

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В.

Цель. Оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ), включающей антидепрессант, на основные параметры суточного мониторингирования артериального давления (СМАД), показатели жесткости сосудистой стенки и центральное аортальное давление у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (НКАГ) и депрессивными расстройствами (ДР).

Материал и методы. Обследовано 160 пациентов с НКАГ и ДР, которым назначена КАГТ, включавшая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл 10 мг/сут. и диуретик индапамид SR 1,5 мг/сут. Больные рандомизировались на 2 группы: в 1 группе к проводимой антигипертензивной терапии добавлялся антидепрессант эсциталопрам (Эс) 10 мг/сут.; во 2 группе — антагонист кальция амлодипин 5–10 мг/сут. Исходно и через 24 нед. всем включенным в исследование пациентам проводилось общеклиническое исследование, СМАД (аппаратный комплекс СМАД ООО “Петр Телегин” BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные и 50 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени АГ, величину и скорость утреннего подъема АД, суточный индекс, пульсовое АД. Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны, оценочную скорость распространения пульсовой волны в аорте, индекс аугментации (Алх, %); рассчитывались основные параметры центрального аортального давления: САД (САД_{ао}, мм рт.ст.), ДАД (ДАД_{ао}, мм рт.ст.), среднее давление в аорте (АД_{аоср}, мм рт.ст.), индекс аугментации в аорте (Алх_{ао}, %). Проводилось анкетирование пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии HADS, самооценки депрессии Цунга, тревоги Спилберга, вегетативных изменений Вейна, опросника качества жизни SF-36 и СМАД.

Результаты. Через 24 нед. терапии позитивная статистически значимая динамика депрессивных расстройств отмечалась в группе пациентов, получавших Эс, тогда как во 2 группе по абсолютному большинству показателей уровень депрессии сохранялся на исходно высоком уровне. Использование антидепрессанта в составе КАГТ привело к достоверному уменьшению тревожных расстройств и вегетативных нарушений, в то время как у пациентов, получавших “традиционную” антигипертензивную терапию наблюдалось увеличение уровня тревоги и сохранялись исходные вегетативные расстройства. В 1 группе больных, принимавших антидепрессант, отмечалось более выраженное и статистически значимое в сравнении с контрольной группой улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36. КАГТ, включавшая Эс, обеспечивала снижение АД до целевых значений у половины больных уже через 4 нед., в то время как в контрольной группе 75,6% пациентов для достижения целевого уровня АД потребовалось увеличение дозы амлодипина до 10 мг/сут. Сравнительный анализ динамики основных показателей СМАД через 24 недели показал, что в 1 группе отмечалось достоверно более выра-

женное по сравнению с контрольной группой улучшение основных показателей СМАД.

Заключение. Применение Эс в составе КАГТ обеспечивало выраженное улучшение психоэмоционального и вегетативного статуса пациентов, уменьшение симптомов депрессии и тревоги, улучшение показателей качества жизни, быстрое достижение целевого уровня АД и более значимое улучшение основных показателей СМАД, чем терапия без антидепрессанта.

Российский кардиологический журнал 2016, 4 (132): 76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-76-82>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антидепрессанты, депрессия, жесткость сосудистой стенки.

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Скибицкий В. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Скибицкий А. В. — ассистент кафедры госпитальной терапии, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvsdoctor@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АД_{аоср} — среднее артериальное давление в аорте, АК — антагонист кальция, Вар — вариабельность, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД_{ао} — диастолическое артериальное давление в аорте, ДР — депрессивное расстройство, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИВ — индекс времени, КАГТ — комбинированная антигипертензивная терапия, НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, САД_{ао} — систолическое артериальное давление в аорте, СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СУП — скорость утреннего подъема, ЦАД — центральное аортальное давление, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, Эс — эсциталопрам, Алх — индекс аугментации, Алх_{ао} — индекс аугментации в аорте, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, PWW_{ао} — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте, RWTT — время распространения отраженной волны.

Рукопись получена 27.02.2016

Рецензия получена 11.03.2016

Принята к публикации 24.03.2016

INFLUENCE OF COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY ON THE PARAMETERS OF VESSEL WALL RIGIDITY IN NON-CONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH DEPRESSION

Skibitsky V. V., Skibitsky A. V., Fendrikova A. V.

Aim. Assessment of combination of antihypertension therapy (CAT) including antidepressant, on the main parameters of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), vascular wall rigidity parameters and central aortic pressure in patients with non-controlled arterial hypertension (NCAH) and depression disorders (DD).

