

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И.
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ С ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10005

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, тревога, депрессия, анксиолитики, антидепрессанты.

Ссылка для цитирования: Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И. Эффективность комбинированной с психотропными препаратами антигипертензивной фармакотерапии у больных с артериальной гипертонией и аффективными расстройствами. Кардиология. 2017;57(7):43–51.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить влияние изолированной и комбинированной с анксиолитиком или антидепрессантом антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели суточного профиля артериального давления (АД), выраженность аффективных расстройств и качество жизни (КЖ) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ) и тревожным или депрессивным расстройствами. *Материал и методы.* Обследовали 140 пациентов (возраст $48,6 \pm 5,9$ года, 72 женщины) и рандомизированы на 2 группы. Каждая группа в течение года последовательно получала два варианта фармакотерапии продолжительностью по 6 мес каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом психотропного препарата – ПП (анксиолитика для лиц с тревожным расстройством и антидепрессанта для лиц с депрессивным расстройством) – АГТ+ПП. Пациенты 1-й группы в первые 6 мес получали АГТ, в последующие – АГТ+ПП, пациенты 2-й группы – в обратной последовательности. В каждой группе выделены подгруппы лиц с преобладанием тревоги (1-Т, 2-Т) и с преобладанием депрессии (1-Д, 2-Д). В конце каждого полугодия в подгруппах 1-Т против 2-Т и 1-Д против 2-Д сопоставляли показатели суточного мониторирования АД, выраженность аффективных расстройств и КЖ. Кроме того, те же сопоставления проводили для каждой подгруппы в конце первого и второго этапов лечения. *Результаты.* Стартовое назначение комбинированной АГТ обеспечивало более быстрое достижение более низких значений среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД, более низкие показатели вариабельности АД, у пациентов с коморбидной депрессией – снижение величины и скорости утреннего прироста систолического и диастолического АД. Только комбинированная АГТ продемонстрировала адекватную редукцию аффективных расстройств. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес приводили к значительному улучшению КЖ, однако комбинированная АГТ обеспечивала достоверно лучшие показатели. *Заключение.* Эффективность комбинированной с анксиолитиком или антидепрессантом АГТ у лиц с АГ и тревожным или депрессивным расстройствами выше по сравнению с изолированной АГТ.

Kovalev D. V., Skibitsky V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I.
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY COMBINED WITH PSYCHOTROPIC DRUGS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND AFFECTIVE DISORDERS

Keywords: arterial hypertension; 24-hour blood pressure monitoring; anxiety; depression; anxiolytics; antidepressants.

For citation: Kovalev D. V., Skibitsky V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I. Efficacy of Antihypertensive Therapy Combined With Psychotropic Drugs in Patients With Hypertension and Affective Disorders. Kardiologiia. 2017;57(7):43–51.

SUMMARY

Aim. To compare effects of isolated antihypertensive therapy (AHT) and AHT combined with anxiolytic and antidepressant on parameters of 24-hour blood pressure (BP) profile, severity of affective disorders, and quality of life (QL) in patients with uncontrolled arterial hypertension (AH) and anxiety or depressive disorders. *Material and methods.* We randomized 140 patients (age 48.6 ± 5.9 year, 72 women) into 2 groups. During 1 year patients of each group received 2 variants of pharmacotherapy: isolated AHT and AHT combined with psychotropic medication (PM) – anxiolytic for persons with anxiety disorder and antidepressant for persons with depressive disorder (AHT+PM). Patients of group I received AHT for first 6 months and AHT+PM for remaining 6 months. Group II patients started with AHT+PM and after 6 months switched to AHT. In each group we selected subgroups of patients with prevailing anxiety (I-A, II-A) and prevailing depression (I-D, II-D). In the end of each 6 months period we compared parameters of 24-hour BP monitoring, severity of affective disorders, and QL in subgroups IA vs. II-A and ID vs. IID. Same comparisons were done for each sub-

group in the end of the first and second stages of treatment. *Results.* Starting with combination AHT provided more rapid achievement of low values of average diurnal and nocturnal systolic (S) and diastolic (D) BP, lower parameters of BP variability. In patients with comorbid depression it led to lowering of magnitude and velocity of morning increment of SBP and DBP. Only combination AHT demonstrated adequate reduction of affective disorders. Both combination and isolated AHT in 6 months resulted in significant improvement of QL, however combination AHT provided significantly better estimates of QL. *Conclusion.* In patients with AH and anxiety or depressive disorders effectiveness of AHT combined with anxiolytic or antidepressant was higher compared with isolated AHT.

В последние десятилетия артериальная гипертензия (АГ) неизменно остается одной из актуальнейших проблем кардиологии и медицины вообще. Пристальное внимание к проблеме АГ обусловлено ее высокой распространенностью и большой социальной значимостью: вклад АГ в смертность населения Российской Федерации достигает 35,5% [1, 2], осложнениями АГ обусловлен высокий процент инвалидизации населения, в том числе трудоспособного [3, 4]. Поэтому проблема адекватного лечения АГ является безусловно актуальной, ей посвящено большое количество исследований, в том числе крупных многоцентровых и международных. К настоящему времени определены основные группы антигипертензивных препаратов, разработаны обязательные к исполнению стандарты лечения больных с АГ. Вместе с тем принцип индивидуализации лечения больного не отменен и подразумевает прежде всего учет конкретной клинической ситуации, обусловленной особенностями течения болезни и наличием сопутствующей патологии.

