этим для улучшения прогноза течения ИБС у пациентов очень важно изучить влияние антидепрессантов именно на этот патофизиологический механизм. Наиболее удобным для выявления вегетативной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является анализ ВРС, применяемый многими исследователями [25, 27, 28]. В представленной работе мы использовали временной метод анализа ВРС, обладающий высокими прогностической значимостью и воспроизводимостью показателей. Существует прямая связь между выраженностью снижения ВРС и уровнем депрессии [2–4, 10, 15–17]. В исследовании ENRICHD у 311 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и страдающих депрессивным расстройством, отмечено значительное снижение ВРС [28].

Мы наблюдали стабильных больных в отдаленном периоде инфаркта миокарда на протяжении 6 мес. По клинике, анамнезу и сопутствующей терапии различий в группах не отмечалось, что исключило их влияние на параметры ВРС. По данным ХМ ЭКГ мы выявили снижение показателей ВРС, что подтверждает опыт мировой науки. У всех больных ИБС наблюдалось снижение параметров рNN50, SDNN и SDANN в сравнении с нормальными значениями, что говорит о нарушении нервно-вегетативной регуляции в постинфарктном периоде. Снижение рNN50 свидетельствует об уменьшении активности парасимпатического тонуса, SDNN – об уменьшении общей активности ВРС, снижение SDANN отражает активацию симпатического тонуса и подавление парасимпатического влияния. При коморбидности ДР и ИБС отмечается еще большее уменьшение всех параметров ВРС вследствие избыточной симпатикотонии (SDNN, SDANN, SDNN index, rMSSD, рNN50). Низкая ВРС у пациентов в

отдаленном периоде инфаркта миокарда может послужить субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий, повышая риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Таким образом, всем больным ИБС в сочетании с аффективными расстройствами во время ХМ ЭКГ необходимо анализировать не только среднюю частоту сердечных сокращений, наличие нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, но и ВРС для оценки риска смерти.

В литературе представлены результаты ряда клинических исследований по влиянию антидепрессантов на вегетативную дисфункцию (низкую ВРС) у больных ССЗ в сочетании с аффективными расстройствами [3, 4, 11, 29]. Доказана возможность применения антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с целью коррекции вегетативной дисфункции. Так, изучено влияния пароксетина на ВРС у пациентов с депрессией в раннем постинфарктном периоде (n = 20) в сравнении с пациентами без расстройств психики (n = 20). После 28-дневного курса лечения пароксетином отмечено достоверное увеличение показателей ВРС (SDNN, rMSSD) [29]. В ранее проведенном нами исследовании назначение препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин) в дополнение к основной терапии у пациентов с ИБС в сочетании с ДР способствовало повышению параметров ВРС [3].

Важно помнить, что приверженность терапии ИБС, в частности прием  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, благоприятно влияющих на ВРС, зависит от психологического статуса пациента [30], а при сочетании ИБС и ДР больные в большей степени не выполняют предписаний врача.

На сегодняшний день эффективной и безопасной можно считать терапию аффективных расстройств у кардиологических больных антидепрессантами группы агонистов мелатонинергических рецепторов

**Таблица 4.** Вариабельность ритма сердца у больных первой и второй подгрупп через 6 мес. наблюдения  
**Table 4.** Heart rate variability in Subgroups 1 and 2 patients after 6 months

Показатель / Parameter	Первая подгруппа / Subgroup 1, n = 17	Вторая подгруппа / Subgroup 2, n = 28	P
SDNN index, мс / ms (Me [25%; 75%])	43,5 [36; 54,5]	40 [37; 47]	p = 0,5
rMSSD, мс / ms (Me [25%; 75%])	36,5 [28,5; 51]	26,5 [25; 32]	p = 0,02
SDNN, мс / ms (Me [25%; 75%])	100 [87; 133,5]	85,5 [75; 103]	p = 0,07
рNN50, % (Me [25%; 75%])	4,1 [2,5; 8,3]	3,5 [2,7; 4,4]	p = 0,4
SDANN, мс / ms (Me [25%; 75%])	88 [72,5; 114,5]	67,5 [58; 83]	p = 0,03

**Примечание:** рNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами; SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты; SDNN – стандартное отклонение интервала RR; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.