Material and methods. Totally, 160 patients studied with NCAH and DD, whom CAT was prescribed, that included angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril 10 mg/day and diuretic indapamide SR 1,5 mg/day. Patients were randomized to 2 groups: in 1 group, to the therapy antidepressant escitalopram (Es) was added 10 mg per day; in 2 group — calcium antagonist amlodipine 5–10 mg per day. At baseline and

in 24 weeks all included patients underwent general clinical assessment, ABPM (hardware ABPM by LLC “Piotr Telegin” BPLab Vasotens, Russia) under circumstances of free exertion regimen, with measurements interval 25 min day and 50 minutes nighttime. The following was assessed: mean daily, daytime and nighttime systolic pressure (sBP), diastolic pressure (dBP), BP variability, time index of AH, level and speed of morning BP increase, circadian index, pulse BP. In addition, the mean daily parameters of vessel rigidity were evaluated: time of reflected wave spread, evaluative velocity of pulse wave in aorta, augmentation index (Alx, %); main central aortic pressure parameters were checked: sBP (sBP_{ао}, mmHg), dBP (dBP_{ао}, mmHg),

mean pressure in aorta (BPaom, mmHg), augmentation index in aorta (Alxao, %). Questionnaires were completed by patients: anxiety and depression HADS, self-estimation of depression by Tsung, Spielberger anxiety, Vein vegetative changes, life quality questionnaire SF-36 and ABPM.

Results. In 24 weeks of therapy the positive statistically significant dynamics of depression spectrum disorders was marked in Es group, but in the 2nd group, by the majority of parameters depression level remained high. Usage of antidepressant as a part of CAT led to significant decrease of anxiety and vegetative changes, but in "traditional" therapy group there was increase of anxiety and vegetative disorders remained. In 1st group of patients taking antidepressant there was more prominent and statistically significant comparing to control group improvement of life quality parameters by SF-36. CAT with Es led to decrease of BP to target levels in a half of patients in 4 weeks, but in controls, to reach target values, in 75,6% it was need to

increase amlodipine dosage up to 10 mg daily. Comparison of dynamics of ABPM parameters in 24 weeks showed that in the 1st group there was significantly more prominent improvement of main ABPM parameters comparing to controls.

Conclusion. Usage of Es in CAT led to significant improvement of psychoemotional and vegetative status of patients, decrease of the main symptoms of depression and anxiety, improvement of life quality parameters, more rapid target BP achievement and more significant improvement of main ABPM parameters, than therapy without antidepressant.

Russ J Cardiol 2016, 4 (132): 76–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-76-82>

Kubansky State Medical University of the Ministry of Health, Krasnodar, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее социально значимых и приоритетных проблем медицины. Широкая распространенность и значение АГ как одного из основных предикторов сердечно-сосудистых осложнений требует постоянного совершенствования ее диагностики и тактики лечения. Однако реальная клиническая практика, результаты эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют, что целевого уровня артериального давления (ЦУ АД) не удается достичь у большинства больных [1, 2].

В качестве одной из вероятных причин недостаточного контроля АГ в последние десятилетия рассматриваются психоэмоциональные и, в частности, депрессивные расстройства (ДР), которые в практике терапевта и кардиолога оцениваются и учитываются крайне редко. Так, в одном из крупных российских многоцентровых эпидемиологических исследований было установлено, что каждый четвертый пациент, посещающий кардиолога по поводу соматического заболевания, нуждается в назначении антидепрессантов, однако большинство из них не получает необходимую психокорректирующую фармакотерапию [3].

В то же время сочетание АГ и ДР может не только затруднять проведение эффективной антигипертензивной терапии, но и способствовать более быстрому поражению органов-мишеней [4]. В последние годы особое внимание уделяется изучению изменений сосудистой стенки у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, в частности, оценке таких маркеров жесткости артериального русла, как центральное аортальное давление (ЦАД), индекс аугментации (АИх) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ).

В крупных клинических исследованиях показано, что повышение показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, ассоциировано с развитием ряда грозных сердечно-сосудистых осложнений — инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения и др. [5, 6]. В этой связи представляется важным использование современных антигипертензивных препаратов, положительно влияющих не только на АД, но и на артериальную ригидность и ЦАД.

Важно и то, что имеются данные о клинически значимом повышении артериальной ригидности у пациентов с депрессией [7, 8]. Однако не изучены показатели центрального аортального давления и состояние эластических свойств артерий у пациентов с неконтролируемой АГ (НКАГ), сочетанной с ДР. Более того, эффективность влияния на данные маркеры сердечно-сосудистого риска комбинации антигипертензивных препаратов и антидепрессанта практически не исследованы.