В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, стандартах различного уровня в основном упоминаются ситуации, связанные с наличием сопутствующих соматических заболеваний, которые так или иначе влияют на лечение АГ. Однако такие состояния, как, например, тревога или/и депрессия, как правило, не представлены в рекомендациях. В то же время распространенность данных аффективных расстройств в настоящее время очень велика и продолжает непрерывно возрастать [5–7]. Так, по данным ВОЗ, депрессия является одним из распространенных психических расстройств; в мире депрессией страдают 350 млн человек, а к 2020 г. депрессивные расстройства станут ведущей причиной смертности и инвалидности, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [8]. По данным исследования ЭССЕ–РФ, в Российской Федерации распространенность повышенного уровня тревоги составляет 46,3%, депрессии – 25,6% [9]. В силу высокой распространенности АГ, с одной стороны, и аффективных расстройств, с другой, можно полагать, что коморбидные АГ тревожные или/и депрессивные расстройства достаточно часты. Действительно, по результатам отечественного многоцентрового исследования КООРДИНАТА, клинически значимая тревожная симптоматика имела у 33%, депрессивная – у 30% больных АГ [10]. Коморбидные АГ тре-

возно-депрессивные расстройства не могут не влиять на особенности тактики ведения больных АГ, и необходимость их своевременной коррекции убедительно показана авторитетными учеными [11]. В то же время целенаправленных крупных исследований по оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у данного контингента пациентов проведено недостаточно. Результаты проведенных исследований по данной проблеме неоднозначны и зачастую противоречивы. В частности, недостаточно изучено влияние комбинации антигипертензивных и психотропных препаратов на показатели суточного профиля артериального давления (АД), качества жизни (КЖ) пациентов.

Учитывая изложенное, мы провели проспективное сравнительное открытое рандомизированное перекрестное исследование по оценке влияния комбинированной АГТ (с анксиолитиком или антидепрессантом) по сравнению с изолированной АГТ на показатели суточного профиля АД, выраженность аффективных расстройств и КЖ пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 140 пациентов (средний возраст $48,6 \pm 5,9$ года, 72 женщины, 68 мужчин) с неконтролируемой АГ (НКАГ) 1–2-й степени и симптоматикой тревоги и/или депрессии, которые были рандомизированы на 2 группы по 70 человек: 1-я ($47,9 \pm 4,9$ года, 37 женщин, 33 мужчины) и 2-я группа ($49,3 \pm 5,5$ года, 35 женщин, 35 мужчин). Обе группы достоверно не различались по доле больных с поражением органов-мишеней и риску сердечно-сосудистых осложнений. Каждая группа в течение года последовательно получала 2 варианта лечения продолжительностью по 6 мес каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом психотропного препарата (ПП) – антидепрессанта или анксиолитика (АГТ+ПП). Пациенты 1-й группы вначале в течение 6 мес получали АГТ, затем в последующие 6 мес – АГТ+ПП, пациенты 2-й группы – наоборот, сначала АГТ+ПП, затем – изолированную АГТ. Перекрестный характер исследования позволял сравнивать не только группы между собой в конце 1-го и 2-го этапов лечения, но и результаты терапии в каждой группе в конце 1-го и 2-го этапов, что давало возможность увеличить достоверность выводов.

На 1-м визите констатировали наличие у обследуемого НКАГ 1–2-й степени, тревожного или/и депрессивного расстройства (с использованием клинического интервью больного, в соответствии с критериями МКБ-10). К пациентам с НКАГ относили лиц, у которых вследствие различных причин (обследуемый не лечился или лечился неадекватно) не было достигнуто целевое АД [12]. Кроме того, проводили клиническое и необходимое инструментальное обследование для исключения состояний, являвшихся критериями исключения: вторичная АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 мес до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (NYHA), тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость в анамнезе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), диуретиков. Все включенные в работу пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время 2-го визита выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), оценку КЖ с использованием опросника «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» [13], анкетирование с использованием психометрических опросников Бека и Спилбергера–Ханина. Затем пациентов рандомизировали в 1-ю или 2-ю группу и начинали лечение. В зависимости от преобладания аффекта тревоги или депрессии в пределах каждой группы выделяли подгруппы пациентов с тревогой и пациентов с депрессией (1-Т и 1-Д, по 35 больных каждая; 2-Т и 2-Д, 34 и 36 пациентов соответственно). Подгруппы одного аффективного расстройства, принадлежащие разным группам, также не различались между собой по возрастно-половому составу, исходному уровню АД, выраженности доминирующих аффективных расстройств, выраженности поражения органов-мишеней и риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

АГТ проводили с применением ингибиторов АПФ фозиноприла или квинаприла в индивидуально эффективной суточной дозе, составляющей 10–20 мг/сут. При сухом кашле или прочих нежелательных явлениях применяли АРА валсартан в индивидуально эффективной суточной дозе 80–320 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавляли диуретик гидрохлоротиазид в дозе 12,5–25 мг/сут.

