

Эффективность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами

В.В. СКИБИЦКИЙ, А.В. ФЕНДРИКОВА, А.В. СКИБИЦКИЙ

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

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) и депрессивными расстройствами (ДР).

Материалы и методы. Обследованы 153 пациента с неконтролируемой АГ, из них у 82 больных диагностированы ДР легкой или средней тяжести. Пациентам с АГ и ДР назначена комбинация периндоприла 10 мг/сут, индапамид SR 1,5 мг/сут и амлодипина в начальной дозе 5 мг/сут. Через 4 нед терапии в отсутствие достижения целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) дозу амлодипина увеличивали до 10 мг/сут. Всем пациентам исходно, а больным с ДР и через 24 нед терапии проводили общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД). Оценивали традиционные показатели суточного профиля АД, а также параметры, характеризующие ригидность артерий, и центральное аортальное давление (ЦАД).

Результаты. Через 8 нед терапии ЦУ АД регистрировался у 63 (76,8%) больных. Через 24 нед лечения у пациентов с АГ и ДР фиксировались достоверные позитивные изменения всех исследуемых показателей СМАД и нормализация суточного профиля АД в 65,1% случаев. На фоне лечения достоверно уменьшились скорость распространения пульсовой волны, индексы аугментации в плечевой артерии и аорте, систолического и диастолического давления в аорте, среднего АД в аорте, а также увеличилась скорость отраженной волны.

Заключение. Применение трехкомпонентной терапии, включавшей периндоприл, индапамид SR и амлодипин, способствовало достижению ЦУ АД у большинства больных с АГ и ДР, достоверным позитивным изменениям всех показателей СМАД, оптимизации суточного профиля АД у большинства пациентов, клинически значимому улучшению параметров, характеризующих ригидность артерий и ЦАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, депрессивные расстройства, трехкомпонентная антигипертензивная терапия, центральное аортальное давление.

Efficiency of triple antihypertensive therapy in patients with uncontrolled hypertension and depressive disorders

V.V. SKIBITSKY, A.V. FENDRIKOVA, A.V. SKIBITSKY

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

Aim. To evaluate the efficiency of triple antihypertensive therapy in patients with uncontrolled hypertension and depressive disorders (DD).

Materials and methods. 153 patients with uncontrolled hypertension were examined, of whom 82 patients were diagnosed with mild and moderate DD. A combination of perindopril 10 mg/day, indapamide SR 1.5 mg/day, and amlodipine at an initial dose of 5 mg/day was given to patients with hypertension and DD. After 4 weeks of treatment, if target blood pressure (BP) levels could not be achieved, the dose of amlodipine was increased up to 10 mg/day. General clinical examination and 24-hour BP monitoring (BPM) were performed in all the patients at baseline and in the patients with DD also after 24 weeks of therapy. The traditional measures of the diurnal BP profile, as well as the parameters characterizing arterial stiffness and central aortic pressure (CAP) were estimated.

Results. After 8 weeks of therapy, target BP levels were recorded in 63 (76.8%) patients. After 24 weeks of treatment, the hypertensive patients with DD showed significant positive changes in all the investigated 24-hour BPM parameters and normalization of the diurnal BP profile in 65.1% of cases. During the treatment, there were significant decreases in pulse wave velocity, brachial arterial and aortic augmentation indices, aortic systolic and diastolic pressures, and mean aortic BP and an increase in the velocity of the reflected wave.

Conclusion. Triple therapy, including perindopril, indapamide SR, and amlodipine, contributed to the achievement of target BP levels in the majority of hypertensive patients with DD, with significant positive changes in all 24-hour BPM parameters, optimization of the diurnal BP profile in most patients, clinically significant improvement of the parameters that characterize arterial stiffness and CAP.

Keywords: hypertension, depressive disorders, triple antihypertensive therapy, central aortic pressure.