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка влияния КАГТ, включающей антидепрессант, на основные параметры суточного мониторинга АД (СМАД), показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных с НКАГ и ДР.

Материал и методы

На первом этапе исследования нами обследовано 398 пациентов с НКАГ, которым проводилось тестирование с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и опросника Цунга для выявления тревожно-депрессивных расстройств [9]. НКАГ диагностировалась при отсутствии ЦУ АД (<140/90 мм рт.ст.) на фоне предшествующего применения комбинированной антигипертензивной фармакотерапии (КАГТ), включавшей два и более препарата. В результате скрининга было отобрано 160 больных (79 мужчин и 81 женщина), имевших сочетание ДР и НКАГ, медиана возраста которых составила 58 лет (53–64). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; перенесенный инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения менее, чем за 3 месяца до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК по NYHA; тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов

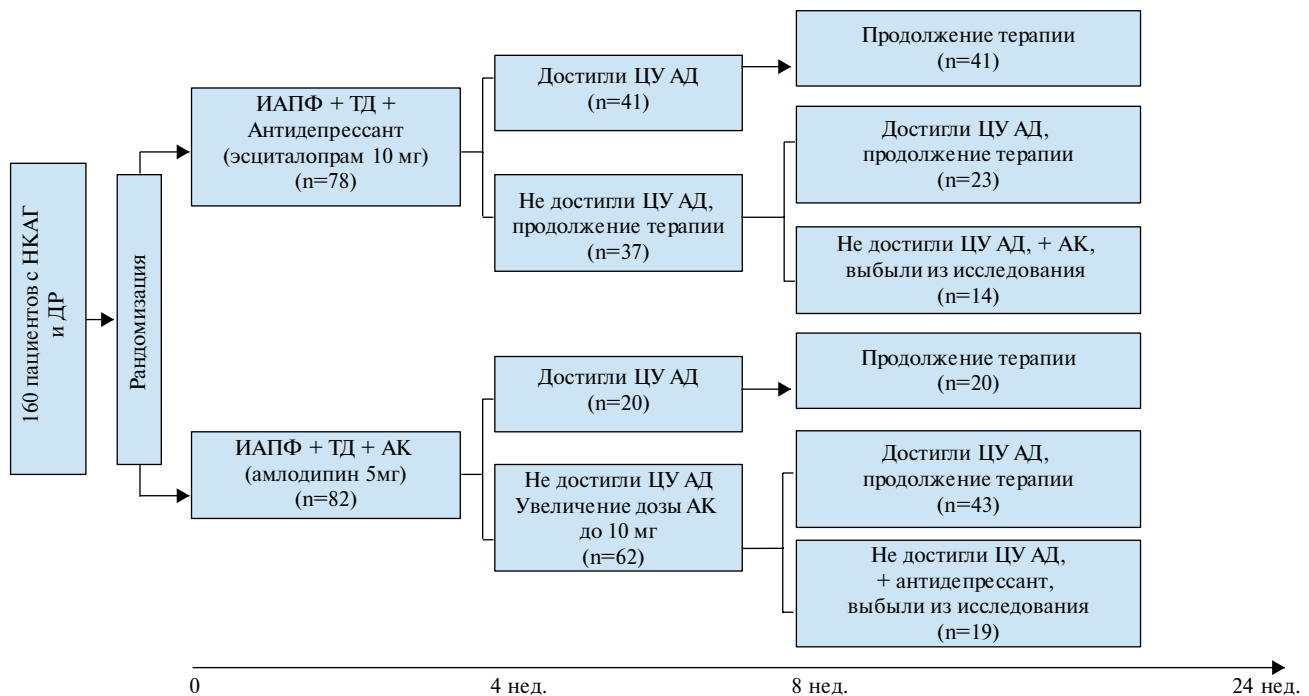


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия, ДР — депрессивные расстройства, ТД — тиазидоподобный диуретик, АК — антагонист кальция, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

кальция (АК), диуретиков. Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, УЗИ почек, щитовидной железы, рентгенография и др.).

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация в группах лечения проводилась методом “конвертов”. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для сравнительной оценки эффективности двух вариантов КАГТ пациенты с НКАГ и ДР были рандомизированы на группы:

— группа 1 (n=78) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла в суточной дозе 10 мг, диуретика индапамида SR в суточной дозе 1,5 мг и селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) антидепрессанта эсциталопрама (Эс) в суточной дозе 10 мг;

— группа 2 (контрольная) (n=82) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла в суточной дозе 10 мг, диуретика индапамида SR в суточной дозе 1,5 мг и дигидропиридинового АК амлодипина в стартовой суточной дозе 5 мг.

