

УДК: 615.225.2

## ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Сафроненко А.В.***ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава»,  
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aanet.ru*

Проведен анализ клинической эффективности комбинации антигипертензивных и психотропных лекарственных средств при терапии рефрактерной артериальной гипертензии у 86 больных эссенциальной гипертензией. Доказано, что при лечении больных с рефрактерной артериальной гипертензией и высокой тревожностью комбинированными антигипертензивными препаратами дополнительное назначение анксиолитиков повышает гипотензивную эффективность.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рефрактерность, анксиолитики, комбинированные антигипертензивные препараты

## WAYS OF OPTIMIZATION OF TREATMENT A REFRACTION OF ARTERIAL HYPERTENSION

**Saphronenko A.V.***The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aanet.ru*

In work clinical efficiency of a combination antihypertensive and anxiolytic medical preparations is studied at therapy of a steady arterial hypertension. Results of research by 86 sick spontaneous hypertension are analysed. At treatment of patients with an arterial hypertension and high uneasiness combined antihypertensive preparations additional purpose anxiolytic preparations raises clinical efficiency.

**Keywords:** arterial hypertension, a refraction, anxiolytic, combined antihypertensive preparations

В последние два десятилетия в терапии утвердился взгляд на эссенциальную гипертензию как на гетерогенный метаболический синдром, в основе которого лежит преобладание активности прогипертензивных гуморальных систем над активностью антигипертензивных систем. При этом роль ЦНС в патогенезе артериальной гипертензии дезактуализировалась и превратилась во второстепенную. Недооценка центральных механизмов патогенеза гипертензии может сопровождаться упущенными возможностями лечения этого заболевания [1, 2]. Открытия последнего времени не отменяют значимости сведений о центральных механизмах артериальной гипертензии, полученных физиологами, терапевтами и кардиологами русских, советских и российских школ, которые убедительно доказали причастность ЦНС к развитию артериальной гипертензии (теории Г.Ф. Ланга, А.Л. Мянникова, И.К. Щхвацабая). Кроме того, каждый практикующий терапевт на собственном опыте знает, что у больного с эмоциональной лабильностью, повышенной тревожностью, неустойчивостью к стрессам трудно добиться оптимального уровня АД и его стабильности [3–5].

В связи с вышеизложенным целью работы явилось выявить клиническую эффективность комбинации антигипертензивных и психотропных лекарственных средств при терапии рефрактерной артериальной гипертензии.

### Материал и методы исследования

В работе были изучены результаты исследования 86 больных эссенциальной гипертензией (39 мужчин и 47 женщин). Возраст больных колебался в диапазоне от 50 до 74 лет, в среднем составив  $63,1 \pm 6,2$  года. Длительность артериальной гипертензии соответствовала 9–15 лет. У всех больных АГ была 3-й степени 2 стадии, пациенты имели 4-ю степень риска по утвержденной системе стратификации, нарушения функций органов-мишеней в фазе декомпенсации отсутствовали.

Всем больным назначали комбинированную антигипертензивную терапию: аккузид (квинаприл 20 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг) и теочек (атенолол 50 мг и амлодипин 5 мг) по 2 таблетки каждого препарата ежедневно. Через месяц постоянного приема антигипертензивных средств оценивали клинический эффект по результатам суточного мониторирования АД, а также на основании дневника больного, в котором пациенты фиксировали величины АД в домашних условиях с использованием электронного тонометра. По результатам суточного мониторирования АД, исходно у больных АГ среднесуточное САД составило  $224,1 \pm 15,4$  мм рт. ст., ДАД –  $121,5 \pm 9,2$  мм рт. ст., а через 4 недели на фоне комбинированной гипотензивной терапии САД и ДАД имели величины соответственно  $145,3 \pm 11,3$  и  $91,4 \pm 5,7$  мм рт. ст. У 51 пациента (59,3%) оптимальный уровень АД достигнут не был.

Исходно у пациентов с АГ проводили клинико-психопатологическое и психологическое обследование. Клинико-психопатологическое обследование осуществлялось на основе Клинической шкалы (КШ), являющейся разделом Многофакторной оценочной шкалы психосоциальных изменений у больных гипертонической болезнью. Психологическое обследование включало в себя следующие тесты: Сокращенный многофакторный опросник личности (СМОЛ), Шкала депрессии Бека, Шкала тревоги Спилберга,

Шкала враждебности (ШВ), Торонтская шкала алекситимии (ТША).