Сведения об авторах:

Скибицкий Виталий Викентьевич — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии

Скибицкий Александр Витальевич — асс. каф. госпитальной терапии

Контактная информация:

Фендрикова Александра Вадимовна — к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии; e-mail: alexandra2310@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия
 АГП — антигипертензивные препараты
 АГТ — антигипертензивная терапия
 АД — артериальное давление
 АД_{ао} — среднее АД в аорте
 АД_{ао}^{ср} — среднее давление в аорте
 АК — антагонист кальция
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
 Вар — вариабельность АД
 ВУП — величина утреннего подъема
 ДАД — диастолическое АД
 ДАД_{ао} — ДАД в аорте
 ДР — депрессивные расстройства
 ЖАС — жесткость артериальной стенки
 ИВ — индекс времени

ПАД — пульсовое АД
 САД — систолическое АД
 САД_{ао} — САД в аорте
 СИ — суточный индекс
 СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
 СУП — скорость утреннего подъема
 СМАД — суточное мониторирование АД
 ЦАД — центральное аортальное давление
 ЦУ — целевой уровень
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли
 АГх — индекс аугментации
 АГх_{ао} — индекс аугментации в аорте
 PWV_{ао} — оценочная СРПВ в аорте
 RWTT — время распространения отраженной волны

Недостаточный контроль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) — одна из главных проблем современной медицины. Результаты крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют, что только у 22,7% всех обследованных лиц с АГ регистрируются целевые уровни АД [1]. Вместе с тем неконтролируемая АГ ассоциирована с ранним поражением органов-мишеней, в частности гипертрофии миокарда левого желудочка, а также увеличением таких прогностически значимых параметров неблагоприятного прогноза, как жесткость артериальной стенки (ЖАС), центральное аортальное давление (ЦАД) [2, 3]. В связи с этим оптимизация лечения АГ, в том числе с более частым использованием комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), включающей два препарата и более для обеспечения эффективного контроля АД и кардиопротекции, является крайне важным. Результаты многих клинических исследований подтверждают целесообразность назначения трехкомпонентной фармакотерапии у большого числа пациентов.

В то же время при использовании многокомпонентной терапии следует учитывать наличие сочетанной патологии, которая может существенно влиять на формирование и прогрессирование АГ. В связи с этим в последние годы обсуждается немаловажная роль депрессивных расстройств (ДР) в поддержании высокого АД, которые также способствуют более выраженному поражению органов-мишеней, развитию сердечно-сосудистых осложнений [4]. Кроме того, наличие ДР нередко определяет низкую степень соблюдения пациентами схему назначенного лечения [5].

В то же время лечение таких больных не всегда эффективно, представляет сложности, а возможности оптимизации АГТ и органопротективной терапии, в том числе с использованием комбинации 3 препаратов, исследованы недостаточно.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности трехкомпонентной АГТ у пациентов с неконтролируемой АГ и ДР.

Материалы и методы

В исследование включили 153 пациента с неконтролируемой АГ. Критериями включения являлись неконтролируемая АГ — АД >140/90 мм рт.ст. на фоне использования комбинированной АГТ, включавшей 2 препарата и более; подписанное ин-

формированное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование 67 (43,7%) больных принимали комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с диуретиком, 41 (26,8%) — ингибитор АПФ/БРА в комбинации с антагонистом кальция (АК), остальные 45 (29,4%) — трехкомпонентную АГТ (ингибитор АПФ/БРА+диуретик+ β -адреноблокатор, ингибитор АПФ/БРА+дигидропиридиновый АК + β -адреноблокатор, ингибитор АПФ/БРА+диуретик+АК, ингибитор АПФ/БРА+диуретик+агонист имидазольных рецепторов). Пациенты протестированы с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS и опросника Цунга. В результате опроса у 82 из 153 больных диагностированы ДР легкой или средней тяжести.

В исследование не включали пациентов, соответствующих хотя бы одному из следующих критериев: клинически проявляющиеся формы ишемической болезни сердца; перенесенные инфаркт миокарда и/или инсульт в предшествующие 6 мес; хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов по классификации NYHA; сложные нарушения ритма и проводимости; сахарный диабет 1-го и 2-го типов; заболевания щитовидной железы; тяжелые соматические заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз в ближайшие годы.

Пациентам с АГ и ДР назначена комбинация ингибитора АПФ периндоприла (престарיום А, «Servier») 10 мг/сут, диуретика индапамида SR (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг/сут и дигидропиридинового АК амлодипина («нормодипин», «Gedeon Richter») в начальной дозе 5 мг/сут. Через 4 нед наблюдения оценивали достижение целевого уровня (ЦУ) АД на основании регистрации офисного АД. В отсутствие эффективного контроля суточную дозу АК увеличивали до 10 мг. Через 8 нед лечения у больных, не достигших ЦУ АД, проводили коррекцию терапии и их исключали из дальнейшего анализа антигипертензивного эффекта.

