

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ С АНКСИОЛИТИКОМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Ковалев Д. В., Скибицкий В. В., Курзанов А. Н., Пономарева А. И.

Цель. Сравнить влияние изолированной и комбинированной с анксиолитиком тофизопамом (АТ) антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели суточного профиля артериального давления (АД), выраженность тревоги и качество жизни у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и тревожным расстройством.

Материал и методы. 69 пациентов (возраст $48,5 \pm 5,3$ лет, 35 женщин) рандомизированы на две группы. Каждая группа в течение года последовательно получала два вида фармакотерапии продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом АТ — АГТ+А. Группа I (35 человек) первые полгода получала АГТ, последующие — АГТ+А, группа II (34 человека) — в обратной последовательности. В конце каждого полугодия в группах сравнивали показатели суточного мониторингирования АД, выраженность личностной и реактивной тревожности и качество жизни. Кроме того, те же сопоставления проводили отдельно для каждой группы в конце первого и второго этапов лечения.

Результаты. Стартовое назначение комбинированной АГТ обеспечивало более быстрое достижение более низких значений среднесуточного и среднесуточного систолического и диастолического АД, более низкие показатели вариабельности АД. Только комбинированная АГТ продемонстрировала адекватную редукцию реактивной тревожности. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению качества жизни, однако комбинированная АГТ обеспечивала достоверно лучшие показатели.

Заключение. Эффективность комбинированной с АТ АГТ у лиц с артериальной гипертензией и тревожным расстройством выше по сравнению с изолированной АГТ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, тревога, анксиолитики, тофизопам.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Ковалев Д. В.* — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Курзанов А. Н. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, Пономарева А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ — анксиолитик тофизопам, ДАД — диастолическое АД, ЛТ — личностная тревожность, НКАГ — неконтролируемая АГ, ПКЖ — показатель качества жизни, РТ — реактивная тревожность, САД — систолическое АД, УП — утренний прирост.

Рукопись получена 22.02.2016

Рецензия получена 16.03.2016

Принята к публикации 21.03.2016

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-99-104>

THE EFFICACY OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT COMBINATION WITH ANXIOLYTICS IN HYPERTENSIVES WITH ANXIETY DISORDER

Kovalev D. V., Skibitsky V. V., Kurzanov A. N., Ponomareva A. I.

Aim. To compare the influence of the simple and combined with anxiolytic drug tofisopam (AT) antihypertension therapy (AHT) on the 24-hour blood pressure (BP) profile, anxiety level and life quality of patients with uncontrolled arterial hypertension and anxiety spectrum disorder.

Material and methods. Sixty-nine patients (mean age $48,5 \pm 5,3$ y.o., 35 women) were randomized to 2 groups. Each group consequently during 1 year study received two types of medicines for 6 months each with cross-replacement: isolated AHT and combination AHT with AT (AHT+A). Group 1 (35 persons) for the 1st half year took AHT, and then following half year AHT+A; group 2 (34 persons) — in back order. At the end of every period the following parameters were controlled: ambulatory blood pressure monitoring, prominence of trait and reactive anxiety, and life quality. Also, the same comparisons were done for every group separately at the end of the first and second stages of treatment.

Results. The initiation of combination AHT+A led to faster decrease of BP, achievement of lower mean daily and mean nocturnal systolic and diastolic BP, lower

BP variability parameters. Only combination AHT+A showed adequate reduction of reactive anxiety. Combination and simple AHT in 6 months led to significant improvement of life quality, however combination AHT showed more significant values.

Conclusion. Efficacy of combination AHT+A in hypertensive persons with anxiety disorder is higher comparing to simple AHT.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 99–104

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-99-104>

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, anxiety, anxiolytics, tofisopam.

