

Эффективность комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной фармакотерапии у больных артериальной гипертонией и с депрессивными расстройствами

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

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Сравнить влияние изолированной и комбинированной с антидепрессантом антигипертензивной терапии (АГТ) на показатели суточного профиля артериального давления (АД), выраженность депрессии и качество жизни у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ) и депрессивным расстройством.

Материал и методы. 71 пациент, возраст $48,7 \pm 5,2$ лет, 37 женщин, рандомизирован на две группы. Каждая группа в течение года последовательно получала два вида фармакотерапии продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и комбинированную АГТ с приемом антидепрессанта флувоксамина (АГТ+А). Группа I ($n=35$) первые полгода получала АГТ, последующие — АГТ+А, группа II ($n=36$) — в обратной последовательности. В конце каждого полугодия в группах сравнивали показатели суточного мониторинга АД, степень выраженности депрессии по шкале Бека и качество жизни. Те же сопоставления проводили отдельно для каждой группы в конце первого и второго этапов лечения.

Результаты. Стартовое назначение комбинированной АГТ обеспечивало более быстрое достижение относительно низких значений среднедневного и средненочного систолического и диастолического АД, более низкие показатели вариабельности АД. Комбинированная АГТ позволила добиться достоверно большего снижения величины и скорости утреннего прироста систолического и диастолического АД. Только комбинированная АГТ продемонстрировала адекватную редукцию депрессивной симптоматики. 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 антидепрессантом флувоксатином АГТ у лиц с АГ и депрессивным расстройством выше по сравнению с изолированной АГТ.

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

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-14-19>

Поступила 10/09-2015

Принята к публикации 13/04-2016

Efficacy of antihypertensive therapy with added antidepressant in hypertension patients and depression

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

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

Aim. To compare the influence of mono- and combined with antidepressant antihypertension therapy (AHT) on the parameters of 24-hour blood pressure (BP) profile, severity of depression and life quality of patients with non-controlled arterial hypertension (AH) and depression.

Material and methods. 71 patients, aged $48,7 \pm 5,2$ y.o., 37 females, were randomized to two groups. Each group during a year consequently received two types of pharmacotherapy for 6 months twice: mono AHT and AHT with antidepressant fluvoxamine (AHT+A). Group 1 ($n=35$) for the first half-year received AHT, then AHT+A; group 2 ($n=36$) in reversed order. At the end of each half-year, we compared 24-hour blood pressure, and severity of depression by Beck score, with life quality. Same comparisons were done in the group by endings of two periods.

Results. Starting with combination AHT led to faster achievement of relatively low values of mean day and mean night systolic and diastolic

BP, lower BP variability. Combination AHT made to reach significantly higher level of the value and velocity of morning BP raise. Only combination therapy showed adequate reduction of depression symptoms. Combination, as monotherapy in 6 month led to significant improvement of life quality; however, combination therapy was significantly better.

Conclusion. Efficacy of antidepressant-combined AHT with fluvoxamine in AH patients with depression better than mono AHT.

Key words: arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, depression, antidepressants.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 14–19
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-14-19>

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АГТ+А — антигипертензивная терапия, комбинированная с антидепрессантом, АД — артериальное давление, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина, Вар — вариабельность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертония, ПЖЖ — показатель качества жизни, САД — систолическое артериальное давление, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, УП — утренний прирост.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (918) 399-68-64

e-mail: dvkovalev@mail.ru

[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, 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].

В экономически развитых странах, в т.ч. в России, артериальная гипертония (АГ) до настоящего времени 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 РФ достигает 35,5% [1, 2], осложнениями АГ обусловлен высокий процент инвалидизации населения, в т.ч. трудоспособного [3, 4]. Поэтому проблема адекватного лечения АГ является, безусловно, актуальной, ей посвящено большое количество исследований, в т.ч. крупномасштабных, многоцентровых и международных. К настоящему времени определены основные группы антигипертензивных препаратов, разработаны обязательные к исполнению стандарты лечения больных 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, тревога или/и депрессия, как правило, остаются “за бортом” рекомендаций. В то же время распространенность данных аффективных расстройств в настоящее время очень велика и продолжает непрерывно возрастать [5-7]. Коморбидные АГ депрессивные расстройства не могут не оказывать влияния на особенности тактики ведения больных АГ, хотя крупных исследований по оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у такого контингента пациентов не проводилось. Имеющиеся отдельные работы, затрагивающие проблему, неоднозначны и зачастую противоречивы. Недостаточно изучено влияние комбинации антигипертензивных и психотропных препаратов на суточный профиль артериального давления (АД). Учитывая вышесказанное, проведено проспективное, сравнительное, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование влияния комбинированной с антидепрессантом АГТ (АГТ+А) против изолированной АГТ на показатели суточного профиля АД, выраженность депрессии и качество жизни (ПКЖ) пациентов.