С помощью кластерного анализа и оценки клинической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии выделяли группу пациентов с рефрактерной к лечению артериальной гипертензией и высоким уровнем тревожности и депрессии для дополнительного назначения анксиолитиков. При выборе психотропных препаратов руководствовались следующими критериями:

- 1) доступность лекарства для больного, связанная с безрецептурным отпуском в аптеках;
- 2) отсутствие риска зависимости;
- 3) минимальная поведенческая токсичность.

Через месяц дополнительного приема психотропных веществ оценивали параметры гипертензивного синдрома. Кроме того, критерием эффективности лечения было снижение выраженности тревожного и/или депрессивного синдрома по Клинической шкале до 0 баллов, или снижение показателя Шкалы депрессии Бека ниже 10 баллов, и/или «реактивной тревоги» по Шкале Спилберга ниже 46 баллов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 7.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Использование кластерного анализа позволило получить дендрограмму сходства больных АГ с учетом пола, возраста, клинической эффективности антигипертен-

зивной терапии, клинико-психологических показателей. Оптимальное число кластеров составило три, и, в зависимости от принадлежности к кластеру, вся группа больных АГ была разделена на 3 подгруппы. При индивидуальном анализе характеристик больных АГ было установлено, что главным системообразующим фактором явилось наличие рефрактерности к лечению ( $\chi^2 = 17,9; p = 0,008$ ) и выраженности тревоги ( $\chi^2 = 11,5; p = 0,017$ ), депрессии ( $\chi^2 = 9,1; p = 0,025$ ). Опираясь на главный системообразующий фактор, 1-я подгруппа больных рассматривалась как пациенты с высокой эффективностью антигипертензивной терапии, 2-я подгруппа – пациенты с рефрактерной к лечению артериальной гипертензией и 3-я подгруппа – больные с прогрессирующим ухудшением заболевания и высокой резистентностью к лечебным мероприятиям.

Основные характеристики трех подгрупп больных даны в табл. 1.

Резистентность к лечению АГ ассоциировалось с повышением баллов по шкале «Реактивная тревожность», депрессии Бека, «Депрессия» СМОЛ, «Психастения» СМОЛ, «Ипохондрия» СМОЛ, «Общая враждебность», снижением индекса  $\alpha$ -ритма, индекса  $\beta$ -ритма, удлинением ЛПРА.

Таблица 1

Характеристика больных АГ (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

| Показатель                                   | Все больные<br>(n = 86) | Подгруппа      |                |                |
|--|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
|  |                         | 1-я, n = 34    | 2-я, n = 30    | 3-я, n = 19    |
| Возраст, годы                                | 63 (54;71)              | 61 (53;68)     | 62 (55;73)     | 65 (53;70)     |
| Пол:мужчины/женщины                          | 39/47                   | 17/17          | 14/16          | 8/11           |
| САД ср., мм рт.ст.                           | 195 (181; 223)          | 190 (182; 219) | 193 (184; 221) | 196 (184; 221) |
| ДАД ср., мм рт.ст.                           | 112 (109; 125)          | 115 (110; 124) | 114 (111; 123) | 116 (110;126)  |
| Рефрактерность к лечению, абс. (%)           | 51 (59,3)               | 2 (5,9)        | 30 (100,0)     | 19 (100,0)     |
| Балл по шкале «Реактивная тревожность»       | 43 (41; 51)             | 35 (29; 41)    | 52 (42;64)*    | 56 (45;70)*    |
| Балл по шкале «Личностная тревожность»       | 49 (43; 52)             | 37 (32;42)     | 54 (44;63)     | 57 (45;69)     |
| Балл по шкале депрессии Бека                 | 14 (12; 16)             | 11 (9;13)      | 13 (10;15)     | 15 (11;17)*    |
| Балл по шкале «Ипохондрия» СМОЛ              | 57 (53; 62)             | 52 (49;57)     | 56 (51;61)*    | 57 (52;64)*    |
| Балл по шкале «Истерия» СМОЛ                 | 54 (48; 57)             | 51 (47;58)     | 55 (49; 59)    | 56 (51;62)     |
| Балл по шкале «Депрессия» СМОЛ               | 48 (46; 52)             | 53 (48; 62)    | 56 (51; 63)    | 58 (52; 65)*   |
| Балл по шкале «Паранойяльные изменения» СМОЛ | 42 (38;44)              | 45 (41; 48)    | 47 (42;51)     | 48 (45;53)     |
| Балл по шкале «Социальная адаптация» СМОЛ    | 47 (41; 55)             | 42 (37; 49)    | 45 (43;50)     | 48 (44;53)     |
| Балл по шкале «Психастения» СМОЛ             | 53 (44;59)              | 51 (46;61)     | 57 (53;65)*    | 60 (57;66)*    |
| Балл по ТША                                  | 72 (66;76)              | 67 (64;72)     | 71 (67;75)     | 74 (68; 78)    |
| Балл по шкале «Общая враждебность»           | 54 (51;57)              | 51 (48;59)     | 57 (49;63)*    | 61 (56;64)*    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (критерий Даннета) по отношению к соответствующим величинам в 1-й группе.