По результатам клинического интервьюирования, тяжесть депрессии у пациентов соответствовала депрессивному расстройству легкой степени (отвечает критериям легкого депрессивного эпизода – F32.0 по МКБ-10), при котором назначение антидепрессантов не является абсолютно показанным, а в случае их назначения наблю-

дение психиатра не является необходимым [5, 6, 14]. В качестве антидепрессанта использовали препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина флувоксамин в дозе 50–100 мг/сут вечером или пароксетин в дозе 20–30 мг/сут утром. Данные препараты использовались в связи с наибольшей безопасностью (в том числе при передозировке), минимальной кардиотоксичностью, минимумом антихолинергических побочных эффектов, минимальным риском злоупотребления [15].

В подгруппах пациентов с тревогой по результатам применения опросника Спилбергера–Ханина был установлен средний (40–60 баллов) и высокий (60–70 баллов) уровень реактивной и личностной тревожности. Для пациентов этих подгрупп была характерна тревога, не обусловленная какой-либо конкретной внешней ситуацией, без четких фобий. У отдельных больных имелись депрессивная симптоматика и элементы фобической тревожности, но они были значительно менее выраженными и вторичными. Таким образом, состояние пациентов соответствовало категории «F41. Другие тревожные расстройства» по МКБ-10. В качестве средства, уменьшающего аффект тревоги, нами использовался анксиолитик тофизолам. Как атипичное производное бензодиазепина тофизолам оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, снотворным действием, не тормозит, а улучшает когнитивные функции головного мозга [11, 15, 16]. Доза препарата составляла 50–150 мг/сут, в 2 приема (утром и днем), по прерывистой схеме (повторные курсы продолжительностью 4–6 нед, 2–3 курса).

Спустя 10–14 сут от начала первого этапа терапии осуществлялся 3-й визит пациента. Целями его являлись коррекция доз препаратов, учет потенциальных нежелательных явлений при терапии тем или иным лекарственным средством, возможная смена препарата. В конце 1-го и 2-го этапов терапии проводились 4-й и 6-й визиты, которые включали СМАД, определение уровня тревоги или депрессии (в соответствующих подгруппах), оценку КЖ. После 4-го визита пациента схему терапии меняли на альтернативный вариант. Через 10–14 сут после смены терапии при необходимости осуществляли дополнительный – 5-й – визит с той же целью, что и 3-й. Таким образом, основными для получения данных, подвергаемых анализу, являлись 2, 4 и 6-й визиты.

К завершению исследования из него выбыли 10 пациентов. Сведения о количестве выбывших больных и причинах выбытия представлены в табл. 1. Примечательно, что на этапах изолированной АГТ из исследования выбыли 8 пациентов, а на этапах АГТ+ПП – только 2, при этом причины выбытия на этапе АГТ в целом гораздо весомее, так как были сопряжены со значительным ухудшени-

Таблица 1. Сведения о пациентах, выбывших из исследования на различных его этапах

Под-группа	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	Итого
1-Т	n=35	ТИА-2 Усиление тревоги – 1	–	n=32
1-Д	n=35	Нежелание – 1 Усиление депрессии – 1	Отказ от приема антидепрессантов – 1	n=32
2-Т	n=34	–	ТИА-2	n=32
2-Д	n=36	Смена места жительства – 1	Рецидив депрессии – 1	n=34

Волнистой линией выделены ячейки, соответствующие АГТ+ПП. ТИА – транзиторная ишемическая атака. АГТ – антигипертензивная терапия; ПП – психотропные препараты.

ем состояния пациентов. При этом выбытие пациентов вряд ли было обусловлено продолжительностью исследования: из 1-й группы на первом этапе АГТ выбыли 5 человек, а на последующем 6-месячном этапе АГТ+ПП – всего 1, тогда как из 2-й группы на первом этапе АГТ+ПП выбыл 1 пациент, а на последующем этапе АГТ (казалось бы, уже отлаженной) без психотропных препаратов – 3 пациентов. Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению частоты выбытия пациентов по причине ухудшения соматического и психического состояния на этапе изолированной АГТ, хотя эти различия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$; критерий χ^2). В результате к окончанию исследования под наблюдением оставались 130 пациентов, их распределение по подгруппам также приведено в табл. 1. Поскольку для анализа динамики изучаемых показателей в ходе этапов терапии использовали статистику связанных групп (число пациентов в группе изменяться не должно), мы исключи-

Таблица 2. Динамика АД в подгруппах пациентов с преобладанием тревоги 1-Т (n=32) и 2-Т (n=32) в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт. ст.

