

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.8-008.64:615.2

## Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

### Контактная информация:

Скибицкий Виталий Викентьевич,  
ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава  
России,  
ул. Рашилевская, д. 71, Краснодар,  
Россия, 350000.  
E-mail: vvsdoctor@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
01.08.16 и принята к печати 04.09.16.

### Резюме

**Цель исследования** — оценка эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии с использованием антидепрессанта у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (НКАГ) и депрессивными расстройствами (ДР). **Материалы и методы.** Обследовано 160 пациентов с НКАГ и ДР, которым назначена комбинированная терапия, включавшая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сут и диуретик индапамид SR (арифон-ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки. Больные рандомизировались на 2 группы: в 1-й группе к проводимой антигипертензивной терапии добавлялся антидепрессант эсциталопрам (селектра, Abbott, США) 10 мг/сут; во 2-й группе — антагонист кальция (АК) амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter, Германия) 5–10 мг/сутки. Исходно и через 24 недели всем включенным в исследование пациентам проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс ООО «Пётр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность артериального давления (АД), индекс времени артериальной гипертензии, величину и скорость утреннего подъема АД, суточный индекс, пульсовое АД. Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>, м/с), приведенные к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин значения (RWTT пр, мс и PWV<sub>ao</sub> пр, м/с), индекс аугментации; рассчитывались основные параметры центрального аортального давления (ЦАД): САД, ДАД, среднее давление в аорте, индекс аугментации в аорте; проводилось анкетирование пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии HADS, самооценки депрессии Цунга, тревоги Спилбергера, вегетативных изменений Вейна и опросника качества жизни SF-36. **Результаты.** Комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая эсциталопрам, обеспечивала снижение АД до целевых значений у половины больных уже через 4 недели, в то время как в контрольной группе 75,6% пациентов для достижения целевого

уровня (ЦУ) АД потребовалось увеличение дозы амлодипина до 10 мг в сутки. Сравнительный анализ динамики СМАД через 24 недели показал, что в 1-й группе отмечалось более выраженное по сравнению с контрольной группой улучшение основных показателей СМАД, а также нормализацию суточного профиля АД у большего числа больных, чем при использовании АК. Вместе с тем использование антидепрессанта обеспечило сопоставимый с комбинированной терапией с использованием АК регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Через 24 недели терапии позитивная динамика ДР отмечалась в группе пациентов, получавших эсциталопрам, тогда как во 2-й группе по абсолютному большинству показателей уровень депрессии сохранялся на исходно высоком уровне. Использование антидепрессанта в составе комбинированной терапии привело к значимому 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-й группе больных, принимавших антидепрессант, отмечалось более выраженное в сравнении с контрольной группой улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36. **Выводы.** Применение эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало быстрое достижение ЦУ АД, более значимое улучшение основных показателей СМАД, нормализацию суточного профиля АД, выраженное улучшение психоэмоционального и вегетативного статуса пациентов, уменьшение симптомов депрессии и тревоги, улучшение показателей качества жизни, чем терапия без антидепрессанта.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, депрессия, антидепрессант, суточный профиль артериального давления, жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление

*Для цитирования:* Скибицкий В. В., Скибицкий А. В., Фендрикова А. В. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(5):505–518. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518.

---



---

## Arterial hypertension and depressive disorders: combination treatment with antihypertensive and psychotropic therapy

V. V. Skibitskii, A. V. Skibitskii, A. V. Fendrikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Corresponding author:**

Vitalii V. Skibitskii,  
Kuban State Medical University,  
71 Rashpilevskaya street, Krasnodar,  
Russia 350000.  
E-mail: vvsdoctor@mail.ru

*Received 1 August 2016;  
accepted 4 September 2016.*

---



---

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effectiveness of combination treatment with antihypertensive drugs and antidepressant in patients with uncontrolled hypertension (UHTN) and depressive disorders (DD). **Design and methods.** The study involved 160 patients with UHTN and DD and prescribed a combination therapy including an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor (perindopril 10 mg/day) and a thiazide-like diuretic (indapamide SR, 1,5 mg/day). Patients were randomized into 2 groups: 1<sup>st</sup> group received antihypertensive treatment with an antidepressant (selective serotonin reuptake inhibitors, escitalopram 10 mg/day); 2<sup>nd</sup> group received calcium channel blocker (CCBs, amlodipine 5–10 mg/day). At baseline and after 24 weeks all patients underwent clinical

examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (“Petr Telegin”, BPLab Vasotens, Russia) with 25-minute intervals between the measurements during the day and 50-minute intervals at night. We assessed the average 24-hour, daytime and nighttime systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), variability of blood pressure (BP), hypertension time index, the size and speed of morning rise in BP, daily index, pulse pressure. In addition, we evaluated arterial stiffness: the propagation time of the reflected wave (RWTT, ms), the estimated PWV in the aorta (PWVao, m/s) adjusted to systolic BP 100 mm Hg and heart rate 60 beats/min (RWTT ms, PWVao m/s), augmentation index. We also assessed central aortic pressure: systolic aortic pressure, aortic diastolic pressure, mean pressure in the aorta, aortic augmentation index. All the patients filled in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Tsung depression scale, Spielberger’s scale of the anxiety, Wayne questionnaire and the SF-36 questionnaire for the assessment of quality of life. **Results.** Combined antihypertensive therapy with escitalopram provided the target BP achievement in half of patients after 4 weeks, while in the control group an increase in the amlodipine dose to 10 mg per day was required to achieve target BP in 75.6% of patients. After 24 weeks, group 1 showed better ABPM parameters compared to the control group. In addition, daily BP profile was normalized in a larger number of patients than in control group. Antidepressants led to a comparable to the calcium antagonist therapy regression of the indicators of arterial stiffness and the central aortic pressure. After 24 weeks, a positive change in DD was registered in the group treated with escitalopram, while in the group 2 depression indicators remained at a high level. The use of antidepressant resulted in a significant decrease in anxiety disorders and autonomic disturbances, whereas in patients treated with “traditional” antihypertensive therapy, an increase of anxiety level and baseline autonomic dysfunction remained unchanged. Also, the group of antidepressant showed greater improvement of the quality of life assessed by the SF-36 questionnaire. **Conclusions.** The use of escitalopram in combination therapy provided a rapid achievement of target BP and more significant improvement in the main ABPM indicators, normalization of daily BP profile, a significant improvement in the emotional status and autonomic function, reduction of the depression and anxiety symptoms, improvement in quality of life compared to the treatment without antidepressant.