**Note:** рNN50 – percentage of successive RR intervals that differ by more than 50ms; rMSSD – Root mean square of successive RR interval differences; SDANN – Standard deviation of the average NN intervals for each 5min segment of a 24h HRV recording; SDNN – Standard deviation of NN intervals; SDNN index – Mean of the standard deviations of all the NN intervals for each 5 min segment of a 24h HRV recording

MT1, MT2 (агомелатин) [16, 17, 20]. Мы изучили действие агомелатина на один из основных патофизиологических механизмов влияния депрессии на течение ишемической болезни сердца. 6-месячный курс агомелатином привел к повышению временных параметров ВРС, в частности значительному росту SDANN и rMSSD. SDNN стремился к достоверному различию за счет уменьшения общей активности ВРС у депрессивных больных без терапии антидепрессантами. Вероятнее всего, механизмом влияния агомелатина на ВРС является его серотонинергическое действие в течение дня и мелатонинергические эффекты в ночное время, что приводит к восстановлению координированной работы нарушенных при ДР циркадных ритмов и снижению симпатикотонии. Таким образом, назначение агомелатина в дополнение к базисной терапии ИБС приводит к балансу вегетативной нервной системы за счет снижения симпатического тонуса (повышение показателя SDANN) и активации парасимпатического тонуса (повышение показателя rMSSD), что позволяет снизить риск развития желудочковых аритмий и смерти.

### Заключение

У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное снижение показателей ВРС, что говорит о вегетативной дисфункции и ухудшает про-

гноз больных с сердечно-сосудистой патологией. Своевременное выявление вегетативного дисбаланса у больных ИБС и депрессией требует контроля ВРС в динамике и назначения антидепрессантов с доказанным благоприятным вегето-регулирующим действием.

Лечение депрессивного расстройства современным антидепрессантом агомелатином у пациентов с ИБС позволяет корректировать ВРС, что можно использовать для контроля вегетативной дисфункции и тем самым снижения риска развития жизнеугрожающих аритмий.

### Конфликт интересов

Т.Г. Нонка заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Лебедева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Репин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР АААА-А15-11512 3110026-3 от 31.12.2015 «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты».

### Информация об авторах

*Нонка Татьяна Геннадьевна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

*Лебедева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; старший научный сотрудник отделения аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6117-6454

*Репин Алексей Николаевич*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

### Author Information Form

*Nonka Tatyana G.*, Ph.D., a researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7913-3732

*Lebedeva Elena V.*, Ph.D., a researcher at the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; senior researcher at the Department of Affective States, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6117-6454

*Repin Aleksey N.*, Ph.D., the Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7123-0645

## Вклад авторов в статью

*HTG* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*LEB* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*RAN* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

## Author Contribution Statement

*NTG* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*LEV* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*RAN* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular Psychiatry* 2020; 25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.
- Погосова Г.В. Депрессия – фактор развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска. *Кардиология*. 2012; 52 (12): 4-11.
- Нонка Т.Г. Клиническое течение ишемической болезни сердца, вариабельность ритма сердца, структурные изменения головного мозга у больных с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с депрессией. Диссертация канд.мед. наук. Томск: ГУ "Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН"; 2011г.
- Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишневa Е.В., Счастнyй Е.Д., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А. Современная психокардиология. Томск: Издательство ООО Интегральный переплет; 2019 с. 160. ISBN: 978-5-6041467-1-2.
- ВОЗ. Информационный бюллетень. Депрессия. Давай поговорим. Электронный научный журнал. "Социальные аспекты здоровья населения". 2017; 54 (2).
- Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular Psychiatry*; 2020; 25 (7): 1477-1486. doi: 10.1038/s41380-019-0395-3.
- Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28 (1): 24-37. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.001.
- Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А., Солдатова А.М., Сапожникова А.Д., Енина Т.Н.. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2019; 59 (1): 5-11. doi:10.18087/cardio.2019.1.10211.
- Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2003; 5:195-198.
- Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. 640 с. ISBN: 978-5-9986-0221-4.
- Лебедева Е.В., Счастнyй Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 85-93. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.
- Spurgeon L., James G., Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. *Psychol Health Med*. 2016; 21 (5): 632-8. doi: 10.1080/13548506.2015.1074711.
- Arat S., de Cock D., Moons P., Vandenberghе J., Westhovens R. Modifiable correlates of illness perceptions in adults with chronic somatic conditions: A systematic review. *Res Nurs Health*. 2018; 41 (2): 173-84. doi:10.1002/nur.21852.
- Palacios J., Khondoker M., Mann A., Tylee A., Hotopf M. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: Associations with measures of disability and impact on 3-year health care costs. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 1-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.10.015.
- Дробижев М.Ю., Сердюк О.В., Овчинников А.А., Кикта С.В., Ретюнский К.Ю. Патогенетический и фармакологический подход при выборе антидепрессантов. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24 (2): 86-91.
- Дробижев М. Ю., Овчинников А. А., Кикта С. В. Механизмы действия антидепрессантов и патогенез психических расстройств. В чем соответствия? Социальная и клиническая психиатрия. 2017; 27 (3): 94-101.
- Стаценко М. Е., Тыщенко И. А. Патогенез и возможности терапии коморбидной депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца: взгляд кардиолога. *Лекарственный вестник*. 2018; 12 (1): 28-34.
- Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2006; 1: 51-57.
- Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш., Баранова А.А., Тришина В.В., Голубев Ю.Ю., Кружалов А.Н. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 22 (1): 128-135. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-128-135.
- Медведев В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2010; 03: 17-22.
- Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017; 13 (1): 116-123. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123
- Гайфуллина Р., Ким З., Стрельцова Л., Мустафина Э., Хаятова З., Павлова М. Вальдоксан в комплексном лечении больных ИБС. *Врач*. 2012; 9: 78-82.
- Михайловичева А.И., Янушко П.С. Возможности