Дальнейший регрессионный анализ проводился для выявления прогностической значимости каждого изучаемого фактора в отношении предсказания эффективности комбинированной антигипертензивной терапии. Данные многофакторного анализа свидетельствовали о высокой предикторной роли возраста больного, исходных значений вариабельности САД, длительности АГ, выраженности реактивной тревожности, числа баллов по шкале депрессии Бека, шкалам СМОЛ «Депрессия», «Психастения», «Ипохондрия».

Далее больным 2-й подгруппы дополнительно к комбинированной антигипертензивной терапии назначали анксиолитик и через 4 недели оценивали гемодинамические и клиничко-психопатологические показатели. Итак, у пациентов 2-й подгруппы исходно до начала антигипертензивной терапии САД было выше 180 мм рт. ст. и/или ДАД выше 110 мм рт. ст. Через 4 недели трехкомпонентной антигипертензивной терапии оптимальный уровень САД и ДАД соответственно менее 130 и 85 мм рт. ст., достигнут не был. Следующие 4 недели пациенты дополнительно к антигипертензивной терапии получали психотропный препарат с седативным эффектом. 10 больным назначали атаракс в таблетированной форме по 25 мг три раза в сутки, следующим 10 пациентам – адаптол по 500 мг 3 раза в

день в таблетках и еще 10 больным – фенибут в таблетках по 250 мг 4 раза в день.

Перед назначением психотропных веществ больные 2-й группы в 73,3% ( $n = 22$ ) жаловались на снижение настроения, в 70% ( $n = 21$ ) на чувство тревоги, в 43,3% ( $n = 13$ ) – на тоску, в 40% ( $n = 12$ ) – на нарушение аппетита. Часто встречались жалобы на нарушение сна – 25 пациентов (83,3%). При этом, жалобы на ухудшение памяти активно предъявляли 17 пациентов (56,7%), а на снижение сообразительности 10 больных (30%). Использование объективной оценки по опросникам показало, что клинически значимая депрессия по Шкале депрессии Бека (10 и более баллов) выявлена у 26 больных (86,7%), повышенный уровень личностной тревоги (45 баллов и более по Шкале Спилбергера) – у 18 (60%), реактивной тревоги – у 19 (63,3%), повышение показателей Шкалы враждебности – у 22 (73,3%) пациентов. Исходно для пациентов с рефрактерной АГ был характерен клиничко-психологический профиль с выраженной астено-депрессивной симптоматикой, враждебными и ипохондрическими реакциями на фоне высокой личностной тревожности.

Эффективность антигипертензивной терапии и анксиолитиков у больных при сочетании рефрактерной АГ и выраженной тревожности и депрессивности отражена в табл. 2.