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

Артериальная гипертензия (АГ) по сей день 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 актуаль-

ной, ей посвящено большое количество исследований, в том числе крупномасштабных 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, наличие которых так или иначе влияет на лечение АГ. Однако такие состояния, как, к примеру, тревожные расстройства зачастую остаются “за бортом” рекомендаций. В то же время, распространенность данных аффективных расстройств в настоящее время очень велика и продолжает непрерывно возрастать [5]. Высокая личностная тревожность существенно увеличивает риск развития АГ [6]. Коморбидные АГ тревожные расстройства не могут не оказывать влияния на особенности тактики ведения больных АГ [7], хотя крупных исследований по оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у данного контингента пациентов не проводилось. Существующие отдельные работы, затрагивающие данную проблему, неоднозначны и зачастую противоречивы. Недостаточно изучено влияние комбинации антигипертензивных и психотропных препаратов на суточный профиль артериального давления (АД). Учитывая вышесказанное, мы провели проспективное сравнительное открытое рандомизированное перекрестное исследование влияния комбинированной АГТ с анксиолитиком тофизопамом (АТ) против изолированной АГТ на показатели суточного профиля АД, выраженность тревоги и качество жизни пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 69 пациентов (средний возраст $48,5 \pm 5,3$ лет, 35 женщин, 34 мужчины) с неконтролируемой АГ (НКАГ) 1-2 степени и симптоматикой тревоги. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа I (35 человек, $47,2 \pm 4,8$ лет, 18 женщин, 17 мужчин) и группа II (34 человека, $49,9 \pm 5,6$ лет, 17 женщин, 17 мужчин). Каждая группа в течение одного года последовательно получала два вида лечения продолжительностью по 6 месяцев каждый: изолированную АГТ и АГТ, комбинированную с приемом анксиолитика (АГТ+А). Группа I вначале в течение 6 месяцев получала АГТ, затем, в последующие 6 месяцев, — АГТ+А, группа II — наоборот, сначала АГТ+А, затем — изолированную АГТ. Перекрест-

ный характер исследования позволял сравнивать не только группы между собой в конце первого и второго этапов лечения, но и результаты терапии в каждой группе в конце первого и второго этапов, что обеспечивало увеличение достоверности выводов.

Во время первого визита констатировали наличие у пациента НКАГ 1-2 степени, симптомов тревоги (с использованием клинического интервью, опросника Спилбергера-Ханина), 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 месяца 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 ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину, диуретиков. Все включенные в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время второго визита выполняли суточное мониторирование АД (“МДП-НС-02”, ООО “ДМС Передовые технологии”, Россия) и оценку качества жизни с использованием опросника “Качество жизни у больных гипертонической болезнью” [8]. Затем пациентов рандомизировали в I или II группу и начинали лечение. АГТ проводили ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента фозиноприлом или квинаприлом в индивидуально эффективной суточной дозе, составляющей 10-20 мг/сут. При наличии сухого кашля или прочих нежелательных явлений применяли валсартан в индивидуально эффективной суточной дозе 80-320 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте подключали диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут.

По результатам анкетирования с использованием опросника Спилбергера-Ханина у обследованных был установлен средний и высокий уровень реактивной и личностной тревожности. Для пациентов была характерна тревога, не обусловленная какой-либо конкретной внешней ситуацией, без четких фобий. У части больных присутствовала депрессивная симптоматика и элементы фобической тревожности, но они были значительно менее выраженными и вторичными. Таким образом, пациенты соответствовали категории “F41. Другие тревожные расстройства” по МКБ-10. В качестве средства, уменьшающего аффект тревоги, нами использовался АТ. Как атипичное производное бензодиазепина, АТ оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, снотворным [9-11]. Доза препарата составляла 50-150 мг/сут., в два приема (утром и днем).

Третий визит пациента был намечен на срок спустя 10-14 дней от начала первого этапа терапии. Целью его являлись коррекция доз препаратов, учет потенциальных нежелательных явлений терапии тем или иным лекарственным средством, возможная смена препарата. Четвертый и пятый визиты проводились в конце первого и второго этапов терапии и включали суточное мониторирование АД, определение уровня тревожности, оценку качества жизни. После четвертого визита пациента схему терапии меняли на альтернативный вариант. Через 10-14 дней после смены терапии при необходимости осуществляли дополнительный визит с той же целью, что и визит 3. Таким образом, основными для получения данных, подвергаемых анализу, являлись визиты 2, 4 и 5.