применения агонелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2014; 4 (4). ISSN 2224-6150

24. 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 им. П.Б. Ганнушкина. 2012; 6: 8-13.

25. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Солдатенко М.В. Влияние агонелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33 (3): 36-45. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45

26. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995. Vol. 7. P. 1936-1943. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.

27. Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г. Типы адаптации вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией: клинко - эхокардиографические корреляции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (4): 6-13. doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13

28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., Veith R.C., Carney R.M., Burg M.M., Kaufmann P.G., Shuster J., Mellman T., Blumenthal J.A., Krishnan R., Jaffe A.S.; ENRICH Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *ENRICH trial Arch. Gen. Psychiatry*. 2005; 62: 792-798. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.792.

29. Трофимова О.В., Точилев В.А., Болдуева С.А. Лечение паксилон (пароксетином) тревожных депрессий у больных в раннем постинфарктном периоде. *Лечащий врач*. 2003; 7: 76-78.

30. Помешкина С.А., Беззубова В.А., Солодухин А.В., Серый А.В., Ардашова Н.Ю. Связь приверженности к терапии с показателями психологического статуса пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Доктор.Ру*. 2017; 5 (134): 36-41.

## REFERENCES

1. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular Psychiatry* 2020; 25(7):1477-1486. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.

2. Pogosova G.V. Depression - a Risk Factor for Coronary Heart Disease and a Predictor of Coronary Death: 10 Years of Scientific Research. *Cardiology*. 2012; 52 (12): 4-11. (In Russian)

3. Nonka T.G. The clinical course of coronary heart disease, heart rate variability, structural changes in the brain in patients with myocardial infarction in combination with depression [dissertation]. Tomsk: State Institution "Research Institute of Cardiology of the Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences"; 2011g. (In Russian)

4. Lebedeva E.V., Nonka T.G., Repin A.N., Shishneva E.V., Schastnyj E.D., Simutkin G.G., Levchuk L.A. Modern psychocardiology. Tomsk: Publishing house LLC Integral binding; 2019. 160 p. (In Russian) ISBN: 978-5-6041467-1-2.

5. WHO. News bulletin. Depression. Let's talk. Electronic scientific journal. "Social aspects of population health". 2017; 54 (2). (In Russian)

6. Khandaker G.M., Zuber V., Rees J.M.B., Carvalho L., Mason A.M., Foley C.N., Gkatzionis A., Jones P.B., Burgess S. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular Psychiatry*; 2020; 25 (7): 1477-1486. doi: 10.1038/s41380-019-0395-3.

7. Patel H., Mazur W., Williams K.A. Sr, Kalra D.K. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28 (1): 24-37. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.001.

8. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Fisher Y.A., Soldatova A.M., Sapozhnikova A.D., Enina T.N. Effect of depressive symptoms on the risk of death from all causes in patients with chronic heart failure who underwent cardiac resynchronization therapy. *Cardiology*. 2019; 59 (1): 5-11. (In Russian) doi:10.18087/cardio.2019.1.10211.

9. Kornetov N.A., Lebedeva E.V. Depressive disorders in patients after myocardial infarction. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2003; 5: 195-198. (In Russian)

10. Smulevich A.B. Depression in mental and somatic

disease. 4nd ed. Moscow: Medical Information Agency; 2015. 640 p. (In Russian) ISBN: 978-5-9986-0221-4.

11. Lebedeva E.V., Schastny E.D., Simutkin G.G., Repin A.N., Nonka T.G. Clinical characteristics of affective disorders and the effectiveness of antidepressant therapy in patients with chronic coronary heart disease. *Bulletin of Siberian medicine*. 2018; 17 (4): 85-93. (In Russian) doi:10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.