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
САДд	152±16 149±14	134±14** 126±12***#	125±13*** 127±13***
ДАДд	102±10 101±10	88±9*** 83±7***#	82±9*** 83±8***
САДн	135±12 136±13	124±11* 122±12**	120±11** 118±12***
ДАДн	83±9 84±9	75±9* 72±9**	71±9** 70±9***

Здесь и в табл. 4: в верхней части ячейки – значения показателей для подгруппы 1-Т, в нижней – 2-Т. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$; # – $p < 0,05$ для различий показателей в группах 1-Т и 2-Т на данном этапе лечения. Здесь и далее: САДд – среднее систолическое АД в активный период; ДАДд – среднее диастолическое АД в активный период; САДн – среднее систолическое АД в ночное время; ДАДн – среднее диастолическое АД в ночное время.

ли выбывших пациентов и из начального рассмотрения. Оказалось, что выбытие 2–3 пациентов из каждой подгруппы не изменило отсутствия достоверных отличий между подгруппами как по возрастно-половому составу, так и по исходным параметрам, которые могут влиять на результат исследования. Поэтому дальнейший анализ касается только пациентов, завершивших исследование.

Распределение анализируемых параметров проверяли на соответствие нормальному при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая нормальное распределение изучаемых величин в подгруппах, достаточно (n>30) численность подгрупп, применяли методы параметрической статистики. Межподгрупповые различия на каждом этапе оценивали при помощи критерия t Стьюдента для несвязанных выборок. Достоверность различий изучаемых параметров в подгруппах на разных этапах исследования в динамике оценивали при помощи критерия t Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони на множественность сравнений [17, 18]. Использовали двусторонние варианты указанных критериев. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Изучаемые параметры в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое выборки, SD – стандартное отклонение. Обработка результатов исследования осуществлена с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Объективизация собственно антигипертензивного эффекта сравниваемых вариантов лечения проводилась при помощи СМАД. Среднедневные и средненочные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в подгруппах пациентов с тревогой и депрессией на этапах терапии приведены в табл. 2 и 3. Достоверное снижение среднего САД и ДАД за активный период и ночное время произошло во всех подгруппах к кон-

Таблица 3. Динамика АД в подгруппах пациентов с преобладанием депрессии 1-Д (n=32) и 2-Д (n=34) в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт. ст.

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
САДд	150±15 147±13	133±13** 125±13***	126±12** 126±13***
ДАДд	100±10 99±10	87±8*** 82±8***	83±9*** 84±8***
САДн	135±14 134±12	121±12** 121±13*	122±13* 119±12**
ДАДн	84±10 83±10	72±8** 71±9**	72±10** 69±9***

Здесь и в табл. 5: в верхней части ячейки – значения показателей для подгруппы 1-Д, в нижней – 2-Д. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,0001$; # – $p < 0,05$ для различий показателей в группах 1-Д и 2-Д на данном этапе лечения.

цу первого этапа лечения независимо от его вида (АГТ или АГТ+ПП) и сохранялось на втором этапе терапии. Однако следует отметить, что при анализе межгрупповых различий в конце первого этапа терапии в подгруппах 1-Т и 2-Д выявлено более низкое ($p < 0,05$) среднеедневное САД и ДАД по сравнению с таковыми в подгруппах 1-Т и 1-Д. К концу второго этапа исследования эти различия исчезали. Таким образом, можно сделать вывод о том, что стартовая комбинация антигипертензивных средств с ПП обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД.

Немаловажным показателем, характеризующим суточный профиль АД, является вариабельность (Var) АД [19, 20]. Установлено, что увеличенная Var АД ассоциирована с повышенной вероятностью развития гипертрофии левого желудочка, коррелирует с тяжестью ретинопатии и уровнем креатинина в сыворотке крови [21]. Значения параметров вариабельности САД и ДАД в исследуемых подгруппах пациентов в процессе терапии приведены в табл. 4 и 5.

Исходные значения Var АД у большинства пациентов были повышены (в несколько большей степени у пациентов с преобладанием тревоги; $p > 0,05$) или находились у верхней границы нормы. Увеличенная Var АД, его нестабильность, по нашему мнению, могут быть обусловлены расстройствами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, гиперсимпатикотонией, положительными и/или хронотропными влияниями на миокард, сопутствующими тревогой (в большей степени) и депрессии.

Динамика Var АД в подгруппах пациентов с тревогой и депрессией в ходе этапов терапии сходна. Так, в подгруппах 1-Т и 1-Д на фоне изолированной АГТ отмечалась тенденция к снижению показателей Var АД, не достигающему, однако, статистической значимости. Наоборот, в подгруппах 2-Т и 2-Д на фоне комбиниро-

ванной АГТ зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей вариабельности, что свидетельствует о благоприятном влиянии применяемых психотропных препаратов на вегетативное обеспечение тонуса артериол и механизмы регуляции АД. При этом предпочтительность комбинированной АГТ перед изолированной подтверждается статистически значимыми ($p < 0,01$) межподгрупповыми различиями вариабельности всех 4 показателей в пользу подгрупп 2-Т и 2-Д. На втором этапе терапии уже в подгруппах 1-Т и 1-Д происходит резкое снижение показателей вариабельности, их значения уравниваются с таковыми в подгруппах 2-Т и 2-Д, которые в основном продолжают снижаться. Таким образом, включение исследуемых психотропных препаратов в состав комбинированной АГТ у пациентов с АГ и сопутствующими тревогой или депрессией приводит к более выраженному снижению показателей Var АД, что имеет благоприятное прогностическое значение. Следует отметить, что более выраженное позитивное изменение некоторых параметров СМАД, ассоциированное с включением в состав комбинированной АГТ антидепрессанта эсциталопрама пациентам с НКАГ и тревожно-депрессивными расстройствами, было продемонстрировано и в других исследованиях [22].