**Таблица 2**

Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных АГ при различной тактике лечения ( $M \pm m$ )

| Показатели СМАД     | Исходно     | АнтиГТ      | АнтиГТ + атаракс | АнтиГТ + адаптол | АнтиГТ + фенибут |
|---------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|------------------|
| САД, мм рт. ст.     | 192,4 ± 2,7 | 141,5 ± 2,1 | 132,5 ± 1,7*     | 130,7 ± 2,0*     | 137,6 ± 1,5      |
| ДАД, мм рт. ст.     | 114,7 ± 2,3 | 94,2 ± 1,6  | 86,7 ± 1,8*      | 85,6 ± 1,5*      | 92,3 ± 1,4       |
| ИВ САД, %           | 47,9 ± 1,7  | 37,9 ± 1,5  | 23,2 ± 1,4*      | 24,5 ± 1,3*      | 36,7 ± 2,0       |
| ИВ ДАД, %           | 42,1 ± 1,5  | 33,5 ± 1,4  | 15,4 ± 1,1*      | 16,2 ± 0,9*      | 22,6 ± 1,5*      |
| Вар САД, мм рт. ст. | 28,2 ± 1,2  | 25,7 ± 2,0  | 12,5 ± 1,5*      | 13,2 ± 1,1*      | 19,8 ± 1,6*      |
| Вар ДАД, мм рт. ст. | 25,4 ± 0,8  | 22,1 ± 1,1  | 10,5 ± 0,9*      | 11,3 ± 0,8*      | 15,9 ± 1,3*      |

Примечание. \* – достоверные изменения показателей после назначения психотропного препарата при  $p < 0,05$ .

Критерием хорошего гипотензивного ответа явилось снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. и/или диастолического АД – на 5 мм рт. ст. либо достижение целевых уровней АД. Хороший гипотензивный эффект наблюдался в подгруппе при дополнительном назначении атаракса у 9 (90%), адаптола – у 8 (80%) и фенибута – у 3 (30%) пациентов.

Более выраженное снижение САД и ДАД, снижение нагрузки повышенным давлением, ограничение вариабельности

колебаний гемодинамических показателей отмечено при дополнительном назначении атаракса и адаптола. При добавлении к комбинированной антигипертензивной терапии фенибута изменение САД и ДАД носило характер тенденции к снижению, достоверные изменения по сравнению с результатами через 4 недели антигипертензивной терапии не происходили.

Анализ динамики клиничко-психологических показателей после курса лечения установил в двух группах пациентов с АГ,

получавших атаракс и адаптол, более выраженные и статистически значимые сдвиги. В группе больных, получавших фенибут, происходило снижение лишь по шкалам реактивной тревожности и психастении. Следовательно, более благоприятные сдвиги в эмоциональном фоне с редукцией тревожной и астено-депрессивной симптоматики наблюдали в подгруппах больных, принимавших атаракс и адаптол. Эффективность применения атаракса и адаптола оказалась в 100 и 90% случаев, а фенибута – только в 40% наблюдений. Эти данные свидетельствовали о том, что эффективность комбинированной антигипертензивной терапии при рефрактерной АГ выше у больных, отличающихся повышенной тревожностью, склонностью к фиксации внимания на своих ощущениях, пессимистической оценкой состояния своего здоровья и ситуации в целом при дополнительном использовании атаракса либо адаптола. Полученные данные явились основанием для назначения этих психотропных препаратов при лечении рефрактерной АГ после дополнительного комплексного исследования психопатологических особенностей пациентов.

#### Выводы

1. Больные с рефрактерной АГ нуждаются в клинико-психологическом обследовании для выделения контингента с высокой тревожностью и депрессией.

2. При лечении больных с рефрактерной АГ и высокой тревожностью комбинированными антигипертензивными препаратами дополнительное назначение анксиолитиков повышает гипотензивную эффективность.

#### Список литературы

1. Аведисова А.С. История создания антидепрессантов и перспективы применения новых препаратов этого класса // Фарматека. – 2006. – №7. – С.14–18.
2. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. По результатам программы КОМПАС / Р.Г. Оганов, Л.И. Ольбинская, А.Б. Смулевич и др. // Кардиология. – 2004. – №1. – С. 48–54.
3. Dunbar G.C. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients // Brit. J. Psychiat. – 1991. – Vol.159. – P.394–398.
4. Feighner J.P., Boyer W.F. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo // J. Clin. Psychiat. – 1992. – Vol. 53, №2. – P. 44–47.
5. Laws D., Ashford J.J., Anstee J.A. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine vs lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice // Acta Psychiat. Scand. – 1990. – Vol. 53. – P. 2474–2480.

#### Рецензенты:

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», г. Ростов-на-Дону;

Пакус И.О., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Областная больница №2», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 12.04.2011.