Материал и методы

В исследование был включен 71 пациент, средний возраст $48,7 \pm 5,2$ лет, 37 женщин и 34 мужчины, с неконтролируемой АГ (НКАГ) 1-2 степени и симптоматикой депрессии. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа I ($n=35$, средний возраст $48,6 \pm 5,0$ лет, 19

женщин, 16 мужчин) и группа II ($n=36$, $48,8 \pm 5,4$ лет, средний возраст 18 женщин и 18 мужчин). Обе группы достоверно не различались по доле больных с поражением органов-мишеней. В I группе лиц с гипертрофией левого желудочка было 7 (20,0%), во II группе — 8 (22,2%). Пациентов с утолщением комплекса интима-медиа $>0,9$ мм или атеросклеротическими бляшками в брахиоцефальных артериях было в I группе 13 (37,1%), во II группе — 15 (41,7%). Между группами также отсутствовали различия по риску сердечно-сосудистых осложнений АГ: больных со средним и высоким риском в группе I было 12 (34,3%) и 23 (65,7%), в группе II — 11 (30,6%) и 25 (69,4%), соответственно.

Каждая группа в течение одного года последовательно получала два вида лечения продолжительностью по 6 мес. каждый: изолированную АГТ и АГТ+А. Группа I вначале в течение 6 мес. получала АГТ, затем, в последующие 6 мес., — АГТ+А, группа II — наоборот, сначала АГТ+А, затем — изолированную АГТ. Перекрестный 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 повышало достоверность выводов.

Во время первого визита констатировали наличие у пациента НКАГ 1-2 степеней, депрессии (с использованием опросника депрессии Бека), 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 функциональных классов (ФК) по NYHA, тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость в анамнезе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину (АРА), диуретиков. Все включенные в исследование пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Во время второго визита выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) (“МДП-НС-02”, ООО “ДМС Передовые технологии”, Россия) и оценку ПКЖ с использованием опросника “Качество жизни у больных гипертонической болезнью” [8]. Затем пациентов рандомизировали в I или II группы и начинали лечение. АГТ проводили ИАПФ фозиноприлом в индивидуально эффективной суточной дозе — 10-20 мг/сут. При наличии сухого кашля или прочих нежелательных явлений применяли АРА 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 депрессии Бека у всех пациентов было установлено депрессивное расстройство легкой степени (соответствует критериям легкого депрессивного эпизода — F32.0 по МКБ-10, при котором назначение антидепрессантов не является абсолютно показанным, а в случае их назначения наблюдение врача-психиатра не является необходимым [5, 6, 9]. В качестве антидепрессанта использовали препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) флувоксамин

Таблица 1

Сведения о пациентах, выбывших из исследования на различных его этапах

| Группа | Исходно | 6 мес. | 12 мес. | Итого |
|--------|---------|---|--------------------------------------|-------|
| I | n=35 | Нежелание — 1 Усиление депрессии — 1 | Отказ от приема антидепрессантов — 1 | n=32 |
| II | n=36 | Смена м/жительства — 1 | Рецидив депрессии — 1 | n=34 |

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

Таблица 2

Динамика АД в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт.ст.

| Показатель | Исходно | 6 мес. | 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*** |

Примечание: в верхней части ячейки — значения показателей для группы I, в нижней — для группы II. Звездочки 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 $p < 0,05$. САДд — среднее САД в дневной период, ДАДд — среднее ДАД в дневной период, САДн — среднее САД в ночное время, ДАДн — среднее ДАД в ночное время.

в дозе 50-100 мг/сут. вечером. Данный препарат использовался в связи с наибольшей безопасностью, в т.ч. при передозировке, минимальной кардиотоксичностью, минимумом антихолинергических побочных эффектов, минимальным риском злоупотребления [10, 11].

Третий визит пациента был намечен на срок спустя 10-14 сут. от начала первого этапа терапии. Целями 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 СМАД, определение уровня депрессии, оценку ПКЖ. После четвертого визита пациента схему терапии меняли на альтернативный вариант. Через 10-14 сут. после смены терапии при необходимости осуществляли дополнительный визит с той же целью, что и визит 3. Таким образом, основными для получения результатов, подвергаемых анализу, являлись визиты 2, 4 и 5.