К завершению исследования из него выбыло 5 пациентов. Сведения о количестве выбывших больных и причинах выбытия представлены в таблице 1. Примечательно, что выбытие пациентов из исследования в каждой из групп происходило исключительно на этапе изолированной АГТ, тогда как во время АГТ+А ни один человек в каждой из групп не выбыл из исследования. При этом выбытие пациентов вряд ли было обусловлено продолжительностью исследования: из группы I на первом этапе АГТ выбыло три человека, а на последующем шестимесячном этапе АГТ+А — ни одного, тогда как из группы II на первом этапе АГТ+А пациенты не выбывали, а на последующем этапе АГТ (казалось бы, уже отлаженной) без анксиолитика — двое пациентов. Таким образом, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению выбытия пациентов по причине ухудшения соматического и психического состояния на этапе изолированной АГТ. В результате к окончанию исследования под наблюдением оставалось 64 пациента, их распределение по подгруппам также приведено в таблице 1. Поскольку для анализа динамики изучаемых показателей в ходе этапов терапии использовали статистику связанных групп (количество пациентов в группе изменяться не должно), мы исключили выбывших пациентов и из начального рассмотрения. Оказалось, что выбытие 2-3 пациентов из каждой подгруппы не нарушило отсутствия достоверных отличий между подгруппами как по возрастному-половому составу, так и по исходным параметрам, могущим оказать влияние 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 группах, достаточную ($n > 30$) численность групп, мы сочли возможным применение методов параметрической статистики. Межгрупповые различия на каждом этапе оценивали при помощи t-критерия Стьюдента

Таблица 1

Сведения о пациентах, выбывших из исследования на различных его этапах

Группа	Исходно	6 мес.	12 мес.	Итого
I	n=35	ТИА — 2 Усиление тревоги — 1		n=32
II	n=34		ТИА — 2	n=32

Примечание: серым цветом выделены ячейки, соответствующие АГТ+А.

Сокращение: ТИА — церебральная транзиторная ишемическая атака.

Таблица 2

Динамика артериального давления в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по данным суточного мониторирования, мм рт.ст.

Показатель	Исходно	6 мес.	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****

Примечания: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. # — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнем значимости $p < 0,05$.

Сокращения: 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.

для несвязанных выборок. Достоверность различий изучаемых параметров в группах на разных этапах исследования в динамике оценивали при помощи t-критерия Стьюдента для связанных выборок с поправкой Бонферрони на множественность сравнений [12, 13]. Использовали двусторонние варианты указанных критериев. Изучаемые параметры в таблицах представлены в виде $M \pm SD$. Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Объективизация собственно антигипертензивного эффекта сравниваемых вариантов лечения проводилась при помощи суточного мониторирования АД. Среднедневные и средненочные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД у включенных в исследование пациентов на этапах терапии приведены в таблице 2. Достоверное снижение среднего САД и ДАД за активный период и ночное время произошло во всех группах к концу пер-

Таблица 3

Динамика вариабельности артериального давления в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по данным суточного мониторингирования, мм рт.ст.

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

Примечания: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочками помечены значения показателей, достоверно отличающиеся от исходных: *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$. #, ## — различия между значениями показателей в группах I и II на данном этапе лечения с уровнями значимости $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

Сокращения: Вар САДд — вариабельность систолического АД в активный период, Вар ДАДд — вариабельность диастолического АД в активный период, Вар САДн — вариабельность систолического АД в ночное время, Вар ДАДн — вариабельность диастолического АД в ночное время.