Через 4 нед. наблюдения в обеих группах оценивалось достижение ЦУ АД на основании регистрации офисного АД. При отсутствии эффективного контроля АД у пациентов 1 группы КАГТ с использованием антидепрессанта продолжалась без изменений еще 4 нед., а во 2 группе

доза АК увеличивалась до 10 мг. Через 8 нед. лечения в обеих группах у больных, не достигших ЦУ АД, проводилась коррекция терапии и они исключались из дальнейшего анализа антигипертензивного эффекта.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 24 нед. терапии проводилось общеклиническое исследование, СМАД (аппаратный комплекс СМАД ООО “Петр Телегин” BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин. в дневные и 50 мин. в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность (Var) АД, индекс времени (ИВ) АД, величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) АД, суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД).

Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную СРПВ в аорте (PWV_{ao}, м/с), индекс аугментации (AI_x, %); рассчитывались основные параметры центрального аортального давления: САД (САД_{ao}, мм рт.ст.), ДАД (ДАД_{ao}, мм рт.ст.), среднее давление в аорте (АД_{ao}ср, мм рт.ст.), индекс аугментации в аорте (AI_{xao}, %).

Все больные были проконсультированы психиатром с целью уточнения наличия и тяжести ДР.

Через 24 нед. проводилось повторное анкетирование пациентов с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS и опросника Цунга.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД у пациентов с НКАГ, достигших ЦУ АД на фоне КАГТ, включающей антидепрессант (группа 1) и АК (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=64)		$\Delta_1\%$	Группа 2 (n=63)		$\Delta_2\%$	$p\Delta_1-\Delta_2$
	До лечения	Через 24 недели лечения		До лечения	Через 24 недели лечения		
САД24, мм рт.ст.	157,4 (154,8-162,4)	127,5 (124,5-129,3)*	-19,9	155,7 (150,3-160,9)	124,8 (119,1-131,5)*	-19,4	нд
ДАД24, мм рт.ст.	97,5 (94,7-101,4)	79,1 (78,5-79,5)*	-19,3	94,9 (91,1-100,2)	77,6 (74,5-80,1)*	-18,9	нд
САДд, мм рт.ст.	158,3 (154,4-163,8)	130,7 (126,5-132,6)*	-18,4	156,3 (152,2-161,2)	129,5 (123,3-134,6)*	-17,9	нд
ДАДд, мм рт.ст.	99,9 (94,9-102,7)	83,1 (80,2-84,9)*	-16,2	96,7 (93,2-102,1)	81,2 (77,4-75,2)*	-16,0	нд
ИВ САДд, %	92,9 (90,4-96,6)	44,6 (42,2-46,1)*	-52,2	86,9 (84,3-92,8)	46,7 (40,8-51,3)*	-46,6	<0,05
ИВ ДАДд, %	87,4 (85,2-89,3)	40,8 (39,4-42,7)*	-53,0	82,2 (77,2-86,4)	45,0 (42,6-48,9)*	-44,4	<0,05
ВарСАДд, мм рт.ст.	20,1 (19,3-21,0)	11,7 (11,1-12,5)*	-40,8	20,1 (18,5-21,1)	13,5 (12,1-15,5)*	-28,9	<0,05
ВарДАДд, мм рт.ст.	18,9 (18,1-19,8)	10,2 (9,6-11,5)*	-43,7	18,9 (17,3-19,9)	11,8 (10,3-13,7)*	-33,9	<0,05
САДн, мм рт.ст.	147,2 (142,6-150,1)	113,1 (110,9-116,0)*	-22,5	145,2 (139,3-150,3)	111,4 (108,3-113,5)*	-23,3	нд
ДАДн, мм рт.ст.	94,9 (91,3-96,8)	73,3 (71,2-75,3)*	-22,0	92,6 (89,1-97,8)	72,4 (71,3-73,5)*	-21,2	нд
ИВ САДн, %	82,5 (78,8-86,7)	45,9 (42,7-49,5)*	-44,4	79,9 (75,1-85,0)	43,3 (39,6-48,2)*	-39,4	<0,05
ИВ ДАДн, %	79,6 (75,8-83,3)	37,9 (35,7-40,4)*	-51,4	75,0 (71,2-83,3)	36,7 (32,9-40,9)*	-50,1	нд
ВарСАДн, мм рт.ст.	19,3 (18,1-20,4)	12,6 (11,7-13,4)*	-33,9	19,3 (18,2-20,5)	14,6 (12,8-16,6)*	-23,0	<0,05
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,1 (17,6-19,2)	9,9 (9,2-11,0)*	-43,9	18,2 (16,8-19,3)	11,8 (10,1-12,9)*	-35,0	<0,05
ВУП САД, мм рт.ст.	47,1 (45,7-50,1)	33,1 (31,7-35,6)*	-30,4	49,2 (45,8-52,2)	37,9 (35,8-42,7)*	-17,7	<0,05
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35,7 (32,7-37,3)	24,9 (23,3-27,8)*	-26,4	35,1 (32,2-38,8)	27,2 (25,3-30,6)*	-18,4	<0,05
СУП САД, мм рт.ст./ч	13,1 (12,5-13,7)	9,0 (8,4-9,9)*	-30,3	13,1 (12,4-13,8)	10,8 (10,2-11,6)*	-17,9	<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,6 (12,1-13,5)	9,4 (8,9-9,8)*	-25,3	12,6 (11,9-13,7)	11,2 (10,6-12,0)*	-10,9	<0,05
ПАД, мм рт.ст./ч	60,6 (57,8-62,2)	48,2 (45,8-49,9)*	-20,6	61,2 (57,4-62,1)	50,5 (47,3-52,8)*	-15,5	<0,05