**Key words:** arterial hypertension, depression, antidepressant, ambulatory blood pressure monitoring, arterial stiffness, central aortic pressure

*For citation: Skibitskii VV, Skibitskii AV, Fendrikova AV. Arterial hypertension and depressive disorders: combination treatment with antihypertensive and psychotropic therapy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):505–518. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518.*

## Введение

В последние годы проблема депрессивных расстройств выдвигается в разряд первостепенно значимых. Хотя депрессия и не представляет собой патологию, несовместимую с жизнью, показатели инвалидизации, нетрудоспособности и ухудшения качества жизни при этом заболевании не уступают таковым при социально значимых соматических заболеваниях [1, 2, 3].

Вместе с тем на сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что между повышением артериального давления (АД) и депрессивными расстройствами (ДР) существует сложная патофизиологическая взаимосвязь, которая может вносить весомый вклад в формирование неконтролируемой артериальной гипертензии (НКАГ) и создавать серьезные трудности в ее лечении [4, 5].

В то же время не является очевидным то, что устранение депрессивных расстройств при использовании антидепрессанта на фоне антигипертензивной терапии будет сопровождаться дополнительным снижением АД и улучшением контроля НКАГ. С другой стороны, небезосновательно можно допустить, что использование антидепресс-

санта позволит преодолеть устойчивость НКАГ к антигипертензивной терапии [5]. Предпосылкой ожидаемого усиления эффекта комбинированной антигипертензивной терапии при включении в нее антидепрессанта являются установленные некоторые содружественные патофизиологические и биохимические механизмы повышения АД и формирования депрессии [6, 7].

Согласно результатам ряда исследований установлено, что препаратами выбора в терапии депрессивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые обладают не только выраженным антидепрессивным эффектом, но также практически лишены серьезных побочных эффектов, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы, и не влияют на эффективность лекарственных средств, применяемых в кардиологической практике [8, 9]. Одним из наиболее эффективных антидепрессантов этой группы является препарат эсциталопрам.

Вместе с тем возможность применения эсциталопрама в комплексной терапии у пациентов

с НКАГ для достижения целевого уровня (ЦУ) АД исследована недостаточно. Не изучена также эффективность влияния такой терапии на суточный профиль АД и его ключевые показатели, определяющие прогноз (вариабельность, адекватное ночное снижение и утренний подъем АД), жесткость сосудистой стенки, центральное аортальное давление (ЦАД) и другое.

Не исключено, что исследование этих аспектов будет способствовать улучшению контроля НКАГ, оптимизации выбора и проведения с учетом наличия депрессивных расстройств комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии, включающей антидепрессант у пациентов с неконтролируемой НКАГ и депрессивными расстройствами.

В связи с этим **целью** настоящего **исследования** стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии с использованием антидепрессанта у пациентов с НКАГ и ДР.

### Материалы и методы

На первом этапе исследования нами обследовано 398 пациентов с НКАГ, которым проводилось тестирование с использованием шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), опросника Цунга, шкалы тревоги Спилбергера и консультации психиатра для выявления тревожно-депрессивных расстройств [10]. НКАГ диагностировалась при отсутствии ЦУ АД (< 140/90 мм рт. ст.) на фоне применения комбинированной антигипертензивной фармакотерапии, включавшей два препарата и более. В результате скрининга было отобрано 160 больных (79 мужчин и 81 женщина) с сочетанием ДР и НКАГ, медиана возраста которых составила 58 лет (53–64 года). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: вторичная артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование, хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК, тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов кальция (АК), диуретиков. Вторичный генез НКАГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический

анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенографии и другое).

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Рандомизация в группах лечения проводилась методом «конвертов».

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

- группа 1 (n = 78) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сутки, диуретика индапамида SR (арифон ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки и антидепрессанта эсциталопрама (селектра, Abbott, США) 10 мг/сутки;

- группа 2 (контрольная) (n = 82) — больные, которым была назначена комбинация иАПФ периндоприла (престариум А, Servier, Франция) 10 мг/сутки, диуретика индапамида SR (арифон ретард, Servier, Франция) 1,5 мг/сутки и дигидропиридинового АК амлодипина (нормодипин, Gedeon Richter, Германия) в стартовой дозе 5 мг/сутки.

Через 4 недели наблюдения в обеих группах оценивалась частота достижения ЦУ АД на основании регистрации офисного АД. При отсутствии эффективного контроля АД у пациентов 1-й группы комбинированная терапия с использованием антидепрессанта продолжалась без изменений еще 4 недели, а во 2-й группе доза АК увеличивалась до 10 мг/сутки. Через 8 недель лечения в обеих группах у больных, не достигших ЦУ АД, проводилась коррекция терапии и они исключались из дальнейшего анализа антигипертензивного эффекта.