вого этапа лечения независимо от его вида (АГТ или АГТ+А) и сохранялось на втором этапе терапии. Однако следует отметить, что при анализе межгрупповых различий в конце первого этапа терапии во II группе было выявлено более низкое ($p < 0,05$) среднесуточное САД и ДАД, по сравнению с I группой. К концу второго этапа исследования эти различия исчезали. Таким образом, можно сделать вывод о том, что стартовая комбинация антигипертензивных средств с анксиолитиком обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД.

Немаловажным показателем, характеризующим суточный профиль АД, является вариабельность АД [14]. Установлено, что увеличенная вариабельность (Вар) АД ассоциирована с повышенной вероятностью развития гипертрофии левого желудочка, коррелирует с тяжестью ретинопатии и уровнем креатинина сыворотки [15]. Значения параметров вариабельности САД и ДАД в исследуемых подгруппах пациентов в процессе терапии приведены в таблице 3.

Исходные значения вариабельности АД у большинства пациентов были повышены или у верхней границы нормы. Увеличенная вариабельность АД, его нестабильность, по нашему мнению, могут быть обусловлены расстройствами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, гиперсимпатикотонией, положительными ино- и хронотропными влияниями на миокард, сопутствующими тревожному расстройству.

Динамика вариабельности АД в сопоставляемых группах оказалась следующей. Так, в группе I на фоне изолированной АГТ отмечалась тенденция к сниже-

нию показателей вариабельности АД, не достигающая, однако, статистической значимости. Наоборот, в группе II на фоне комбинированной АГТ зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей вариабельности, что свидетельствует о благоприятном влиянии психокорректирующей терапии на вегетативное обеспечение тонуса артериол и механизмы регуляции АД. При этом предпочтительность комбинированной АГТ перед изолированной подтверждается статистически значимыми ($p < 0,01$) межгрупповыми различиями вариабельности всех четырех показателей в пользу II группы. На втором этапе терапии уже в группе I происходит резкое снижение показателей вариабельности, их значения уравниваются с таковыми во II группе, которые в основном продолжают снижаться. Таким образом, включение АГ в состав комбинированной АГТ у пациентов с АГ и сопутствующим тревожным расстройством приводит к более выраженному снижению показателей вариабельности АД, что имеет благоприятное прогностическое значение.

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), рассчитывать данные показатели как средние по группе и оценивать их динамику было бы не вполне информативно. Более корректным является 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 отличие от больных с депрессивным расстройством, у которых статистически значимое уменьшение доли пациентов с патологическими значениями величины и/или скорости УП САД и ДАД происходило уже к концу первого шестимесячного этапа комбинированной (с антидепрессантом) терапии [16], у пациентов с тревожным расстройством достоверное снижение такой доли наблюдалось лишь к окончанию 12-мес. периода, причем статистически значимых различий между I и II группами 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 или ДАД, то есть исходно изменение параметров УП САД и ДАД было более выраженным и их нормализация оказалась более заметной.

Немалый интерес представляет изучение динамики выраженности тревоги у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии. На рисунке 1 представлена динамика личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности

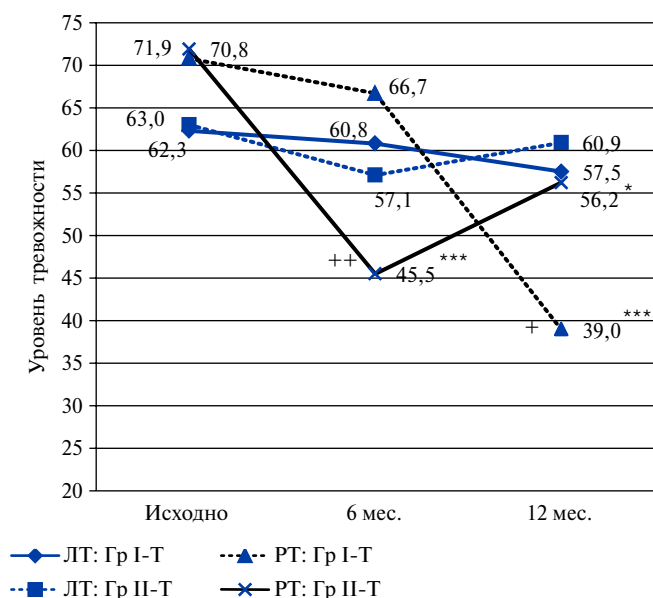


Рис. 1. Динамика выраженности тревоги у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии.