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения в каждой группе, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — динамика показателя (в %) через 24 нед. лечения в группах, $p\Delta_1-\Delta_2$ — достоверность различий значений $\Delta\%$ между группами 1 и 2, нд — недостоверно.

Сокращения: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, САД24 — среднесуточное значение САД, ДАД24 — среднесуточное значение ДАД, САДд — средненежное значение САД, ДАДд — средненежное значение ДАД, САДн — средненочное значение САД, ДАДн — средненочное значение ДАД, ИВ САДд — индекс времени САДд, ИВ ДАДд — индекс времени ДАДд, ИВ САДн — индекс времени САДн, ИВ ДАДн — индекс времени ДАДн, ВарСАДд — вариабельность САД днем, ВарДАДд — вариабельность ДАД днем, ВарСАДн — вариабельность САД ночью, ВарДАДн — вариабельность ДАД ночью, ВУП САД — величина утреннего подъема САД, ВУП ДАД — величина утреннего подъема ДАД, СУП САД — скорость утреннего подъема САД, СУП ДАД — скорость утреннего подъема ДАД, ПАД — пульсовое АД.

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления проводились между качественными признаками по критерию χ^2 . Исходно установленный уровень статистической значимости $p<0,05$.

Результаты

Через 4 нед. использования КАГТ, включавшей антидепрессант (группа 1), у 41 (52,6%) пациента был зарегистрирован ЦУ АД. Во 2 (контрольной) группе АД <140/90 мм рт.ст. имело место лишь у 20 (24,4%) больных. Таким образом, в 1 группе количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД было достоверно больше, чем во 2 группе ($p<0,01$). В соответствии с дизайном исследования, в 1 группе проводимая КАГТ осталась без изменений еще на 4 недели, а во 2

группе у больных, не достигших ЦУ АД, суточная доза АК была увеличена до 10 мг. В результате, через 8 недель от начала лечения отмечалось снижение АД до целевого уровня у сопоставимого числа больных: у 64 (82%) из 78 пациентов 1 группы и у 63 (76,8%) из 82 больных 2 группы.

Таким образом, КАГТ, включавшая антидепрессант, обеспечивала снижение АД до целевых значений у половины больных уже через 4 нед., в то время как в контрольной группе у 43 пациентов, без корректирующей психофармакотерапии, для достижения ЦУ АД потребовалось больше времени и увеличение дозы АК до 10 мг в сутки.

Через 24 нед. лечения в обеих группах пациентов, достигших ЦУ АД, отмечалась положительная динамика основных показателей суточного профиля АД (табл. 1). Как следует из данных таблицы, использование в составе КАГТ как антидепрессанта, так и АК обеспечивало достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных САД и ДАД, вариабельности АД, индекса времени САД и ДАД (ИВ САД и ИВ ДАД), ПАД, а также величины и скорости утреннего подъема АД.