К завершению исследования из него выбыли 5 пациентов. Сведения о количестве выбывших больных и причинах выбытия представлены в таблице 1. Примечательно, что количество выбывших пациентов на этапах АГТ и АГТ+А достоверно не отличалось ($p(\chi^2) > 0,05$). В результате к окончанию исследования под наблюдением оставалось 66 пациентов, их распределение по группам 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), исключили выбывших пациентов и из начального рассмотрения. Оказалось, что выбытие 2-3 пациентов из каждой группы не нарушило отсутствия достоверных отличий между группами как по возрастно-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, сочли возможным применение методов параметрической статистики. Межгрупповые различия на каждом этапе оценивали при помощи t-критерия Стьюдента 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. 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 осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Объективизация собственно антигипертензивного эффекта сравниваемых вариантов лечения проводили при помощи СМАД. 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 первого 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 ($p < 0,05$) среднедневное 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 антидепрессантом обеспечивает более быстрое достижение целевых значений АД.

Таблица 3

Динамика Вар АД в группах в ходе последовательных вариантов фармакотерапии по результатам СМАД, мм рт.ст.

| Показатель | Исходно | 6 мес. | 12 мес. |
|------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|
| Вар 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**** |
| Вар 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**** |
| Вар 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**** |
| Вар 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**** |

Примечание: 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. Вар САДд — вариабельность САД в дневной период, Вар ДАДд — вариабельность ДАД в дневной период, Вар САДн — вариабельность САД в ночное время, Вар ДАДн — вариабельность ДАД в ночное время.

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

Исходные значения Вар АД у большинства пациентов были повышены или у верхней границы нормы. Увеличенная Вар АД, его нестабильность, могут быть обусловлены расстройствами вегетативной регуляции сосудистого тонуса, гиперсимпатикотонией, положительными ино- и хронотропными влияниями на миокард, сопутствующими депрессии.

Динамика Вар АД в сопоставляемых группах оказалась следующей. В группе I на фоне изолированной АГТ отмечалась тенденция к снижению показателей Вар АД, не достигающая, однако, статистической значимости. Наоборот, в группе II на фоне комбинированной АГТ+А зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) снижение всех показателей Вар, что свидетельствует о благоприятном влиянии психокорректирующей терапии на вегетативное обеспечение тонуса артериол и механизмы регуляции АД. При этом предпочтительность комбинированной АГТ+А перед изолированной подтверждается статистически значимыми ($p < 0,01$) межгрупповыми различиями Вар всех четырех показателей в пользу II группы. На втором этапе терапии уже в группе I происходит резкое снижение показателей Вар, их значения уравниваются с таковыми во II группе, которые в основном продолжают

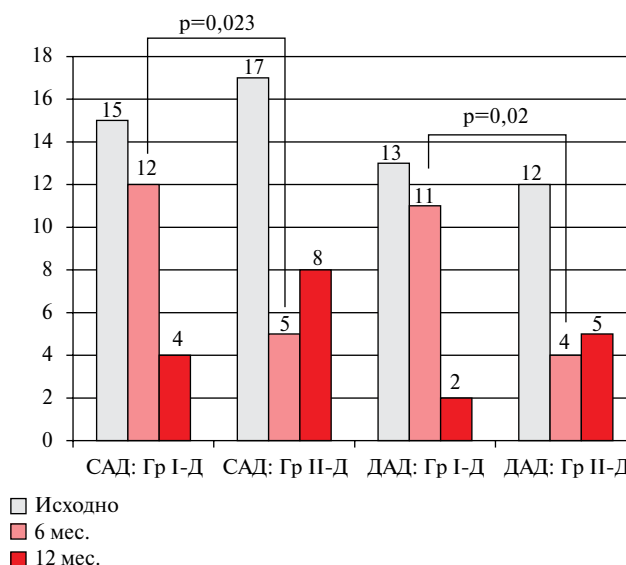


Рис. 1 Динамика количества больных с превышающими норму значениями величины или скорости УП САД и ДАД в группах I (n=32) и II (n=34).