Всем включенным в исследование пациентам исходно, а больным с ДР и через 24 нед терапии проводили общеклиническое исследование, суточное мониторирование АД (аппаратный комплекс суточного мониторирования АД ООО «Петр Телгин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные и 50 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность (Вар) АД, индекс времени (ИВ) АГ, величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) АД, суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД).

Кроме того, определяли среднесуточные значения параметров, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс), оценочную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (PWV_{ао}, м/с), а также значения этих показателей, приведенные к САД 100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин значения (RWTT пр., мс и PWV_{ао} пр., м/с), индекс аугментации (АГх, %); рассчитывали основные параметры ЦАД: систолическое аор-

Таблица 1. Основные показатели СМАД у пациентов с АД при ДР и без него

Показатель	Пациенты с ДР (n=82)	Пациенты без ДР (n=71)	p
Показатели САД			
САД ₂₄ , мм рт.ст.	155,7 (150,3; 160,9)	155,8 (152,8; 161,8)	Нд
САДд, мм рт.ст.	156,3 (152,2; 161,2)	158 (152,6; 162,5)	Нд
САДн, мм рт.ст.	145,2 (139,3; 150,3)	142,2 (137,2; 146,6)	<0,05
ИВ САДд, %	86,9 (84,3; 92,8)	91,4 (86,4; 93,6)	Нд
ИВ САДн, %	79,9 (75,1; 85,0)	63,1 (59,2; 67,8)	<0,05
ВарСАДд, мм рт.ст.	20,1 (18,5; 21,1)	15,8 (13,9; 16,5)	<0,05
ВарСАДн, мм рт.ст.	19,3 (18,2; 20,5)	15,2 (12,8; 16,4)	<0,05
ВУП САД, мм рт.ст.	49,2 (45,8; 52,2)	35,5 (33,7; 38,9)	<0,05
СУП САД, мм рт.ст./ч	12,6 (11,9; 13,7)	10,1 (9,5; 10,7)	<0,05
Показатели ДАД			
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	94,9 (91,1; 100,2)	95,6 (92,9; 99,9)	Нд
ДАДд, мм рт.ст.	96,7 (93,2; 102,1)	98,4 (93,4; 101,5)	Нд
ДАДн, мм рт.ст.	92,6 (89,1; 97,8)	90,9 (86,6; 93,1)	<0,05
ИВ ДАДд, %	82,2 (77,2; 86,4)	83,8 (81,8; 85,4)	Нд
ИВ ДАДн, %	75,0 (71,2; 83,3)	60,1 (56,8; 63,9)	<0,05
ВарДАДд, мм рт.ст.	18,9 (17,3; 19,9)	14,1 (13,3; 16,1)	<0,05
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,2 (16,8; 19,3)	12,1 (12,7; 15,1)	<0,05
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35,1 (32,2; 38,8)	14,1 (10,7; 16,1)	<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,6 (11,9; 13,7)	9,8 (9,1; 10,5)	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — для различий показателей между группами с ДР и без него; Нд — недостоверно.

тальное давление (САД₂₄, мм рт.ст.), диастолическое аортальное давление (ДАД₂₄, мм рт.ст.), среднее давление в аорте (АД₂₄, мм рт.ст.), индекс аугментации в аорте (АІх₂₄, %).

Обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям проводили с помощью критерия U Манна–Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления выполняли между качественными признаками по критерию χ^2 с уровнем достоверности $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование пациенты с ДР и без таковых достоверно не различались по уровням офисного САД и ДАД. В то же время при сравнении результатов суточного мониторирования АД (СМАД) у больных с ДР фиксировались более клинически значимые патологические изменения основных показателей по сравнению с группой пациентов без психоэмоциональных нарушений (табл. 1). Так, при наличии ДР отмечены более высокие значения нагрузки давлением в ночные часы, повышение таких важных в отношении риска развития осложнений АД и ухудшения прогноза показателей СМАД, как ВарСАД и ВарДАД, а также величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД в дневные и ночные часы.

Важно, что при сравнении показателей, характеризующих ригидность артерий и ЦАД, у пациентов с ДР большинство параметров превышали норму и были статистически значимо больше, чем у пациентов без депрессии (табл. 2).