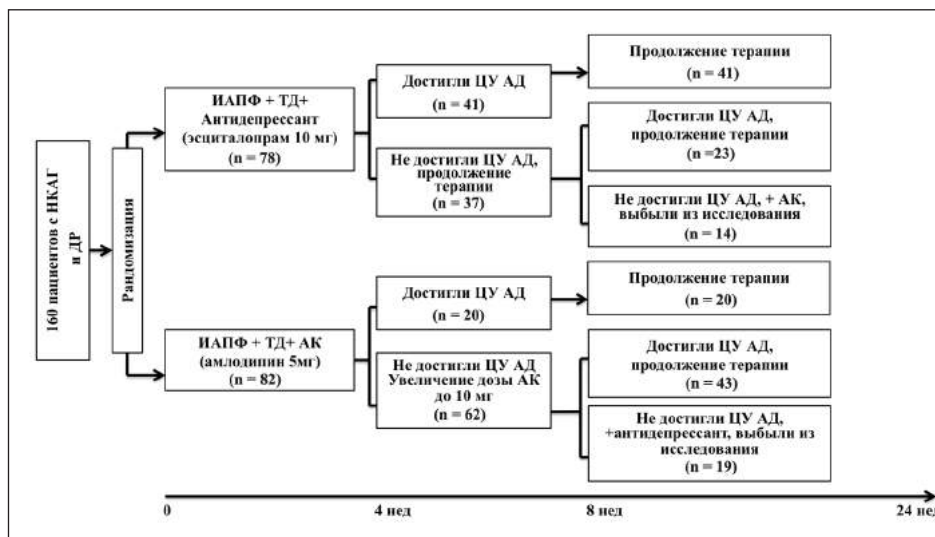
Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 24 недели терапии проводилось общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД) (аппаратный комплекс ООО «Пётр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 минут в дневные и 50 минут в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность (Var) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) АД, суточный индекс, пульсовое АД.

Кроме того, определялись среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочная скорость распространения



Рисунок 1. Дизайн исследования



**Примечание:** НКАГ — неконтролируемая артериальная гипертензия; ДР — депрессивные расстройства; ТД — тиазидоподобный диуретик; АК — антагонист кальция; ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>, м/с), приведенные к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин значения (RWTT пр, мс и PWV<sub>ao</sub> пр, м/с), индекс аугментации (AI<sub>x</sub>, %); рассчитывались основные параметры ЦАД: систолическое аортальное давление (САДао, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАДао, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АДаоср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AI<sub>хао</sub>, %).

Все больные были проконсультированы психиатром. Исходно и через 24 недели проводилось анкетирование пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии HADS, самооценки депрессии Цунга, тревоги Спилбергера, вегетативных изменений Вейна и опросника качества жизни SF-36.

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  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Частота достижения целевого уровня АД при использовании максимальных доз иАПФ периндоприла (10 мг/сутки), тиазидного диуретика (ТД) индапамида SR (1,5 мг/сутки) в комбинации со стандартной амбулаторной дозой эсциталопрама (10 мг/сутки) или с АК амлодипином (5 мг/сутки)

у пациентов с АГ и депрессией первоначально оценивалась через 4 недели лечения.

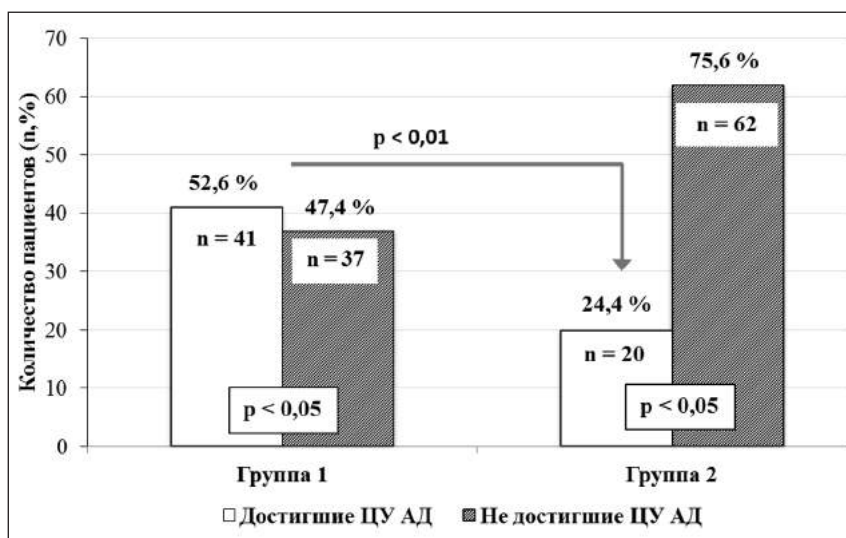
Как следует из полученных результатов, на 4-й неделе использования комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей антидепрессант (группа 1), у 41 (52,6%) пациента был зарегистрирован ЦУ АД (рис. 2). Во 2-й (контрольной) группе АД < 140/90 мм рт. ст. выявлено лишь у 20 (24,4%) больных. Следует отметить, что в 1-й группе количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД было значительно выше, чем во 2-й группе ( $p < 0,01$ ).

Согласно дизайну исследования, в 1-й группе проводимая комбинированная антигипертензивная терапия оставалась без изменений еще 4 недели, а во 2-й группе у пациентов, не достигавших ЦУ АД, суточная доза АК амлодипина была увеличена до 10 мг. В результате через 8 недель от начала лечения отмечалось снижение АД до ЦУ у 64 (82,1%) из 78 пациентов 1-й группы и у 63 (76,8%) из 82 больных 2-й группы (рис. 3). Таким образом, через 8 недель терапии количество пациентов с зарегистрированным ЦУ АД оказалось сопоставимым в обеих группах, но во 2-й группе для этого потребовалось удвоение суточной дозы АК. Пациентам, не достигшим целевых значений АД, проводилась коррекция терапии, и они исключались из последующего исследования и анализа.

К 24-й неделе лечения оба варианта фармакотерапии продемонстрировали практически одинаковую эффективность, позволив сохранить достижение ЦУ АД у 64 (82,1%) из 78 пациентов в 1-й группе и у 63 (76,8%) из 82 — во 2-й группе.