Таблица 2

Динамика показателей ЦАД и СРПВ у пациентов с НКАГ, достигших ЦУ АД на фоне КАГТ, включающей антидепрессант (группа 1) и АК (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=64)		$\Delta_1\%$	Группа 2 (n=63)		$\Delta_2\%$	$p\Delta_1-\Delta_2$
	До лечения	Через 24 недели лечения		До лечения	Через 24 недели лечения		
RWTГ, мс	131 (119-135)	138,7 (131-148)*	8,5	126,5 (113,5-139,5)	130,5 (113-134)*	8,8	нд
PWVao, м/с	11,7 (10,8-12,6)	9,5 (8,6-10,4)*	-16,5	11,6 (11,2-12,3)	10 (9,1-10,6)*	-15,6	нд
AIx, %	4,5 (-30-19)	-22 (-37-(-8))*	-52,4	6,7 (-26,5-12,5)	-25 (-31-(-11))*	-62,3	нд
AIxao, %	35 (15-40)	16 (7-28)*	-58,8	26,6 (17,5-36)	16,5 (8-23,5)*	-39,1	нд
САДао, мм рт.ст.	131 (127-143)	109 (108-117)*	-16,5	132,2 (126,5-135,5)	113 (107-116)*	-15,2	нд
ДАДао, мм рт.ст.	87,5 (83-93)	74,7 (71-76)*	-16,2	90 (87-97,5)	76 (75-80)*	-15,7	нд
АДао ср, мм рт.ст.	104 (99-111)	91 (87-93)*	-13,8	106 (100-109,5)	92 (86-97)*	-12,6	нд

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между показателями до и через 24 нед. лечения в каждой группе, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — динамика показателя (в %) через 24 нед. лечения в группах, $p\Delta_1-\Delta_2$ — достоверность различий значений $\Delta\%$ между группами 1 и 2, нд — недостоверно.

Сокращения: RWTГ — время распространения отраженной волны, PWVao — оценочная СРПВ в аорте, AIx — индекс аугментации, AIxao — индекс аугментации в аорте, САДао — САД в аорте, ДАДао — ДАД в аорте, АДао ср — среднее АД в аорте.

Сравнительный анализ динамики основных показателей СМАД показал, что в 1 группе пациентов, получавших КАГТ с дополнительным использованием Эс, отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с назначением амлодипина снижение ИВ САД и ДАД днем, ИВ САД ночью, вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время, пульсового АД, а также величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД (табл. 1).

Кроме того, через 24 нед. лечения в обеих группах больных, достигших целевых значений АД, регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей жесткости сосудистой стенки и снижение центрального аортального давления. Так, применение КАГТ с антидепрессантом сопровождалось достоверным увеличением RWTГ на 8,5%, уменьшением PWVao на 16,5%, AIx на 52,4%, AIxao на 58,8%, САДао на 16,5%, ДАДао на 16,2%, АДао ср на 13,8% (табл. 2). На фоне использования комбинации с АК также отмечался регресс артериальной ригидности, что проявлялось увеличением RWTГ на 8,8%, уменьшением PWVao на 15,6%, AIx на 62,3%, AIxao на 39,1%, САДао на 15,2%, ДАДао на 15,7%, АДао ср на 12,6% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Важно, что степень позитивных изменений параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД при использовании в составе комбинации Эс, была сопоставимой с таковой при применении АК (табл. 2), что свидетельствует о достаточно выраженном позитивном влиянии антидепрессанта у больных с НКАГ и ДР.

Тестирование пациентов 1 группы с использованием шкалы HADS выявило исходно наличие клинически выраженной депрессии у 71 (91%) человека, субклинически выраженной депрессии — у 7 (9%) больных. Через 24 недели применения антидепрессанта в составе КАГТ у 50 (64,1%) человек признаки

депрессии не регистрировались, а у 28 (35,9%) опрошенных, была диагностирована субклинически выраженная депрессия ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Во 2 группе до начала лечения клинически выраженная депрессия наблюдалась у 72 (87,8%), субклинически выраженная депрессия — у 10 (12,2%) пациентов. На фоне терапии существенной динамики депрессивных расстройств не наблюдалось: у 59 (72%) больных сохранялась клинически выраженная депрессия, а у 23 (28%) — субклинически выраженная депрессия.

Анкетирование с использованием опросника Цунга в начале исследования позволило диагностировать у 70 (89,7%) пациентов 1 группы истинное депрессивное состояние, у 8 (10,3%) — субдепрессивное состояние или маскированную депрессию. Через 24 нед. терапии у 47 (60,3%) человек депрессия не определялась, у 31 (39,7%) — имело место легкая депрессия ситуативного генеза.

Во 2 группе (контрольной) исходно истинное депрессивное состояние наблюдалось у 75 (91,5%) пациентов, субдепрессивное состояние или маскированная депрессия — у 7 (8,5%) больных. На фоне лечения без антидепрессанта у 70 (85,4%) больных сохранялось истинное депрессивное состояние, а у 12 (14,6%) человек были диагностированы субдепрессивное состояние или маскированная депрессия.