Таким образом, наличие ДР способствует не только негативным изменениям суточного профиля АД, но и более значительному по сравнению с показателями у лиц без

депрессивных симптомов ремоделированию сосудистого русла, а также увеличению ЦАД. Совокупность этих патологических изменений может являться предиктором целого ряда сердечно-сосудистых осложнений, что определяет целесообразность назначения антигипертензивных препаратов (АГП), положительно влияющих не только на АД в плечевой артерии, но и на ригидность артериальной стенки и давление в аорте.

Использование комбинации, включавшей периндоприл, индапамид SR и амлодипин в дозе 5 мг/сут, в течение 4 нед способствовало достижению ЦУ АД у 20 (24,4%) из 82 больных с ДР. Остальным 62 пациентам суточная доза амлодипина увеличили до 10 мг, что обеспечило еще через 4 нед снижение АД менее 140/90 мм рт.ст. у 43

Таблица 2. Основные показатели ЖАС и ЦАД у пациентов с АД при ДР и без него

Показатель	Пациенты с ДР (n=82)	Пациенты без ДР (n=71)	p
RWTT, мс	133 (117; 137)	118,7 (111; 128)	<0,05
RWTT пр, мс	143 (128; 154)	146,2 (136; 158)	Нд
PWV _{ао} , м/с	12,3 (10,2; 13,6)	8,4 (7,9; 10,2)	<0,05
PWV _{ао} пр., м/с	9,9 (7,7; 11,8)	6,2 (5,9; 7,5)	<0,05
АІх, %	4,2 (; 27; 21)	2,4 (11; 14)	Нд
АІх ₂₄ , %	37 (16; 44)	13 (7; 26)	<0,05
САД ₂₄ , мм рт.ст.	134 (129; 146)	124 (116; 131)	<0,05
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	91,5 (84; 96)	84,7 (78; 89)	<0,05
АД ₂₄ ср., мм рт.ст.	108 (99; 119)	101 (92; 106)	<0,05

Примечание. PWV_{ао} пр., RWTT пр. — значения приведены к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин.



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей с **6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, “ТАСТРО”.

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

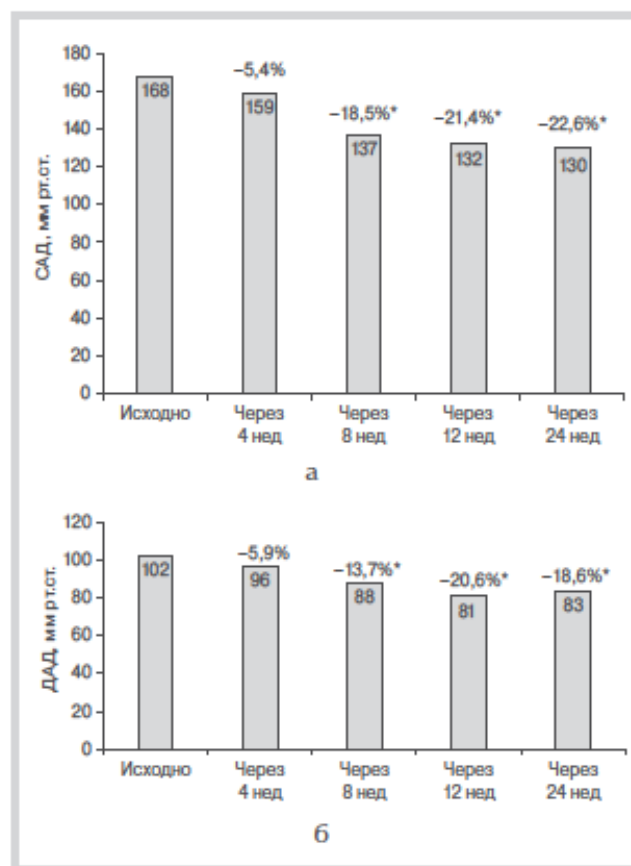


Рис. 1. Динамика САД (а) и ДАД (б) у пациентов с АГ и ДР на фоне 24-недельной комбинированной терапии периндоприлом + индапамидом SR + амлодипином.

* — $p < 0,05$ для различий показателей на фоне терапии.

(52,4%) человек. В целом через 8 нед лечения ЦУ АД регистрировались у 63 (76,8%) больных.

На фоне трехкомпонентной фармакотерапии через 24 нед отмечалось снижение САД и ДАД в среднем на 22,6 и 18,6% соответственно, причем статистически значимый и достаточно выраженный антигипертензивный эффект регистрировался уже на 8-й неделе лечения (рис. 1).

Кроме того, терапия сопровождалась достоверными позитивными изменениями всех показателей СМАД (табл. 3).