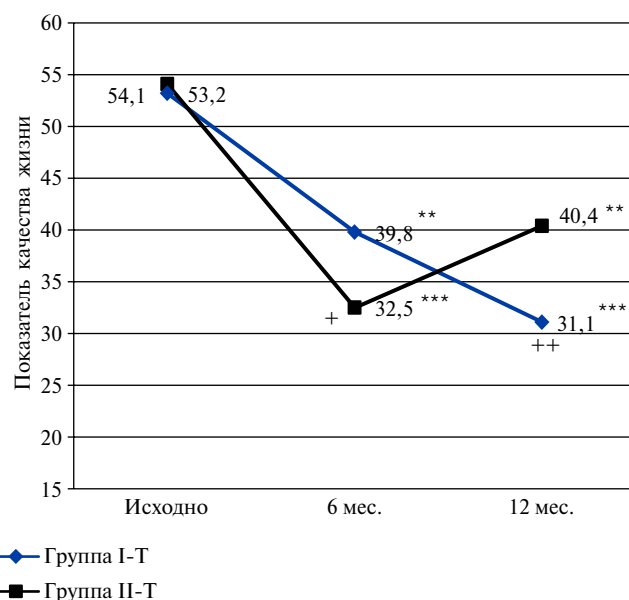


Рис. 2. Динамика качества жизни у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным.

в сравниваемых группах. Видно, что значимых изменений ЛТ не произошло. Это вполне понятно, так как ЛТ — индивидуальная черта личности человека и изменение ее в результате фармакотерапии невозможно [17]. Наоборот, значимая динамика РТ хорошо видна. На первом этапе лечения в группе I уровень РТ достоверно не меняется, тогда как в группе II 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 межгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу II группы, получавшей АГТ+А. На втором этапе РТ у пациентов группы II вновь возрастает, оставаясь в пределах тревожности среднего уровня и сохраняя значимое ($p < 0,05$) отличие в сторону меньшего значения по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у пациентов I группы после проведения курса АГТ+А РТ снижается на 40,9% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,001$) меньше исходного значения. При этом значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие уровня РТ сохраняется, но уже в пользу I группы. Полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности у пациентов с АГ и коморбидным тревожным расстройством АГТ, комбинированной с АТ, перед изолированной АГТ в отношении редукции аффекта тревоги.

Субъективным, но тем не менее очень значимым для больного и врача показателем является качество жизни. Это объясняется прежде всего тем, что для каждого пациента важны не только объективные параметры физического состояния, но первостепенное значение имеет также ощущение жизненного благополучия как в физическом, так и в психологи-

ческом и социальном аспектах. Учитывая вышесказанное, мы изучили динамику качества жизни у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным (рис. 2) (меньшему количеству баллов соответствует лучшее качество жизни).

Так, видно, что по окончании первого этапа исследования улучшение качества жизни наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе I после АГТ уменьшение показателя качества жизни (ПКЖ) составило 26,4% ($p < 0,01$) от исходного уровня, в группе II после АГТ+А — 38,9% ($p < 0,001$), при этом АГТ+А обеспечивала достоверно ($p < 0,05$) лучшее качество жизни, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в группе I качество жизни продолжало улучшаться (ПКЖ уменьшился еще на 16,1% от исходного уровня), тогда как в группе II после отмены АТ произошло некоторое ухудшение качества жизни, связанное в основном с нарастанием реактивной тревожности (рис. 1), хотя ПКЖ по-прежнему достоверно ($p < 0,01$) отличался от исходного в лучшую сторону. Сравнение качества жизни между группами в конце второго этапа опять выявило значимые ($p < 0,01$) отличия, но уже в пользу группы I, пациенты которой получали АГТ+А.