Весьма важными показателями суточного профиля АД являются также характеристики утреннего прироста (УП) САД и ДАД: величина и скорость [4]. Поскольку величина УП АД зависит от суточного индекса АД (тем больше, чем больше степень ночного снижения АД [20]), не вполне информативно было бы рассчитывать данные показатели как средние по группе и оценивать их динамику. Более корректными являются расчет доли пациентов с патологическими показателями УП АД (хотя бы одним из двух приведенных) отдельно для САД и ДАД и оценка динамики этой доли в ходе терапии. В подгруппе 1-Д в ходе последовательного использования АГТ и АГТ+ПП происходит монотонное снижение доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом

Таблица 4. Динамика Var АД в подгруппах пациентов с преобладанием тревоги 1-Т (n=32) и 2-Т (n=32) в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт. ст.

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
Var САДд	15,8±3,1 15,5±3,0	14,2±2,9 12,0±2,4***	10,7±2,6*** 11,1±2,5***
Var ДАДд	13,8±3,0 13,7±2,9	12,1±3,1 9,3±2,8***	8,0±2,7*** 8,4±2,6***
Var САДн	14,9±3,2 15,0±3,0	13,1±3,0 10,1±2,9****	10,2±3,3*** 9,8±2,8***
Var ДАДн	11,5±2,9 11,7±3,2	10,2±2,7 7,8±2,5***	7,5±2,4*** 8,0±2,8**

* – $p < 0,01$ для различий показателей в группах 1-Т и 2-Т на данном этапе лечения. Здесь и далее: Var САДд – вариабельность систолического АД в активный период; Var ДАДд – вариабельность диастолического АД в активный период; Var САДн – вариабельность систолического АД в ночное время; Var ДАДн – вариабельность диастолического АД в ночное время.

Таблица 5. Динамика Var АД в подгруппах пациентов с преобладанием депрессии 1-Д (n=32) и 2-Д (n=34) в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт. ст.

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес
Var САДд	15,3±3,0 15,1±3,1	13,9±2,9 11,3±2,6****	10,0±2,8*** 10,8±2,9***
Var ДАДд	13,1±2,9 13,0±2,9	11,9±2,8 9,0±2,8***	8,0±2,6*** 8,3±2,5***
Var САДн	14,5±3,3 14,4±3,2	12,9±3,0 9,6±2,7*****	8,9±2,6*** 9,1±2,6***
Var ДАДн	11,1±2,7 11,0±2,8	9,9±2,8 7,3±2,6****	6,9±2,3*** 7,0±2,5***

*,** – $p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно для различий между значениями показателей в группах 1-Д и 2-Д на данном этапе лечения.

этапе небольшое, статистически незначимое, а на втором этапе – существенное ($p < 0,01$ по отношению к исходному для САД и ДАД). В подгруппе 2-Д наблюдается немонотонная динамика доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом этапе (АГТ+ПП) – резкое снижение доли ($p < 0,01$ для САД и ДАД), а на втором этапе (после отмены психотропных препаратов) – тенденция ($p > 0,05$) к увеличению доли пациентов. При этом доля лиц с патологией УП САД и ДАД на втором этапе в подгруппе 2-Д все же остается достоверно ($p < 0,05$) более низкой, чем исходно. Доля лиц с патологическими величинами и/или скоростью УП САД и ДАД (отдельно по систолическому и диастолическому АД) в результате стартового применения комбинированной АГТ+ПП снижается настолько стремительно, что в конце первого этапа появляется достоверное ($p < 0,05$) межподгрупповое различие с пациентами, находящимися на изолированной АГТ. В конце второго этапа межподгрупповое различие утрачивает достоверность.

В подгруппах пациентов с тревогой наблюдалась другая картина: в обеих подгруппах отмечалось монотонное снижение доли пациентов с увеличенными значениями величины и/или скорости УП САД и ДАД, приобретающее статистическую значимость лишь к концу второго этапа исследования. Достоверного межподгруппового различия в конце первого этапа не было. По-видимому, указанное различие динамики обусловлено тем, что у большинства пациентов с депрессией отмечались ранние утренние пробуждения (или нарушенный, более поверхностный сон), сопровождавшиеся возрастанием величины и/или скорости УП САД и ДАД. Применение антидепрессантов в составе комбинированной АГТ приводило к улучшению утреннего сна и, видимо, как следствие, нормализации патологических показателей.