При включении в исследование среди пациентов с АГ и ДР преобладающим являлся суточный профиль АД без ночного снижения (non-dipper). При этом чрезмерное ночное снижение АД (over-dipper) исходно не определялось. Через 24 нед наблюдения регистрировалось статистически значимое увеличение числа больных с физиологическим ночным снижением АД — dipper (рис. 2).

Оценка эффективности АГТ включала также определение динамики показателей ЖАС и ЦАД у больных с ДР. На фоне лечения периндоприлом, индапамидом SR и амлодипином отмечалось достоверное уменьшение СРПВ (в том числе приведенной к значениям САД и ЧСС), АГх в плечевой артерии и АГхао, САДао и ДАДао, АДао_{ср}, а также увеличение RWTT (в том числе соотношенной с САД и ЧСС) (табл. 4).

Таким образом, применения комбинированной терапии, включавшей ингибитор АПФ, диуретик и дигидропиридиновый АК, способствовало не только достижению ЦУ АД у большинства больных с АГ и ДР, но и статистически значимым позитивным изменениям всех показателей СМАД, оптимизации суточного профиля АД у 65,1% пациентов. Представляется важным, что на фоне лечения наблюдалось статистически значимое улучшение параметров, характеризующих ригидность артерий и ЦАД.

Таблица 3. Динамика показателей СМАД у 63 пациентов с АГ и ДР на фоне комбинированной АГТ

Показатель	До лечения	Через 24 нед лечения	Δ%
Показатели САД			
САД _{ср} , мм рт.ст.	155,7 (150,3; 160,9)	124,8 (119,1; 131,5)*	-19,4
САД _д , мм рт.ст.	156,3 (152,2; 161,2)	129,5 (123,3; 134,6)*	-17,9
САД _н , мм рт.ст.	145,2 (139,3; 150,3)	111,4 (108,3; 113,5)*	-23,3
ИВ САД _д , %	86,9 (84,3; 92,8)	46,7 (40,8; 51,3)*	-46,6
ИВ САД _н , %	79,9 (75,1; 85)	43,3 (39,6; 48,2)*	-39,4
ВарСАД _д , мм рт.ст.	20,1 (18,5; 21,1)	13,5 (12,1; 15,5)*	-28,9
ВарСАД _н , мм рт.ст.	19,3 (18,2; 20,5)	14,6 (12,8; 16,6)*	-23,0
ВУП САД, мм рт.ст.	49,2 (45,8; 52,2)	37,9 (35,8; 42,7)*	-17,7
СУП САД, мм рт.ст./ч	12,6 (11,9; 13,7)	11,2 (10,6; 12,0)*	-17,9
Показатели ДАД			
ДАД _{ср} , мм рт.ст.	94,9 (91,1; 100,2)	77,6 (74,5; 80,1)*	-18,9
ДАД _д , мм рт.ст.	96,7 (93,2; 102,1)	81,2 (77,4; 75,2)*	-16,0
ДАД _н , мм рт.ст.	92,6 (89,1; 97,8)	72,4 (71,3; 73,5)*	-21,2
ИВ ДАД _д , %	82,2 (77,2; 86,4)	45,0 (42,6; 48,9)*	-44,4
ИВ ДАД _н , %	75,0 (71,2; 83,3)	36,7 (32,9; 40,9)*	-50,1
ВарДАД _д , мм рт.ст.	18,9 (17,3; 19,9)	11,8 (10,3; 13,7)*	-33,9
ВарДАД _н , мм рт.ст.	18,2 (16,8; 19,3)	11,8 (10,1; 12,9)*	-35,0
ВУП ДАД, мм рт.ст.	35,1 (32,2; 38,8)	27,2 (25,3; 30,6)*	-18,4
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,6 (11,9; 13,7)	11,2 (10,6; 12,0)*	-10,9

Примечание. Здесь и в табл. 4: Δ% — разница между показателями до и через 24 нед лечения.