Таким образом, использование антидепрессанта в составе КАГТ способствовало улучшению психоэмоционального статуса и уменьшению тяжести ДР, чего не наблюдалось в контрольной группе.

Обсуждение

В нашем исследовании проводилась оценка эффективности двух вариантов КАГТ у пациентов с НКАГ и ДР. На фоне включения в состав комбинации антидепрессанта обеспечивалось достоверно

более быстрое достижение целевого уровня АД: через 4 недели наблюдения количество пациентов, достигших ЦУ АД, было на 28,2% больше, чем в группе больных, получавших АК. Более того, в группе пациентов, получавших “традиционную” антигипертензивную терапию без антидепрессанта, в большинстве случаев потребовалось увеличение суточной дозы АК до 10 мг и более длительный период для достижения ЦУ АД.

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности двух вариантов КАГТ показала преимущества использования у пациентов с НКАГ и ДР комбинации, включавшей антидепрессант. Так, через 24 нед. лечения в обеих группах пациентов отмечались достоверные позитивные изменения основных показателей СМАД, однако использование антидепрессанта обеспечивало более выраженное по сравнению с контрольной группой снижение ИВ САД и ИВ ДАД в дневное и ночное время, вариабельности САД и ДАД в течение суток, пульсового АД, а также величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Различия в эффективности используемых комбинаций у пациентов с НКАГ и ДР можно, по-видимому, объяснить тесной взаимосвязью механизмов, ответственных за возникновение АГ и депрессивных расстройств [4, 10]. Как известно, при наличии депрессии имеет место дефицит серотонина в межсинаптической щели нейронов отдельных структур головного мозга, что, в свою очередь, может способствовать возникновению гиперсимпатикотонии [11]. Кроме того, депрессивные расстройства достаточно часто ассоциированы с гиперактивацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая усиливает серотониновую дисфункцию и также способствует чрезмерной активации симпато-адреналовой системы [12]. Можно предполагать, что данные механизмы вносят определенный вклад в поддержании высокого уровня АД у пациентов с АГ и ДР.

Данные литературы об антигипертензивных эффектах СИОЗС немногочисленны и достаточно противоречивы [13, 14]. Предполагается, что использование Эс может обеспечивать блокаду пресинаптических серотониновых рецепторов, увеличивать выделение и накопление серотонина в синаптической щели, и, как результат, стабилизирует функционирование серотонинергической системы [11]. В результате нормализуется уровень норадреналина плазмы крови, что вносит определенный вклад в снижение АД.

В свою очередь, достаточно высокую эффективность комбинации препаратов, включавшую АК, в достижении ЦУ АД у пациентов с ДР, можно объяснить снижением чувствительности артериальных сосудов к вазопрессорным влияниям серотонина и норадреналина [15]. Однако, по всей видимости, влияние АК на функционирование серотонинергиче-

ской системы не сопоставимо с влиянием на нее антидепрессанта, что вполне закономерно. Вероятно, именно этим может быть отчасти объяснено определенное преимущество использования антидепрессанта, по сравнению с АК, в составе КАГТ у больных с НКАГ и ДР.

Хорошо известна и способность дигидропиридиновых АК обеспечивать существенный регресс показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление [6]. В нашем исследовании влияние на сосудистую жесткость и ЦАД антидепрессанта оказалось сопоставимым с АК. В то же время механизмы улучшения упруго-эластических свойств артерий на фоне применения СИОЗС, в частности Эс, практически не исследованы.

Вместе с тем результаты некоторых клинических наблюдений свидетельствуют о тесной взаимосвязи депрессии и повышенной жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Так, в исследовании Van Sloten TT, et al., установлена прямая корреляционная связь между длительностью, тяжестью ДР и показателями артериальной ригидности [16]. Предполагается, что на фоне депрессии снижается выработка оксида азота, повышается синтез провоспалительных цитокинов, что способствует повышению жесткости сосудистой стенки. Кроме того, одним из патогенетических механизмов развития атеросклероза при ДР является оксидативный стресс, который участвует в инициации воспаления в сосудистой стенке. Известно, что одним из маркеров окислительного стресса является 3,4-метилendioксиамфетамин (SerumMDA). Согласно данным некоторых клинических исследований, использовавшийся в нашей работе СИОЗС способствует значительному снижению SMDA у больных с депрессией [17]. Кроме того, Эс индуцирует синтез таких ферментов как супероксиддисмутаза-1, каталаза и глутатионпероксидаза, которые обладают выраженным антиоксидантным действием [18]. Вероятно, снижение окислительного стресса на фоне применения Эс отчасти способствует уменьшению жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Более того, антиоксидантный эффект СИОЗС обусловлен и снижением выработки таких факторов транскрипции как NF- κ B и AP-1, которые, в свою очередь, участвуют в экспрессии молекул адгезии (VCAM-1) [19]. В свою очередь, VCAM1 (суперсемейство иммуноглобулинов) участвуют в миграции лейкоцитов и эндотелиальных клеток, увеличении уровня цитокинов и развитии воспаления в сосудистой стенке, что приводит к микро- и макрососудистому поражению и уменьшению упруго-эластических свойств артерий. Важно и то, что СИОЗС способствуют синтезу оксида азота в эндотелиальных клетках, обеспечивая тем самым не только вазодилатацию, но и ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов. Не исключено, что эти эффекты