снижаться. Таким образом, включение исследуемых антидепрессантов в состав комбинированной АГТ+А у пациентов с АГ и сопутствующим депрессивным расстройством приводит к более выраженному снижению показателей Вар 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 [15]), 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. Абсолютное количество пациентов с патологическими характеристиками УП САД и ДАД по группам пациентов представлено на рисунке 1. В I группе в ходе последовательного использования АГТ и АГТ+А происходит монотонное снижение доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом этапе небольшое, статистически незначимое, а на втором этапе — существенное ($p < 0,01$ по отношению к исходному для САД и ДАД). Во II группе наблюдается немонотонная динамика доли пациентов с патологией УП САД и ДАД: на первом этапе (АГТ+А) — резкое снижение доли ($p < 0,01$ для САД и ДАД), а на втором этапе (после отмены антидепрессанта) — тенденция ($p > 0,05$) к увеличению доли пациентов. При этом доля лиц с патологией УП САД и ДАД на втором этапе во II группе все же остается достоверно ($p < 0,05$) более низкой, чем

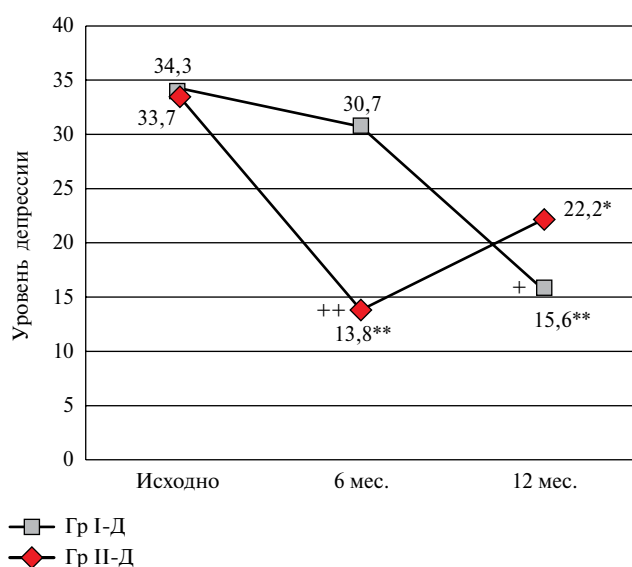


Рис. 2 Динамика уровня депрессии по шкале Бека (баллы) в I и II группах в ходе первого и второго этапов исследования.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий показателей по отношению к их исходному значению; +, ++, +++ — те же значения уровня значимости для межгрупповых различий на одном и том же этапе лечения (помечено значение, соответствующее “лучшему” результату).

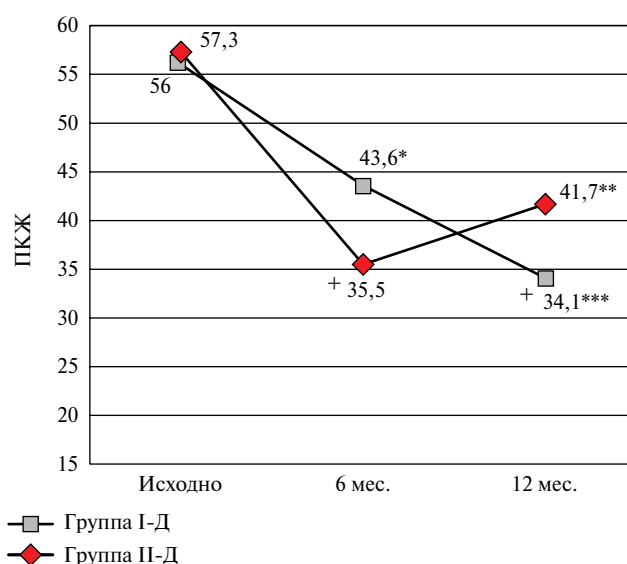


Рис. 3 Динамика ПКЖ в сравниваемых группах.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различий показателей по отношению к их исходному значению; +, ++, +++ — те же значения уровня значимости для межгрупповых различий на одном и том же этапе лечения (помечено значение, соответствующее “лучшему” результату).

исходно. Доля лиц с патологическими величиной и/или скоростью УП САД и ДАД (отдельно по САД и ДАД) в результате стартового применения комбинированной АГТ+А снижается настолько стремительно, что в конце первого этапа появляется значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие с пациентами, находящимися на изолированной АГТ. В конце второго этапа межгрупповое различие утрачивает достоверность. Вероятным объяснением такой убедительной динамики показателей УП САД и ДАД можно считать то, 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 отчетливому улучшению утреннего сна и, видимо, как следствие, нормализации патологических показателей.