Таблица 4. Динамика показателей ЖАС и ЦАД у пациентов с АГ и ДР на фоне комбинированной АГТ

Показатель	До лечения	Через 24 нед лечения	Δ%
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 _{ао} , м/с	11,6 (11,2; 12,3)	10 (9,1; 10,6)*	-15,6
PWV _{ао} пр, м/с	9,6 (7,3; 11,8)	7,8 (7,1; 8,4)*	-12,3
AIx, %	6,7 (; 26,5; 12,5)	-25 (-31; -11)*	-62,3
AIx _{ао} , %	26,6 (17,5; 36)	16,5 (8; 23,5)*	-39,1
САД _{ао} , мм рт.ст.	132,2 (126,5; 135,5)	113 (107; 116)*	-15,2
ДАД _{ао} , мм рт.ст.	90 (87; 97,5)	76 (75; 80)*	-15,7
АД _{ао} _{ср} , мм рт.ст.	106 (100; 109,5)	92 (86; 97)*	-12,6

Примечание. * — $p < 0,05$ для различий показателей до лечения и через 24 нед после него.

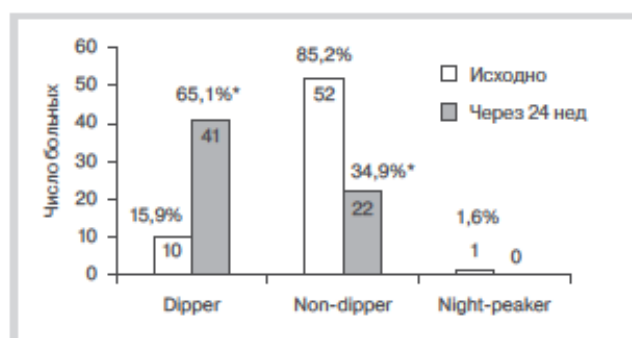


Рис. 2. Число больных с различными типами суточного профиля АД до и через 24 нед комбинированной терапии периндоприлом + индапамидом SR + амлодипином.

* — $p < 0,05$ для различий показателей до и через 24 нед лечения.

Обсуждение

Лечение больных АГ с ДР часто вызывает затруднения, обусловленные более высоким, чем у лиц без психоэмоциональных нарушений, уровнем АД и выраженными изменениями суточного профиля АД, что продемонстрировано в нашем исследовании. Кроме того, для достижения ЦУ АД у больных с ДР необходима комбинированная фармакотерапия. Так, в нашей работе 50% пациентов для снижения АД до ЦУ потребовалось назначение полноразовой комбинации периндоприла, индапамида SR и амлодипина. Более того, данная комбинация обеспечивала достоверное уменьшение не только среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД, но и важных в прогностическом отношении показателей нагрузки давлением, вариабельности, а также величины и скорости утреннего подъема АД.

В настоящее время одним из критериев эффективности АГТ считается уменьшение ЖАС и ЦАД [6]. Вместе с тем данные о возможности позитивного влияния на эти показатели АГТ различных классов противоречивы. Чем можно объяснить достоверный вазопротективный эффект полноразовой комбинации ингибитора АПФ, диуретика и дигидропиридинового АК в нашем исследовании? Важным условием полученных положительных результатов, вероятно, является именно состав используемой комбинации. Антигипертензивная эффективность периндоприла, индапамида SR, амлодипина и их возможность кон-

тролировать АД в течение суток хорошо известны [7, 8]. Более того, результаты некоторых исследований показали способность этих препаратов снижать СРПВ и ЦАД [9, 10]. Вместе с тем вазопротективные эффекты этой комбинации у пациентов с ДР могут быть ассоциированы с возможным влиянием на механизмы, определяющие ЖАС и высокое ЦАД именно в данной клинической ситуации.

Известно, что в развитии ДР и повышении ЖАС большую роль играют провоспалительные цитокины, например, интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) и др. [11, 12]. По некоторым данным, периндоприл обеспечивает достоверное уменьшение уровня интерлейкина-6 [13, 14]. В свою очередь индапамид и амлодипин также дают противовоспалительный эффект за счет снижения уровня α -ФНО [14]. Таким образом, положительное влияние периндоприла, индапамида и амлодипина на ригидность артериальной стенки и ЦАД можно объяснить не только снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазодилатацией, но и возможными противовоспалительными эффектами.

Следовательно, использованная нами комбинация АГТ обеспечивает клинически значимый антигипертензивный и вазопротективный эффекты за счет многовекторного воздействия на патогенетические звенья формирования АГ у пациентов с ДР. Нельзя не отметить, что в данной клинической ситуации для повышения эффективности фармакотерапии можно использовать антидепрессанты, которые способствуют дополнительному снижению АД и оптимизации его суточного профиля [15].