антидепрессанта могут вносить определенный вклад в обеспечение регресса ригидности сосудистой стенки и снижение ЦАД. Следовательно, уменьшение показателей, характеризующих сосудистую жесткость и ЦАД на фоне применения КАГТ, включающей антидепрессант, отчасти может быть объяснено позитивным влиянием СИОЗС на функционирование эндотелия сосудов.

Заключение

Таким образом, использование Эс в составе КАГТ, включавшей иАПФ и тиазидоподобный диуретик,

обеспечивало не только достаточно выраженный антигипертензивный эффект, но и сопоставимый с КАГТ с использованием АК регресс показателей жесткости сосудистой стенки и центрального АД у пациентов с НКАГ и ДР, что может быть использовано в лечении данной категории больных для оптимизации контроля АД.

Важно и то, что назначение антидепрессанта способствовало существенному уменьшению выраженности депрессивных расстройств у пациентов с НКАГ, что может улучшать качество жизни данной категории больных.

Литература

- Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, et al. Resistance and uncontrolled hypertension in the Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian Register of uncontrolled and refractory hypertension REGATA). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2011; 6 (1): 40-8. Russian (Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А., Вигдорчик А. В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии REGATA "РЕзистентная Гипертония АрТериАльная"). *Кардиологический вестник*. 2011; 6 (1): 40-8.
- Boytsov SA, Balanova JuA, Shal'nova SA, et al. Hypertension among 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 4: 4-14. Russian (Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 4: 4-14).
- Chazov EI, Oganov RG, Pogossova GV, et al. Clinical and epidemiological study of depression program in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease (KOORDINATA): results of a multicenter study. *Cardiology*. 2007; 3: 28-37. Russian (Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Порогова Г. В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результат многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 3: 28-37).
- Moise N, Davidson KW, Chaplin W, et al. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *JAMA Intern Med*. 2014; 115.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50: 197-203.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1213-25.
- Paranthaman R, Greenstein AS, Burns AS, et al. Vascular function in older adults with depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010; 15; 68(2): 133-9.
- Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk HW, et al. Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biol Psychiatry*. 2011; 15; 69 (8): 795-803.
- The Federal guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent depressive disorder. <http://psychiatr.ru/> (2013). Russian (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. <http://psychiatr.ru/> (2013)).
- Vasjuk JuA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL. Features pathogenetic relationships of the depression and cardiovascular diseases. *Mental disorders in general medicine*. 2007; 2 (1): 8-12. Russian (Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007; 2(1): 8-12).
- Serretti A, Olgiati P. Biochemistry of depressive disorders. Role of serotonin, amino acid neurotransmitters, substance P and neurosteroids. *Clinical Neuropsychiatry*. 2008; 5(5): 225-41.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med*. 2005; 67 (1): 29-33.
- Bogner HR, de Vries HF. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008; 6: 295-301.
- Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Preference and Adherence*. 2012; 6: 853.
- Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubcev AK. Calcium channel blockers: modern aspects of usage in cardiology. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113-7. Russian. (Кукес В. Г., Остроумова О. Д., Стародубцев А. К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum* 2006; 8 (11): 113-7).
- Thomas van Sloten, Mitchell GF, Sigurdsson S. et al. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. *J Psychiatry Neuroscience*. 2015; 41(1): 140334.
- Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, et al. Oxidative damage and major depression: The potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep*. 2003; 8: 365-70.
- Herken H, Gurel A, Selek S, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase and xanthine oxidase in patients with major depression: Impact of antidepressant treatment. *Arch. Med. Res*. 2007; 38: 247-52.
- Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int. J. Cardiol*. 2010; 139: 150-8.