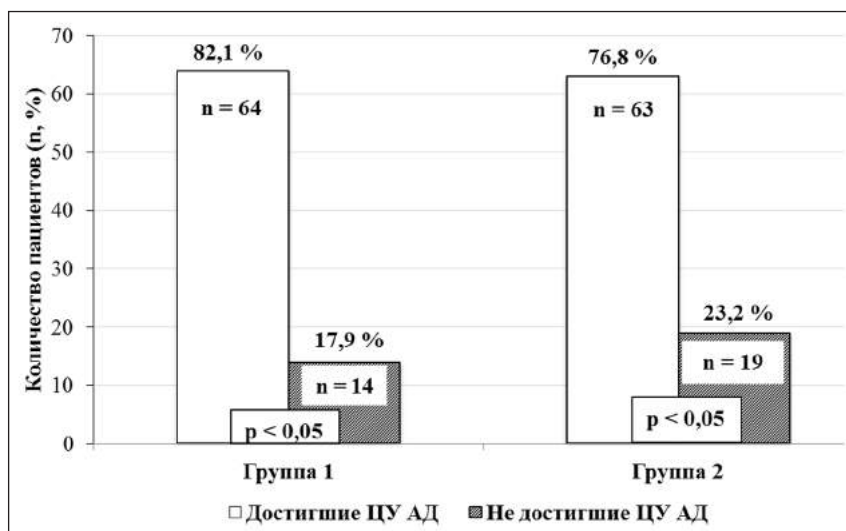
Степень изменения основных показателей СМАД на фоне двух вариантов 24-недельной

**Рисунок 2. Достижение целевого уровня артериального давления через 4 недели использования различных вариантов комбинированной антигипертензивной фармакотерапии**



Примечание: ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

**Рисунок 3. Достижение целевого уровня артериального давления через 8 недель использования различных вариантов комбинированной фармакотерапии**



Примечание: ЦУ — целевой уровень; АД — артериальное давление.

комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с НКАГ и депрессией представлена в таблице 1.

Оба варианта комбинированной антигипертензивной терапии обеспечивали сопоставимое снижение среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД. В то же время показатели, отражающие нагрузку давлением в соответствующие часы — ИВ САД и ИВ ДАД (днем и ночью), уменьшались в большей мере под влиянием комбинации, включавшей антидепрессант, чем АК. Так, если на фоне терапии периндоприлом, индапамидом SR с эсциталопрамом ИВ САД и ИВ ДАД в дневные часы снижались соответственно на 52,2% и 53%,

а ИВ САД — на 44,4% ночью, то при использовании амлодипина с иАПФ и диуретиком степень уменьшения этих показателей оказалась меньшей и составляла соответственно -46,6%, -44,4% и -39,4% (табл. 1).

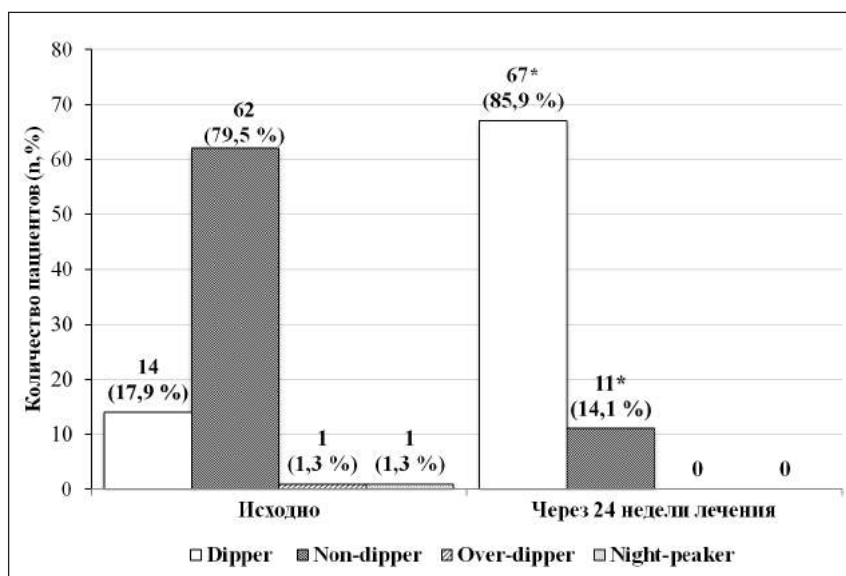
Кроме того, обращало на себя внимание, что вариабельность САД и ДАД в течение суток снижалась в гораздо большей степени на фоне использования в составе антигипертензивной терапии антидепрессанта, чем амлодипина. Так, применение комбинации, включавшей эсциталопрам, сопровождалось уменьшением дневных ВарСАД и ВарДАД соответственно на 40,8% и 43,7%, ночных ВарСАД и ВарДАД — на 33,9% и 43,9%, тогда

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,  
ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТИДЕПРЕССАНТ (ГРУППА 1)  
И АНТАГОНИСТ КАЛЬЦИЯ (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		
САД <sub>24</sub> , 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	нз
ДАД <sub>24</sub> , 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	нз
САД <sub>д</sub> , 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	нз
ДАД <sub>д</sub> , 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	нз
ИВ САД <sub>д</sub> , %	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 ДАД <sub>д</sub> , %	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
VarСАД <sub>д</sub> , 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
VarДАД <sub>д</sub> , 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
САД <sub>н</sub> , 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	нз
ДАД <sub>н</sub> , 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	нз
ИВ САД <sub>н</sub> , %	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 ДАД <sub>н</sub> , %	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	нз
VarСАД <sub>н</sub> , 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
VarДАД <sub>н</sub> , 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