Вместе с тем наличие депрессии может быть ассоциировано с низкой степенью соблюдения пациентами схемы назначенного лечения. Результаты одного из немногочисленных исследований по этой теме свидетельствуют, что в течение 6 мес после выписки из стационара около 30% больных с депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями прекращают прием антагонистов кальция, 20% — диуретиков, 40% — статинов [16]. В связи с этим важно осознавать, что применение свободной комбинации в течение длительного времени может снижать степень соблюдения схемы назначенного лечения пациентами с АГ и ДР. В настоящее время в распоряжении практикующего врача появилась новая трехкомпонентная фиксированная комбинация, включающая периндоприла аргинин, индапамид и амлодипин — препарат трипликсам («Лаборатории Сервье», Франция). Эффективность трипликсама к

настоящему времени продемонстрирована в 2 исследованиях. Одно из них многоцентровое, рандомизированное двойное слепое контролируемое включало 454 пациентов с неконтролируемой АГ, которые исходно получали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина. После рандомизации 50% больных остались на предшествующей терапии, а 227 перешли на трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида SR и амлодипина [17]. Через 4 мес применения триплек-

сама отмечалось снижение САД и ДАД в среднем на 17,9/10,8 мм рт.ст. от исходного и достижение ЦУ АД в 82% случаев. Следовательно, можно предполагать, что использование трехкомпонентной фиксированной комбинации обеспечит не только антигипертензивный эффект, но и будет способствовать повышению степени соблюдения схемы назначенного лечения больными АГ с ДР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4):4–14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Chazova IE., Shlyakhto EV. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
- SPRINT Research Group., Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *JAMA Intern Med*. 2014;115. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.115>
- Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Annals of Family Medicine*. 2005;3:23–30. <https://doi.org/10.1370/afm.238>
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens*. 2016;29(10):1130–1137. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw030>
- Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(2):5–11. [Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO, Hripaeva VJ, Palashkin RV. Optimization of control of blood pressure, metabolic disorders and target organs protection with fixed perindopril and indapamide combination in treated patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(2):5–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.2.5-11>
- Остроумова О.Д. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина при неэффективности терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II в условиях реальной клинической практики (по результатам программы ПРЕВОСХОДСТВО). *Кардиология*. 2017;57(1):30–36. [Ostroumova OD. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Perindopril Arginine and Amlodipine in Patients With Hypertension Uncontrolled by Treatment With Angiotensin II Receptor Blockers in Real Clinical Practice. Results of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) Program. *Kardiologiya*. 2017;(1):30–36. (In Russ.)].
- van Sloten TT, Mitchell GF, Sigurdsson S, van Buchem MA, Jonsson PV, Garcia ME, Harris TB, Henry RM, Levey AS, Stehouwer CD, Gudnason V, Launer LJ. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41(3):162–168. <https://doi.org/10.1503/jpn.140334>
- Steptoe A, Willemsen G, Owen N, Flower L, Mohamed-Ali V. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(2):185–192. <https://doi.org/10.1042/cs1010185>
- Зверева Т.Н., Чернявская Е.Ю., Барбараш О.Л. Влияние периндоприла на процессы субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013;53(4):19–24. [Zvereva TN, Chernyavskaya Elu, Barbarash OL. Effect of perindopril on the processes of subclinical inflammation in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2013;53(4):19–24. (In Russ.)].
- Suliburska J, Krejpcio Z, Staniek H, Król E, Bogdanski P, Kupcz J, Hertig I. The effects of antihypertensive drugs on chromium status, glucose metabolism, and antioxidant and inflammatory indices in spontaneously hypertensive rats. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(1):60–66. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9864-8>

15. Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2016;4(132):76-82. [Skibitsky VV, Skibitsky AV, Fendrikova AV. Influence of combination antihypertension therapy on the parameters of vessel wall rigidity in non-controlled arterial hypertension patients with depression. *Russ J Cardiol*. 2016;4(132):76-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-76-82>
16. Строчкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией: неэффективность антидепрессивной терапии пирлиндолом в рандомизированном исследовании. *РФК*. 2012;8(1):45-50. [Strokova EV, Naumova EA, Shvarts JG. Compliance to long-term treatment of cardiologic patients with mild to moderate depression: ineffectiveness of antidepressive therapy with pirindol in randomized study. *Rational Pharmacother. Card*. 2012;8(1):45-50. (In Russ.)].
17. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, Brzozowska-Villatte R, Asmar R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens*. 2017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001359>

Поступила 04.05.17