Заключение

Назначение пациентам с АГ и коморбидным тревожным расстройством комбинированной АГТ, включающей традиционное антигипертензивное средство в индивидуально подобранной дозировке и АТ, является предпочтительным по сравнению с изолированной АГТ. Хотя и комбинированная,

и изолированная АГТ обеспечивали адекватное снижение АД на всех этапах исследования, стартовое назначение комбинированной АГТ приводило к более быстрому (уже на первом этапе) достижению достоверно более низких значений среднесуточного САД и ДАД. На фоне стартовой комбинированной АГТ регистрировались более низкие показатели вариабельности АД. Только комбинированная АГТ обеспечивала адекватную редукцию тревожной симптоматики, причем при стартовом

ее назначении достоверно более низкий по сравнению с исходным уровень реактивной тревожности сохранялся даже через полгода после окончания приема АТ. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению качества жизни больных, но при этом шестимесячное использование комбинированной АГТ обеспечивало достоверно лучшие показатели (по сравнению с изолированной АГТ) независимо от очередности назначения.

Литература

- Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova SA, 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).
- Shalnova SA, Deev AD. 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).
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Epidemiya of cardiovascular diseases can be stopped prevention strengthening. *Preventive medicine* 2009; 6: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая медицина* 2009; 6: 3-7).
- Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseyev VS. Arterial hypertension: Keys to diagnostics and treatment. M.: 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.).
- Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, 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: 52-9. 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: 52-9).
- Gagulin IV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. Personal anxiety as personality characteristic and risk of hypertension. *World of science, culture, education* 2009; 5(17): 210-2. Russian (Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. и др. Личностная тревожность как свойство личности и риск артериальной гипертензии. *Мир науки, культуры, образования* 2009; 5(17): 210-2).
- Pogosova GV. Psychoemotional disturbances in cardiovascular disease patients: treatment issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 5(2): 94-9. Russian (Погосова Г.В. Психоземotionalные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(2): 94-9).
- Battersby C, Hartley K, Fletcher A. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 12: 981-6.
- Psychiatry: national management. M.: GEOTAR-media, 2009; 1000 p. Russian (Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1000 с.).
- Rachin AP, Mikhaylova EV. 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.).
- Shatsberg AF, Cole JO, Debattista Ch. Management on clinical psychopharmacology. M.: Medpress-inform, 2013; 608 p. Russian (Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии / Алан Ф. Шацберг, Джонатан О. Коул, Чарльз ДеБаттиста; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 608 с.).
- Glants S. Medical and biological statistics. M.: Praktika, 1998; 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459 с.).
- Lang T, Sesik M. How to describe statistics in medicine. The annotated management for authors, editors and reviewers. Ed. Leonov VP. 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.).
- Functional diagnostics in cardiology: clinical interpretation. Ed. Vasyuk YuA. M.: Prakticheskaya meditsina 2009; 312. Russian (Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. Под ред. Ю.А. Васюка. М.: Практическая медицина 2009; 312).
- Afsar B. Comparison of demographic, clinical, laboratory parameters between patients with sustained normotension, white coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension. *J Cardiol* 2013; 61: 222-6.
- Kovalev DV, Skibitskiy VV, Kurzanov AN, Ponomareva AI. Efficacy of antihypertensive therapy with added antidepressant in hypertension patients and depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016; 15(3): 14-9. Russian (Ковалев Д.В., Скибицкий В.В., Курзанов А.Н., Пономарева А.И. Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертензией и с депрессивными расстройствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016; 15(3): 14-9).
- Evseegneev RA. Psychiatry in the general medical practice: The management for doctors. M.: MIA, 2010; 592 p. Russian (Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. М.: МИА, 2010; 592 с.).