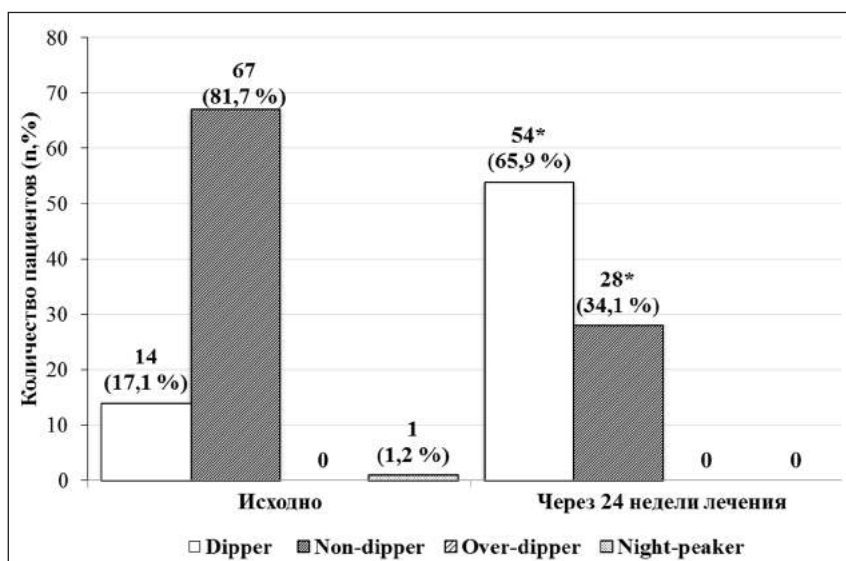
**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД<sub>24</sub> — среднесуточное значение САД; ДАД<sub>24</sub> — среднесуточное значение ДАД; САД<sub>д</sub> — среднедневное значение САД; ДАД<sub>д</sub> — среднедневное значение ДАД; САД<sub>н</sub> — средненочное значение САД; ДАД<sub>н</sub> — средненочное значение ДАД; ИВ — индекс времени; Var — варибельность; ВУП — величина утреннего подъема; СУП — скорость утреннего подъема; ПАД — пульсовое артериальное давление; \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения в каждой группе;  $\Delta_1$  % и  $\Delta_2$  % — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группах;  $p_{\Delta_1, \Delta_2}$  — значимость различий значений  $\Delta$  % между группами 1 и 2; нз — различия статистически незначимы.

**Рисунок 4. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов в 1-й группе до и через 24 недели лечения**



Примечание: \* —  $p < 0,05$  — значимость различий показателей до и через 24 недели лечения.

**Рисунок 5. Типы суточного профиля артериального давления у пациентов во 2-й группе до и через 24 недели лечения**



Примечание: \* —  $p < 0,05$  — значимость различий показателей до и через 24 недели лечения.

как на фоне терапии амлодипином с иАПФ и диуретиком указанные показатели снижались в меньшей мере, а именно — на 28,9%, 33,9%, 23,0% и 35,0% соответственно (табл. 1).

Важно и то, что при лечении антидепрессантом, иАПФ и ТД наблюдалось большее снижение исходно высокой величины и скорости утреннего подъема АД (ВУП САД — на 30,4% и ВУП ДАД — на 26,4%; СУП САД — на 30,3% и СУП ДАД — на 25,3%), по сравнению с пациентами, получавшими АК (табл. 1).

Через 24 недели у пациентов с НКАГ и ДР комбинированная терапия антидепрессантом,

иАПФ и ТД обеспечивала нормализацию суточного профиля артериального давления (СПАД) (профиль “dipper”) в большей мере, чем комбинация, включавшая АК (рис. 4, 5). Это сопровождалось также значительным уменьшением количества пациентов с патологическим СПАД, в частности “non-dipper”. При назначении эсциталопрама с иАПФ и диуретиком количество больных с типом “dipper” увеличивалось в 4,8 раза (с 14 до 67), а с “non-dipper” снижалось в 5,6 раза (с 62 до 11), тогда как среди пациентов, получавших амлодипин с иАПФ и диуретиком, эти изменения оказались менее выраженными и составляли



Таблица 2

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТИДЕПРЕССАНТ**

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + антидепрессант) (n = 64)		Δ%
	До лечения	Через 24 недели лечения	
RWTT, мс	131 (119–135)	138,7 (131–148)*	8,5
RWTT пр, мс	142 (127–152)	149,5 (138–159)*	7,8
PWVao, м/с	11,7 (10,8–12,6)	9,5 (8,6–10,4)*	–16,5
PWVao пр, м/с	9,8 (7,9–11,3)	7,4 (6,9–8,1)*	–14,9
AIx, %	4,5 (–30–19)	–22 (–37– (–8))*	–52,4
AIxao, %	35 (15–40)	16 (7–28)*	–58,8
САДао, мм рт. ст.	131 (127–143)	109 (108–117)*	–16,5
ДАДао, мм рт. ст.	87,5 (83–93)	74,7 (71–76)*	–16,2
АДао ср, мм рт. ст.	104 (99–111)	91 (87–93)*	–13,8

**Примечание:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AIx — индекс аугментации; AIxao — индекс аугментации в аорте; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; АДао ср — среднее артериальное давление в аорте; \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения; Δ% — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе. Значения приведены к систолическому артериальному давлению — 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

соответственно 3,8 раза (с 14 до 54) и 2,4 раза (с 67 до 28) (рис. 4, 5).

Следует отметить, что различия между группами по числу пациентов с профилем “dipper” и “non-dipper” через 24 недели наблюдения оказались значимыми:  $p = 0,014$  и  $p = 0,023$  соответственно.

Такие варианты СПАД, как “night-peaker” и “over-dipper”, исходно имели место у единичных больных в обеих группах и не регистрировались через 24 недели наблюдения.