Немалый интерес представляет изучение динамики выраженности доминирующих аффективных расстройств у пациентов соответствующих подгрупп в ходе последовательных этапов терапии. На рис. 1 представлена динамика личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности в подгруппах 1-Т и 2-Т. Видно, что достоверных изменений ЛТ не произошло. Это вполне понятно, так как ЛТ – индивидуальная черта личности человека и изменение ее в результате фармакотерапии невозможно [23]. Наоборот, хорошо видна достоверная динамика РТ. На первом этапе лечения в подгруппе 1-Т уровень РТ достоверно не меняется, тогда как в подгруппе 2-Т значимо ($p < 0,001$) снижается на 35,7% (исходно РТ отдельных пациентов соответствовала высокой и очень высокой, после лечения – низкой и средней), при этом появляется межподгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу подгруппы, получавшей АГТ+ПП. На втором этапе РТ у пациентов подгруппы 2-Т вновь возрастает, остава-

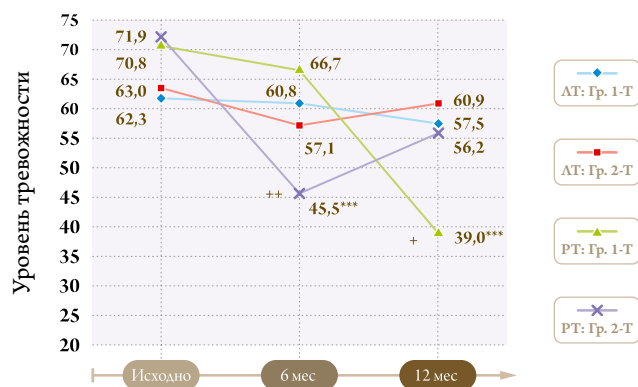


Рис. 1. Динамика ЛТ и РТ по шкале Спилберга-Ханина (баллы) в подгруппах пациентов с тревогой в ходе первого и второго этапов исследования.

Здесь и далее: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – для различий показателей по отношению к их исходному значению; +, ++, +++ – те же значения уровня значимости для межподгрупповых различий на одном и том же этапе лечения (помечено значение, соответствующее «лучшему» результату). ЛТ – личностная тревожность; РТ – реактивная тревожность.

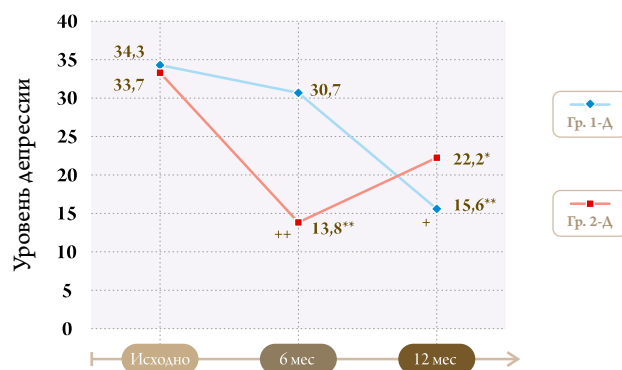


Рис. 2. Динамика уровня депрессии по шкале Бека (баллы) в подгруппах пациентов с депрессией в ходе первого и второго этапов исследования.

ясь в пределах тревожности среднего уровня и сохраняя достоверное ($p < 0,05$) меньшее значение по сравнению с исходным. Напротив, у пациентов подгруппы 1-Т после курса АГТ+ПП РТ снижается на 40,9% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,001$) меньше исходного значения. При этом достоверное ($p < 0,05$) межподгрупповое различие уровня РТ сохраняется, но уже в пользу подгруппы 1-Т. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с АГ и коморбидным тревожным расстройством АГТ, комбинированная с анксиолитиком тофизопамом, предпочтительнее в отношении редукции аффекта тревоги перед изолированной АГТ.

На первом этапе лечения в подгруппе 1-Д уровень депрессии достоверно не меняется, тогда как в под-

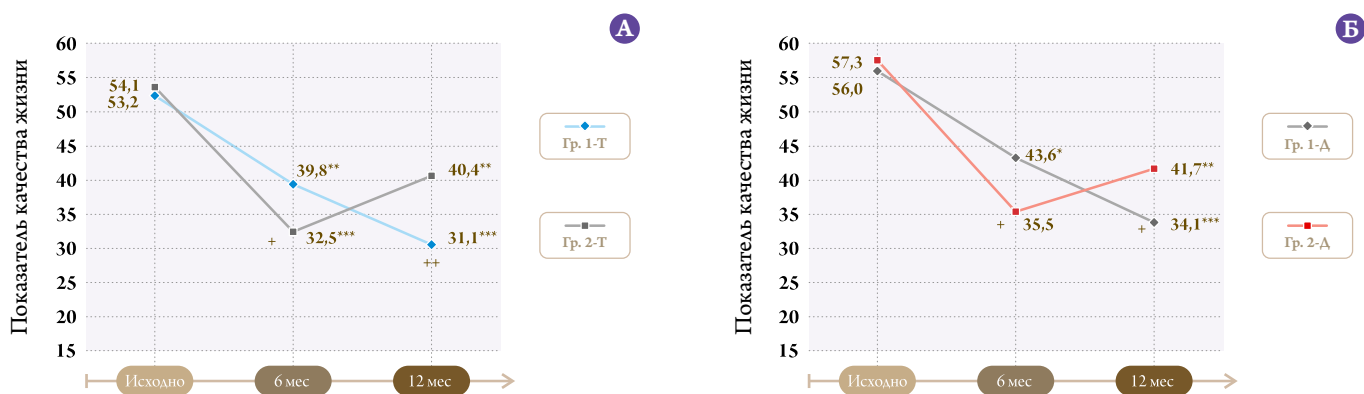


Рис. 3. Динамика КЖ в подгруппах пациентов с тревогой (А) и депрессией (Б).