12. Spurgeon L., James G., Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. *Psychol Health Med*. 2016; 21 (5): 632-8. doi: 10.1080/13548506.2015.1074711.

13. Arat S., de Cock D., Moons P., Vandenberghe J., Westhovens R. Modifiable correlates of illness perceptions in adults with chronic somatic conditions: A systematic review. *Res Nurs Health*. 2018; 41 (2): 173-84. doi:10.1002/nur.21852.

14. Palacios J., Khondoker M., Mann A., Tylee A., Hotop M. Depression and anxiety symptom trajectories in coronary heart disease: Associations with measures of disability and impact on 3-year health care costs. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 1-8. doi: 10.1016/j.jpsy-chores.2017.10.015.

15. Drobyzhev M.Yu., Serdyuk O.V., Ovchinnikov A.A., Kikta S.V., Retyunsky K.Yu. Pathogenetic and pharmacological approach when choosing antidepressants. *Social and clinical psychiatry*. 2014; 24 (2): 86-91. (In Russian)

16. Drobyzhev M. Yu., Ovchinnikov A. A., Kikta S. V. Mechanisms of action of antidepressants and the pathogenesis of mental disorders. What are the matches? *Social and clinical psychiatry*. 2017; 27 (3): 94-101. (In Russian)

17. Statsenko M. E., Tyshenko I. A. Pathogenesis and treatment options for comorbid depression in patients with coronary heart disease: a view of a cardiologist. *Medicinal Bulletin*. 2018; 12 (1): 28-34. (In Russian)

18. Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. Pharmacotherapy for depression in cardiac patients. *Difficult patient*. 2006; 1: 51-57. (In Russian)

19. Baranov A.P., Strutinsky A.V., Oinotkinova O.Sh., Baranova A.A., Trishina V.V., Golubev Yu.Yu., Kruzhalov A.N. Treatment options for anxiety and depressive disorders in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*.

2017; 22 (1): 128-135. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2017-1-128-135.

20. Medvedev V.E. Prospects for the use of melatonergic drugs in the treatment of depression in patients with cardiovascular disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy them. P. B. Gannushkina.* 2010; 03: 17-22. (In Russian)

21. Shimohina N.Y., Petrova M.M., Savchenko A.A., Chernyaeva M.S. Agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13 (1): 116-123. (In Russian) doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123

22. Gayfullina R., Kim Z., Streltsova L., Mustafina E., Khayatova Z., Pavlova M. Valdoxan in the complex treatment of patients with coronary artery disease. *Doctor.* 2012; 9: 78-82 (In Russian)

23. Mikhailovich A.I., Yanushko P.S. Possibilities of using agomelatine in the treatment of anxiety-depressive disorders in patients with unstable angina pectoris. *Bulletin of medical Internet conferences.* 2014; 4 (4). (In Russian) ISSN 2224-6150

24. Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. 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 them. P. B. Gannushkina.* 2012; 6: 8-13. (In Russian)

25. Poponina T.M., Gunderina K.I., Poponina Y.S., Soldatenko M.V. The effect of agomelatine on heart rate variability in patients with anxiety-depressive disorders who suffered acute coronary syndrome. *The Siberian Medical*

*Journal.* 2018; 33 (3): 36-45. (In Russian) doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45

26. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Schneider W.J., Stein P.K. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995. Vol. 7. P. 1936-1943. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.

27. Sumin A.N., Shushunova O.V., Arhipov O.G. Autonomic nervous system adaptations in patients with arterial hypertension and their correlations with clinical and echocardiographic parameters. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (4): 6-13. (In Russian) doi: org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-6-13

28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., Veith R.C., Carney R.M., Burg M.M., Kaufmann P.G., Shuster J., Mellman T., Blumenthal J.A., Krishnan R., Jaffe A.S.; ENRICH Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *ENRICH trial Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62: 792-798. doi: 10.1001/archpsyc.62.7.792.

29. Trofimova O.V., Tochilov V.A., Baldueva S.A. Paxil (paroxetine) treatment for anxious depression in patients with an early post-infarction period. *Attending doctor.* 2003; 7: 76-78. (In Russian)

30. Pomeskina S. A., Bezzubova V.A., Solodukhin A. V., Sery A. V., Ardashova N. Yu. Linkages between Compliance and Mental Status in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Doctor.Ru.* 2017; 5 (134): 36-41. (In Russian)

---

**Для цитирования:** Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Особенности variability ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами. Влияние агомелатина на variability ритма сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(1): 40-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49

**To cite:** Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Effects of agomelatine on heart rate variability in patients with coronary artery disease and depression. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(1): 40-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-40-49

---