Влияние комбинации эсциталопрама, периндоприла и индапамида SR на основные показатели ригидности сосудистой стенки и ЦАД изучено у 64 пациентов с НКАГ и депрессией.

Через 24 недели лечения наблюдалось увеличение времени распространения отраженной волны (RWTT и RWTT пр) на 8,5% и 7,8% соответственно (табл. 2). Кроме того, исходно повышенные показатели скорости распространения пульсовой волны (PWVao и PWVao пр) снижались в среднем на 16,5% и 14,9%, индекс аугментации — на 52,4%, индекс аугментации в аорте — на 58,8% соответственно (табл. 2).

Вместе с выявленными признаками регресса жесткости сосудистой стенки комбинированная антигипертензивная терапия, включавшая антиде-

прессант, сопровождалась снижением такого неблагоприятного в отношении сердечно-сосудистого риска фактора, как ЦАД, а именно снижением исходно повышенного САД в аорте в среднем на 16,5%, ДАД в аорте — на 16,2% и среднего АД в аорте — на 13,8%.

Влияние комбинации амлодипина, периндоприла и индапамида SR на показатели, характеризующие ригидность артерий, изучено у 63 пациентов с НКАГ и депрессией и представлено в таблице 3, из которой следует, что 24-недельное лечение приводило к повышению RWTT и RWTT пр в среднем на 8,8% и 9,4% соответственно. При этом исходно повышенные показатели PWVao, PWVao пр, AIx, AIxao снижались в среднем на 15,6%, 12,3%, 62,3%, 39,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, использование амлодипина в комбинации с периндоприлом и индапамидом SR у больных НКАГ с депрессией способствовало существенному снижению исходно высокого САД в аорте в среднем на 15,2%, ДАД в аорте — на 15,7%, среднего АД в аорте — на 12,6%. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности влияния комбинированной антигипертензивной терапии, включающей АК, на основные параметры, характеризующие ригидность сосудистой стенки и ЦАД.

Полученные нами результаты исследования указывают на то, что обе комбинации антигипертензивных препаратов, включавших иАПФ, диуретик и антидепрессант или АК, обеспечивали достаточно значимое вазопротективное действие. Вместе с тем представлялось важным сопоставить эффективность влияния исследованных комбинаций на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных НКАГ с ДР.

С этой целью был выполнен сравнительный анализ степени изменения изученных параметров артериальной ригидности и ЦАД при использовании двух вариантов комбинированной терапии (табл. 4).

Как нами было установлено и отмечено выше, через 24 недели лечения в обеих группах больных, достигавших целевых значений АД, регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей жесткости сосудистой стенки и снижение ЦАД. Однако важным является то, что степень позитивных изменений параметров жесткости сосу-

дистой стенки и ЦАД при использовании в составе комбинации эсциталопрама была сопоставимой с таковой при применении АК (табл. 4).

На основании результатов тестирования по шкалам HADS и Цунга исходно и через 24 недели применения антидепрессанта было выявлено не только уменьшение выраженности ДР, но и полный регресс симптомов депрессии у большинства больных по обоим шкалам при отсутствии серьезных побочных эффектов.

Кроме того, нами установлено, что пациенты с НКАГ обладали высоким уровнем тревоги и вегетативной дисфункции. На фоне комбинированной терапии с использованием антидепрессанта наблюдалось снижение общего балла тревоги по опроснику Спилбергера и по шкале Вейна, тогда как в контрольной группе тревога и вегетативная дисфункция сохранялись на высоком уровне.

Важным было и то, что в группе больных, получавших эсциталопрам, отмечалась положительная динамика качества жизни по всем шкалам опро-

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ**

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АК) (n = 63)		Δ%
	До лечения	Через 24 недели лечения	
RWTT, мс	126,5 (113,5–139,5)	130,5 (113–134)*	8,8
RWTT пр, мс	141,5 (123,5–151,9)	150,3 (141–161)*	9,4
PWV <sub>ao</sub> , м/с	11,6 (11,2–12,3)	10 (9,1–10,6)*	–15,6
PWV <sub>ao</sub> пр, м/с	9,6 (7,3–11,8)	7,8 (7,1–8,4)*	–12,3
AI <sub>x</sub> , %	6,7 (–26,5–12,5)	–25 (–31–(–11))*	–62,3
AI <sub>xao</sub> , %	26,6 (17,5–36)	16,5 (8–23,5)*	–39,1
СА <sub>Дао</sub> , мм рт. ст.	132,2 (126,5–135,5)	113 (107–116)*	–15,2
ДА <sub>Дао</sub> , мм рт. ст.	90 (87–97,5)	76 (75–80)*	–15,7
А <sub>Дао</sub> ср, мм рт. ст.	106 (100–109,5)	92 (86–97)*	–12,6

**Примечание:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; АК — антагонисты кальция; RWTT — время распространения отраженной волны; PWV<sub>ao</sub> — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AI<sub>x</sub> — индекс аугментации; AI<sub>xao</sub> — индекс аугментации в аорте; СА<sub>Дао</sub> — систолическое артериальное давление в аорте; ДА<sub>Дао</sub> — диастолическое артериальное давление в аорте; А<sub>Дао</sub> ср — среднее артериальное давление в аорте; \* — p < 0,05 — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения; Δ% — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе. Значения приведены к систолическому артериальному давлению (100 мм рт. ст.) и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