КЖ – качество жизни.

группе 2-Д достоверно ($p < 0,01$) снижается на 59,1%, при этом возникает межподгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу подгруппы, получавшей АГТ + ПП (рис. 2). На втором этапе у пациентов подгруппы 2-Д после отмены антидепрессанта выраженность депрессии несколько возрастает, по-прежнему оставаясь достоверно ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. Наоборот, у пациентов подгруппы 1-Д после курса АГТ + ПП выраженность депрессии снижается на 49,2% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,01$) меньше исходного значения. При этом достоверно ($p < 0,05$) межподгрупповое различие выраженности депрессии сохраняется, но уже в пользу подгруппы 1-Д. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности в отношении редукции депрессии у пациентов с АГ и коморбидным депрессивным расстройством АГТ, комбинированной с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина флувоксамином или пароксетином, перед изолированной АГТ.

Субъективным, но тем не менее очень важным для больного и врача показателем является КЖ. Это объясняется прежде всего тем, что для каждого пациента важны не только объективные параметры физического состояния, но первостепенное значение имеет ощущение жизненного благополучия как в физическом, так и в психологическом и социальном аспектах. С учетом изложенного была изучена динамика КЖ у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным (рис. 3) (меньшему числу баллов соответствует лучшее КЖ).

Из приведенных диаграмм видно, что динамика КЖ в подгруппах пациентов с тревогой и депрессией на различных этапах исследования сходна. Так, в конце первого этапа достоверное улучшение КЖ отмечалось в обеих подгруппах пациентов с тревогой: в подгруппе 1-Т после АГТ уменьшение показателя качества жизни

(ПКЖ) составило 26,4% ($p < 0,01$), в подгруппе 2-Т после АГТ+ПП – 38,9% ($p < 0,001$), при этом АГТ+ПП обеспечивала достоверно ($p < 0,05$) лучшее КЖ, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в подгруппе 1-Т КЖ продолжало улучшаться (ПКЖ уменьшился еще на 16,1% от исходного уровня), тогда как в подгруппе 2-Т после отмены тофизопама произошло некоторое ухудшение КЖ, связанное в основном с нарастанием РТ (см. рис. 1), хотя ПКЖ по-прежнему достоверно ($p < 0,01$) отличался от исходного в лучшую сторону. Сравнение КЖ между подгруппами в конце второго этапа опять выявило значимые ($p < 0,01$) отличия, но уже в пользу подгруппы 1-Т, пациенты которой получали АГТ+ПП.

Аналогично, по окончании первого этапа исследования улучшение КЖ наблюдалось в обеих подгруппах пациентов с депрессией: в подгруппе 1-Д после АГТ снижение ПКЖ составило 22,1% ($p < 0,05$) от исходного уровня, а в подгруппе 2-Д после АГТ+ПП – 38% ($p < 0,001$), при этом АГТ+ПП обеспечивала достоверно ($p < 0,05$) более высокое КЖ, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в подгруппе 1-Д КЖ продолжало улучшаться в связи со статистически значимой редукцией выраженности депрессии (ПКЖ уменьшился еще на 17% от исходного), тогда как в подгруппе 2-Д после отмены антидепрессантов наблюдалось некоторое ухудшение КЖ, обусловленное в основном возвратом депрессивной симптоматики (см. рис. 3), хотя ПКЖ по-прежнему был достоверно ($p < 0,01$) лучше исходного. Теперь уже в подгруппе 1-Д на фоне АГТ+ПП КЖ было статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в подгруппе 2-Д, получавшей изолированную АГТ.

Заключение

Назначение пациентам с артериальной гипертензией и коморбидными аффективными расстройствами (тревогой или депрессией) комбинированной антигипертензивной терапии, включающей традиционное антигипер-

тензивное средство в индивидуально подобранной дозе и анксиолитик тофизолам (для пациентов с тревожным расстройством) или антидепрессанты флувоксамин или пароксетин (для пациентов с депрессивным расстройством), является предпочтительным по сравнению с изолированной антигипертензивной терапией. Хотя и комбинированная, и изолированная антигипертензивная терапия обеспечивали адекватное снижение артериального давления на всех этапах исследования, стартовое назначение комбинированной антигипертензивной терапии приводило к более быстрому (уже на первом этапе) достижению достоверно более низких значений среднедневного систолического и диастолического артериального давления. На фоне стартовой комбинированной антигипертензивной терапии регистрировались более низкие показатели вариабельности артериального давления. У пациентов с коморбидной депрессией ком-

бинированная антигипертензивная терапия позволила добиться снижения величины и скорости утреннего прироста систолического и диастолического артериального давления. Только комбинированная антигипертензивная терапия обеспечивала адекватную редукцию аффективных расстройств, причем при стартовом ее назначении достоверно более низкие по сравнению с исходными уровни тревоги и депрессии сохранялись даже через полгода после окончания приема психотропных препаратов. И комбинированная, и изолированная антигипертензивная терапия через 6 мес приводили к статистически значимому улучшению качества жизни больных, но при этом 6-месячное использование комбинированной антигипертензивной терапии обеспечивало достоверно лучшие показатели (по сравнению с изолированной антигипертензивной терапией) независимо от очередности назначения.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

Скибицкий В. В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии.

Кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС

Ковалев Д. В. – к.м.н., доцент кафедры.

Курзанов А. Н. – д.м.н., проф., проф. кафедры.

Пономарева А. И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

E-mail: dvkovalev@mail.ru

Information about the author:

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Dmitry V. Kovalev – PhD.

E-mail: dvkovalev@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of risk factors of development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with an arterial hypertension. *Cardiology* 2014;10:4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014;10:4–12).
2. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;10(6):5–10. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):5–10).
3. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Epidemiya of cardiovascular diseases can be stopped prevention strengthening. *Preventive medicine* 2009;6:3–7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина* 2009;6:3–7).
4. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseyev V.S. Arterial hypertension: Keys to diagnostics and treatment. М.: GEOTAR-Media, 2009; 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия: Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 864 с.).
5. Smulevich A.B. Depressions in the general medicine. М.: МИА, 2010; 256 p. Russian (Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010; 256 с.).
6. Evsegneevev R.A. Psychiatry in the general medical practice: The management for doctors. М.: МИА, 2010; 592 p. Russian (Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. М.: МИА, 2010; 592 с.).
7. Smulevich A. B. Mental disorders in clinical practice. М: Medpress inform 2011; 720 p. Russian (Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М: Медпресс информ 2011; 720 с.).
8. WHO. Depression. Fact sheet N° 369. October 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/>
9. Shalnova S. A., Evstifeeva S. E., Deev A. D. et al. Anxiety and depression prevalence in different regions of Russian Federation and its associations with social-demographic factors (research ESSE-RF). *Terapevticheskiy arkhiv* 2014;12:52–59. Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив* 2014;12:52–59).
10. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V. et al. Clinical-epidemiological program for studying depression in cardiological practice: in patients with arterial hypertension and coronary

- heart disease (KOORDINATA): results of multicenter study. *Cardiology* 2007;3:28–37. Russian (Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология* 2007;3:28–37).
11. Pogosova G.V. Psychoemotional disturbances in cardiovascular disease patients: treatment issues. *Cardiovascular therapy and prevention* 2006;5 (2):94–99. Russian (Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006;5 (2):94–99).
 12. Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A. Resistant and uncontrolled arterial hypertension: problem of XXI century. *Pharmateka* 2011;5:8–13. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. *Фарматека* 2011;5:8–13).
 13. Battersby C., Hartley K., Fletcher A. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J Hum Hypertens* 1995;12:981–986.
 14. *Psychiatry: national management*. M.: GEOTAR-media, 2009; 1000 p. Russian (Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1000 с.).
 15. Rachin A.P., Mikhaylova E.V. Depressive and anxiety disorders. M.: GEOTAR-media, 2010; 104 p. Russian (Рачин А.П., Михайлова Е.В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 104 с.).
 16. Shatsberg A.F., Cole J.O., Debattista C. Management on clinical psycho-pharmacology. The lane with English M.: Medpress-inform, 2013; 608 p. Russian (Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии. Шацберг А.Ф., Коул Д.О., ДеБаттиста Ч.; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 608 с.).
 17. Glants S. Medical and biological statistics. The lane with English M.: Prak-tika, 1998; 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459 с.)
 18. Lang T., Sesik M. How to describe statistics in medicine. The annotated management for authors, editors and reviewers. The lane with English under the editorship of V.P. Leonov. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011; 480 p. Russian (Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011; 480 с.).
 19. Rogoza A.N., Nikolsky V.P., Oshchepkov E.V. et al. Daily monitoring of arterial pressure (Methodical questions). Under the editorship of G.G. Arabidze and O.Yu. Atkova. M., 1997. Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Г.Г. Арабидзе и О.Ю. Атькова. М., 1997.).
 20. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Monitoring of arterial pressure: methodical aspects and clinical value. M., 1999: 234 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999: 234 с.).
 21. Parati G., Ulian L., Santucci C. et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13 (1.4.): 527–534.
 22. Skibitskiy V.V., Skibitskiy A.V., Fendrikova A.V. Optimization of the treatment of uncontrolled hypertension in patients with anxiety and depressive disorders. *Cardiology* 2015;12:25–30. Russian (Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Оптимизация лечения неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. *Кардиология* 2015;12:25–30).
 23. Batarshhev A.V. Psychodiagnostics of boundary mental disorders of the personality and behavior. M.: Publishing house of institute of psychotherapy, 2004; 320 p. Russian (Батаршев А.В. Психодиагностика пограничных психических расстройств личности и поведения. М.: Издательство института психотерапии, 2004; 320 с.).

Поступила 23.07.16 (Received 23.07.16)