Немалый интерес представляет изучение динамики степени выраженности депрессии у пациентов сравниваемых групп в ходе последовательных этапов фармакотерапии. Динамика среднего уровня депрессии в сравниваемых группах представлена на рисунке 2. На первом этапе лечения в подгруппе I-Д уровень депрессии достоверно не меняется, тогда как в подгруппе II-Д значимо ($p < 0,01$) снижается на 59,1%, при этом возникает межгрупповое различие ($p < 0,01$) в пользу группы, получавшей АГТ+А. На втором этапе у пациентов II группы после отмены антидепрессанта, степень депрессии несколько возрастает,

по-прежнему оставаясь достоверно ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. Наоборот, у пациентов I группы после проведения курса АГТ+А выраженность депрессии снижается на 49,2% от предыдущего уровня, что достоверно ($p < 0,01$) меньше исходного значения. При этом значимое ($p < 0,05$) межгрупповое различие степени депрессии сохраняется, но уже в пользу группы I. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о предпочтительности у пациентов с АГ и коморбидным депрессивным расстройством АГТ, комбинированной с антидепрессантом из группы СИОЗС флувоксамином, перед изолированной АГТ в отношении редукции аффекта депрессии.

Субъективным, но, тем не менее, очень значимым для больного и врача является ПКЖ. 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 психологическом и социальном аспектах. Учитывая вышесказанное, изучили динамику ПКЖ у исследуемых пациентов в конце первого и второго этапов лечения в сравнении с исходным (рисунок 3) (меньшему количеству баллов соответствует лучшее КЖ).

По окончании первого этапа исследования улучшение ПКЖ наблюдалось в обеих группах пациентов: в группе I после АГТ уменьшение ПКЖ составило 22,1% ($p < 0,05$) от исходного уровня, а в группе II после АГТ+А — 38,0% ($p < 0,001$), при

этом АГТ+А обеспечивала достоверно ($p<0,05$) лучшее КЖ, чем изолированная АГТ. По окончании второго этапа в группе I ПКЖ продолжал улучшаться в связи со значимой редукцией степени выраженности депрессии: ПКЖ уменьшился еще на 17,0% от исходного уровня, тогда как в группе II после отмены антидепрессанта наблюдалось некоторое ухудшение ПКЖ, обусловленное в основном возвратом депрессивной симптоматики (рисунок 3), хотя ПКЖ по-прежнему достоверно ($p<0,01$) отличался от исходного в лучшую сторону. Теперь уже в группе I на фоне АГТ+А ПКЖ был значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе II, получавшей изолированную АГТ.

Заключение

Назначение пациентам с АГ и коморбидным депрессивным расстройством комбинированной АГТ+А, включающей традиционное антигипертензивное средство в индивидуально подобранной дозировке и антидепрессант флувоксамин, 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+А приводило к более быстрому, уже на первом этапе, достижению достоверно более низких значений среднесуточного САД и ДАД. На фоне стартовой комбинированной АГТ+А регистрировались более низкие показатели Вар АД. Комбинированная АГТ+А позволила добиться снижения величины и скорости УП САД и ДАД. Только комбинированная АГТ+А обеспечивала адекватную редукцию депрессивной симптоматики, причем при стартовом ее назначении достоверно более низкий по сравнению с исходным уровнем депрессии сохранялся даже через полгода после окончания приема антидепрессанта. И комбинированная, и изолированная АГТ через 6 мес. приводили к значимому улучшению ПКЖ больных, но при этом 6-месячное использование комбинированной АГТ+А обеспечивало достоверно лучшие показатели, по сравнению с изолированной АГТ, независимо от очередности назначения.

Литература

1. Chazova IE, Zhernakova YuV, Shalnova S A, et al. Prevalence of risk factors of development of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with an arterial hypertension. *Kardiologiya* 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 гипертонией. *Кардиология* 2014; 10: 4-12).
2. 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).
3. 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).
4. 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 гипертония: Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 864 с).
5. Smulevich AB. Depressions in the general medicine. M.: MIA, 2010; 256 p. Russian (Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010; 256 с).
6. Evsegneev 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).
7. Smulevich AB. Mental disorders in clinical practice. Medpress inform, 2011; 720 p. Russian (Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. Медпресс информ, 2011; 720 с).
8. 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.
9. Psychiatry: national management. M.: GEOTAR-media, 2009; 1000 p. Russian (Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1000 с).
10. 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).
11. Shatsberg AF. Management on clinical psychopharmacology. Alan F. Shatsberg, Johnathan O. Cole, Charlz Debattista; the lane with English 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).
12. Glants S. Medical and biological statistics. The lane with English M.: Praktika, 1998; 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459 с).
13. 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).
14. Rogoz AN, Nikolsky VP, Oshchepkov EV, et al. Daily monitoring of arterial pressure (Methodical questions). Under the editorship of Arabidze G.G. and O.Yu.Atkova. M., 1997. Russian (Порога А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы). Под ред. Арабидзе Г.Г. и О.Ю. Атькова. М., 1997).
15. Kobalava ZhD, Kotovsk YuV. 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).