Таблица 4

**СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ( $\Delta\%$  ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ ЗА 100%) У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЧЕРЕЗ 24 НЕДЕЛИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ( $\Delta\%$ )		
	Группа 1 (иАПФ + ТД + антидепрессант) (n = 64) $\Delta_1$	Группа 2 (иАПФ + ТД + АК) (n = 63) $\Delta_2$	$P_{\Delta 1-2}$
RWTT, мс	8,5	8,8	нз
RWTT пр, мс	7,8	9,4	нз
PWVao, м/с	-16,5	-15,6	нз
PWVao пр, м/с	-14,9	-12,3	нз
AIx, %	-52,4	-62,3	нз
AIxao, %	-58,8	-39,1	нз
САДао, мм рт. ст.	-16,5	-15,2	нз
ДАДао, мм рт. ст.	-16,2	-15,7	нз
АДао ср, мм рт. ст.	-13,8	-12,6	нз

**Примечание:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ТД — тиазидный диуретик; АК — антагонисты кальция; RWTT — время распространения отраженной волны; PWVao — оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AIx — индекс аугментации; AIxao — индекс аугментации в аорте; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; АДао ср — среднее артериальное давление в аорте; \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между показателями до и через 24 недели лечения;  $\Delta\%$  — динамика показателя (в %) через 24 недели лечения в группе;  $r_{\Delta 1-2}$  — значимость различий значений  $\Delta\%$  между группами 1 и 2; нз — различия незначимы. Значения приведены к систолическому артериальному давлению — 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений — 60 уд/мин.

сника SF-36. Положительная тенденция динамики показателей качества жизни регистрировалась и в контрольной группе, что, по-видимому, было связано с общим улучшением состояния на фоне проводимой антигипертензивной терапии, однако эти изменения оказались менее выраженными, чем при использовании антидепрессанта.

Таким образом, использование обеих комбинаций иАПФ с диуретиком у больных НКАГ с депрессией оказывало выраженное позитивное влияние на основные показатели СМАД. Вместе с тем назначение антидепрессанта в составе комбинированной антигипертензивной терапии у данной категории пациентов продемонстрировало некоторые преимущества перед АК, которые проявлялись более быстрым достижением ЦУ АД, более значимым улучшением предутренних и ночных параметров АД, и более частой нормализацией суточного профиля АД. Кроме того, использование эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало сопоставимый с комбинированной терапией, включающей АК, регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с НКАГ и ДР. Важным было и то, что использование

антидепрессанта способствовало улучшению психоэмоционального статуса и уменьшению тяжести ДР, чего не наблюдалось в контрольной группе.

### Обсуждение

В результате проведенного сравнительного исследования двух вариантов комбинированной терапии выявлено, что обе комбинации оказывали выраженное антигипертензивное действие у пациентов с НКАГ и ДР. В то же время комбинация иАПФ с ТД и антидепрессантом имела ряд преимуществ перед комбинацией иАПФ с ТД и АК, которые проявлялись в частоте и скорости достижения ЦУ АД, более выраженной динамике показателей СМАД и положительном изменении в перераспределении больных с различными типами СПАД. Вместе с тем к концу исследования в обеих группах больных регистрировалось статистически значимое улучшение основных показателей жесткости сосудистой стенки и снижение ЦАД. Использование антидепрессанта эсциталопрама в составе комбинированной антигипертензивной терапии обеспечило сопоставимые с АК амлодипином позитивные изменения таких показателей ригидности сосудистой стенки, как

время распространения отраженной волны, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации в аорте, САДао и ДАДао.

Различия в эффективности используемых комбинаций у пациентов с НКАГ и ДР можно, по-видимому, объяснить предполагаемой тесной взаимосвязью механизмов, ответственных за возникновение как ДР, так и АГ. 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 симпатoadреналовой системы [12]. Можно предполагать, что данные механизмы вносят определенный вклад в поддержание высокого уровня АД у пациентов с НКАГ и ДР.

Данные литературы об антигипертензивных эффектах селективных ингибиторов обратного захвата серотонина немногочисленны и достаточно противоречивы [13,14]. Предполагается, что использование эсциталопрама 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 [15].

Вместе с тем при депрессии достаточно часто встречаются нарушения сна, обычно в виде раннего пробуждения в 3–5 часов утра. Как доказано в ряде исследований, нарушения циркадного ритма сна способствуют значимому повышению ВУП и СУП АД и повышению вариабельности АД [16, 17]. Использование психокорректирующей терапии, включающей эсциталопрам, по-видимому, приводит к стабилизации физиологической нейрогуморальной регуляции, улучшению качества и длительности сна, исчезновению раннего пробуждения, что, в свою очередь, обеспечивает снижение ВУП и СУП АД и стабилизацию колебаний АД в ранние утренние часы.

Хорошо известна и изучена высокая эффективность комбинации препаратов, включающей АК, в достижении ЦУ АД и улучшении параметров СМАД [18]. Однако, по-видимому, влияние амлодипина на функционирование серотонинергической системы несопоставимо с влиянием на нее антидепрессанта, что вполне закономерно. Веро-

ятно, именно этим может быть отчасти объяснено преимущество использования антидепрессанта, по сравнению с АК, в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных НКАГ с ДР.

Вместе с тем, способность дигидропиридиновых АК обеспечивать существенный регресс показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и ЦАД, хорошо известна [19]. В нашем исследовании влияние на сосудистую жесткость и ЦАД антидепрессанта и АК оказалось сопоставимым. В то же время механизмы улучшения упруго-эластических свойств артерий на фоне применения СИОЗС, в частности эсциталопрама, практически не исследованы.

Важно и то что результаты некоторых клинических наблюдений свидетельствуют о тесной взаимосвязи депрессии, повышенной жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Так, в исследовании Т. Т. Van Sloten и соавторов (2015) установлена прямая связь между длительностью, тяжестью ДР и показателями артериальной ригидности [20]. Предполагается, что на фоне депрессии снижается выработка оксида азота, повышается синтез провоспалительных цитокинов, что способствует повышению жесткости сосудистой стенки [21]. Кроме того, одним из патогенетических механизмов развития атеросклероза при ДР является оксидативный стресс, который участвует в инициации воспаления в сосудистой стенке [22]. Известно, что одним из маркеров окислительного стресса является 3,4-метилendioксиамфетамин (SerumMDA). Согласно данным некоторых клинических исследований, использовавшийся в нашей работе СИОЗС эсциталопрам способствует значительному снижению SerumMDA у лиц с депрессией [23]. Кроме того, эсциталопрам индуцирует синтез таких ферментов, как супероксиддисмутаза-1, каталаза и глутатионпероксидаза, которые обладают выраженным антиоксидантным действием [24]. Вероятно, снижение окислительного стресса на фоне применения эсциталопрама отчасти способствует уменьшению жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Более того, антиоксидантный эффект селективных СИОЗС обусловлен и снижением выработки таких факторов транскрипции, как NF-κB и AP-1, которые, в свою очередь, участвуют в экспрессии молекул адгезии (VCAM-1) [24]. 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 комбинированной антигипертензивной терапии, включающей антидепрессант, отчасти может быть объяснено позитивным влиянием СИОЗС на функционирование эндотелия сосудов.

Таким образом, использование эсциталопрама в составе комбинированной терапии, включавшей иАПФ периндоприл и ТД индапамид SR, обеспечивало не только достаточно выраженный антигипертензивный эффект, но и сопоставимый с комбинированной терапией с использованием АК регресс показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с НКАГ и ДР.

### Заключение

Таким образом, применение эсциталопрама в составе комбинированной терапии обеспечивало более быстрое достижение ЦУ АД, более значимое улучшение прогностически важных показателей СМАД и более частую нормализацию суточного профиля АД по сравнению с использованием трехкомпонентной комбинации без антидепрессанта. Кроме того, включение антидепрессанта в состав терапии способствовало улучшению показателей артериальной ригидности и снижению ЦАД, сопоставимому с назначением комбинации «иАПФ + ТД + дигидропиридиновый АК». Полученные результаты позволили определить возможный оптимальный вариант комбинированной антигипертензивной и кардиовазопротективной терапии пациентов с НКАГ и ДР. Важно и то, что назначение антидепрессанта способствовало улучшению психоэмоционального и вегетативного состояния, уменьшению симптомов депрессии и тревоги, стабилизации состояния вегетативной нервной системы. Совокупность антигипертензивного и психокорректирующего эффектов способствовала и значимому улучшению показателей качества жизни.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry*. 2016;209(3):216–21. doi: 10.1192/bjp.bp.115.171975
2. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;193:203–7. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.067
3. Смулевич А. Б. Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2010. 256 с. [Smulevich AB. Depression in general medicine. Moscow: MIA, 2010. 256 p. In Russian].
4. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Ромасенко Л. В., Щуров Д. В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результат многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007;3:28–37. [Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shal'nova SA, Romasenko LV, Deev AD. Clinical and epidemiological study of depression program in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease (KOORDINATA): results of a multicenter study. *Kardiologiya*. 2007;3:28–37. In Russian].
5. Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *J Am Med Assoc Intern Med*. 2014;174(5):818–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.115
6. 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. [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. In Russian].
7. Дроздецкий С. И., Кучин К. В., Макаров В. Н., Борjak А. М. Тревожно-депрессивные расстройства у больных артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2010;1(приложение):27–28. [Drozdeckij SI, Kuchin KV, Makarov VN, Borjak AM. Anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2010;1(annex):27–28. In Russian].
8. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):514–28. doi: 10.1016/j.pcad.2015.11.003
9. Тарловская Е. И., Козиолова Н. А., Чесникова А. И. Проблема лекарственного взаимодействия в кардиологической практике: что должен учитывать врач? *Российский кардиологический журнал*. 2015;12(128):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-91-101. [Tarlovskaja EI, Koziolova NA, Chesnikova AI. The problem of drug interactions in cardiology practice: that the doctor must take into account? *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2015;12(128):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2015-12-91-101. In Russian].
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. 2013. <http://psychiatr.ru/>. [Federal guidelines for the diagnosis and treatment of recurrent depressive disorder. 2013. URL: <http://psychiatr.ru/>. In Russian].
11. 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.
12. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med*. 2005;67(1):29–33.

13. Bogner HR, de Vries HF. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6(4):295–301.

14. 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.

15. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;13:116(6):976–90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604

16. Hildingh C, Baigi A. The association among hypertension and reduced psychological well-being, anxiety and sleep disturbances: a population study. *Scand J Caring Sci*. 2010;24(2):366–71. doi: 10.1111/j.1471-6712.2009.00730.x

17. Clark AJ, Salo P, Lange T, Jennum P, Virtanen M, Pentti J et al. Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study. *Sleep*. 2016;39(9):1709–18. doi: 10.5665/sleep.6098

18. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium medicum*. 2006;8(11):113–117. [Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubcev AK. Calcium channel blockers: modern aspects of usage in cardiology. *Consilium medicum*. 2006;8(11):113–117. In Russian].

19. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D 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):1213–1225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496

20. Thomas van Sloten, Mitchell GF, Sigurdsson S. 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.

21. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033

22. Wang Y, Zhang H, Chai F, Liu X, Berk M. The effects of escitalopram on myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 during myocardial ischemia/reperfusion in a model of rats with depression. *BMC Psychiatry*. 2014;14:349. doi: 10.1186/s12888-014-0349-x

23. Seldenrijk A, van Hout HP, van Marwijk HW. Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biol Psychiatry*. 2011;15;69(8):795–803. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.034.

24. Lekakis J, Ikonomidis I, Papoutsis Z. Selective serotonin reuptake 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(2):150–158. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.010

#### Информация об авторах

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Скибицкий Александр Витальевич — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

Фендрикова Александра Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

#### Author information

Vitalii V. Skibitskii, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University;

Alexander V. Skibitskii, MD, PhD, Assistant, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University;

Alexandra V. Fendrikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University.